

Nutrición Hospitalaria



ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

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

Revisión/Reviews

- Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva 467
Contribution of Omega-3 Fatty Acids for Memory and Cognitive Function
- Unidades de medida utilizadas en los tratamientos para reducir el peso y la obesidad: Revisión sistemática 478
Measurement units used in treatments to reduce weight and obesity: Systematic review
- Intervenciones con actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer: una revisión sistemática 486
Supervised physical activity interventions in the management of cancer-related fatigue: a systematic review
- Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa 498
Role of peripheral serotonin in the insulin secretion and glucose homeostasis
- Infección quirúrgica y malnutrición 509
Surgical infection and malnutrition
- Interacciones entre fármacos y entre fármacos y nutrientes en la nutrición enteral: una revisión basada en evidencias 514
Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: A review based on evidences

Originales/Originals

OBESIDAD/OBESITY

- Estudio de prevalencia y asociación entre síntomas de asma y obesidad en la población pediátrica de Pamplona 519
Study of prevalence and association between asthma symptoms and obesity in the pediatric population of pamplona
- Factors associated with obesity in Brazilian children enrolled in the School Health Program: a case-control study 526
Factores asociados a la obesidad en niños brasileños inscritos en el programa de salud en la escuela: un estudio de caso control

PEDIATRÍA/PEDIATRICS

- Factores asociados al consumo de calcio en adolescentes mexicanas embarazadas 535
Associated factors to the calcium intake in mexican pregnant adolescents
- Defensas antioxidantes en leche materna en relación al número de gestas y a la edad de las madres 540
Antioxidant defences in breast milk in relation to number of pregnancies and age of mothers
- Evaluación de sangre, zinc, calcio y el nivel de plomo en la sangre entre los niños de 1 a 36 meses 548
Evaluation of blood zinc, calcium and blood lead levels among children aged 1-36 months
- Programa educativo afecta positivamente el consumo de grasa, frutas, verduras y actividad física en escolares Mexicanos 552
Educational program had a positive effect on the intake of fat, fruits and vegetables and physical activity in students attending public elementary schools of Mexico

SÍNDROME METABÓLICO/METABOLIC SYNDROME

- El impacto del ácido úrico sérico en el diagnóstico del síndrome metabólico en brasileños de mediana edad aparentemente saludables 562
The impact of serum uric acid on the diagnostic of metabolic syndrome in apparently healthy Brazilian middle-aged men
- Influencia de magnesio en la bioquímica del hierro y el estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 2 570
Influence of magnesium on biochemical parameters of iron and oxidative stress in patients with type 2 diabetes
- Relación entre ferritina, PCR y expresión de hepcidina con el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en sujetos obesos 577
Association between ferritin, high sensitivity c-reactive protein (hsCRP) and relative abundance of hepcidin mRNA with the risk of type 2 diabetes in obese subjects
- Análisis de conocimientos, hábitos y destrezas en una población diabética infantil: Intervención de Enfermería 585
Analysis of knowledge, habits and skills in a diabetic population childhood: nursing intervention.

ALIMENTOS FUNCIONALES/FUNCTIONAL FOOD

- Evaluación de la inocuidad de Stevia rebaudiana Bertonii cultivada en el sureste de México como edulcorante de alimentos 594
Safety assessment of stevia rebaudiana bertonii grown in southeastern Mexico as food sweetener

ANCIANOS/ELDERLY

- Calidad de vida relacionada con la salud y estado nutricional en noagenarios no institucionalizados: ¿están relacionados? 602
Non-institutionalized nonagenarians health-related quality of life and nutritional status: is there a link between them?

DEPORTE Y EJERCICIO/SPORTS AND EXERCISE

- El entrenamiento domiciliario en tapiz rodante reduce la grasa epicárdica y abdominal en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico 609
A home-based treadmill training reduced epicardial and abdominal fat in postmenopausal women with metabolic syndrome
- Comparación de dos métodos de campo para estimar la grasa corporal en diferentes disciplinas de la danza española 614
Comparison of two field methods for estimating body fat in different spanish dance disciplines
- Efectos de un programa rítmico y coreográfico en participantes obesos y con sobrepeso 622
Effects of a rhythmic and choreographic program in obese and overweight participants

VALORACIÓN NUTRICIONAL/NUTRITIONAL EVALUATION

- Estado nutricional y su impacto en el tiempo de la reubicación y en las complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía abdominal 629
Nutritional status and its impact on time and relocation in postoperative complications of abdominal patients undergoing surgery

- El riesgo nutricional en pacientes de cirugía y las asociaciones con la estancia hospitalaria y las complicaciones postoperatorias 636
Nutritional risk among surgery patients and associations with hospital stay and postoperative complications
- Asociaciones entre el crecimiento prenatal y la antropometría materna en el Uruguay 643
Relationship between fetus growth and maternal anthropometrics in Uruguay
- Soporte nutricional perioperatorio en los pacientes programados para cirugía digestiva en el Hospital Mateu Orfila (Maó-Menorca) 650
Pre-operative nutrition support in patients waiting for digestive surgery at hospital Mateu Orfila (Maó-Menorca)
- Relación entre la circunferencia de la cintura y el diámetro abdominal sagital medido en diferentes sitios anatómicos y biomarcadores del estado inflamatorio en hombres adultos sanos 663
Relationship between waist circumference and sagittal abdominal diameter measured at different anatomical sites and inflammatory biomarkers in apparently health men

OTROS/OTHERS

- Una variante genética del gen CAPN10 en sujetos mexicanos con dislipidemia se asocia con un aumento de las concentraciones de colesterol HDL después del consumo de un portafolio dietario de soja y fibra soluble 671
A genetic variant of the CAPN10 gene in Mexican subjects with dyslipidemia is associated with increased HDL-cholesterol concentrations after the consumption of a soy protein and soluble fiber dietary portfolio
- Dietopro.com: una nueva herramienta de gestión dietoterapéutica basada en la tecnología cloud computing 678
Dietopro.Com: a new tool for dietotherapeutical management based on cloud computing technology

Casos clínicos/Clinical cases

- Intervención dietético-terapéutica en candidiasis intestinal 686
Dietetic-therapeutic intervention in candidiasis intestinal
- A propósito de un caso de malnutrición muy extrema en una paciente que presenta Anorexia Nerviosa Restrictiva de larga evolución y no recibía tratamiento 690
About a very extreme malnutrition case in a female patient with long-term non-treated restrictive anorexia nervosa

Clásicos en nutrición/Classics in nutrition

- Grande Covián y la malnutrición infantil en la Guerra Civil Española; comentario a dos artículos clásicos publicados en Revista Clínica Española hace setenta años 695
Nutrition and child development i; nutritional status of school children in a peripheral district of Madrid (rev clin esp 1944; xii:87-94)
- Alimentación y desarrollo infantil II; el desarrollo físico comparativo de dos grupos de niños en edad escolar y distinto nivel económico (Rev Clin Esp 1944; 12:155-164) 708
Nutrition and child development ii; a comparison of physical development in two school children groups with different income level (rev clin esp 1944; 12:155-164)

Nutrición Hospitalaria

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

www.nutricionhospitalaria.com

**ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
PARENTERAL Y ENTERAL**

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 3

Septiembre 2014 • Vol. 30
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.**

Tarifas 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



aulamédica
formación en salud

www.aulamedica.es

© 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

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 de la Sociedad Española de Nutrición

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

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

Entra en

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

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

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
SENPE

 **aulamedica**
formación en salud

www.senpe.com
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).

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

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

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

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

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

2.7 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 reconviertan en carta científica cuyas características son:

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

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

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

2.9 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.

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

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

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

3. PROCESO EDITORIAL

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

Los autores 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 Garcia de Lorenzo. El factor de impacto de Nutrición Hospitalaria incrementado... y los costes de edición también. *Nutr Hosp* 2012; 27(5)).

Nutrición Hospitalaria

www.nutricionhospitalaria.com

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

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

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

COORDINADORES DEL COMITÉ DE REDACCIÓN

IRENE BRÉTÓN LESMES

H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid)
lbretón.hgugm@salud.madrid.org

ALICIA CALLEJA FERNÁNDEZ

Complejo Asist. Univ. de León (León)
calleja.alicia@gmail.com

CRISTINA CUERDA COMPES

H. G. Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

IGNACIO JÁUREGUI LOBERA

Universidad Pablo de Olavide
(Sevilla) ignacio-ja@telefonica.net

ROSA ANGÉLICA LAMA MORÉ

H. U. Infantil La Paz (Madrid)
rlama.hulp@salud.madrid.org

DANIEL DE LUIS ROMÁN

H. U. de Valladolid (Valladolid)
dadluis@yahoo.es

LUIS MIGUEL LUENGO PÉREZ

H. U. Infanta Cristina (Badajoz)
luismluengo@hotmail.com

DAVID MARTÍNEZ GÓMEZ

Instituto del Frio. CSIC (Madrid)
d.martinez@uam.es

J. M. MORENO VILLARES

Hospital 12 de Octubre (Madrid)
jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

CONSUELO PEDRÓN GINER

H. I. U. Niño Jesús (Madrid)
consuelocarmen.pedron@salud.madrid.org

MARÍA DOLORES RUIZ LÓPEZ

Universidad de Granada (Granada)
mdruiz@ugr.es

MIGUEL A. MARTÍNEZ OLMOS

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

FRANCISCO J. SÁNCHEZ-MUÑIZ

Universidad Complutense (Madrid)
frasan@ucm.es

CARMINA WANDEN-BERGHE

Univ. CEU Cardenal Herrera (Alicante)
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)

Coordinadora de Alimentos funcionales

M. GONZÁLEZ-GROSS

Univ. Complutense de Madrid (Madrid)

Coordinador con Felanpe

LUIS ALBERTO NIN

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

G. Varela Moreiras (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. Criveli (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

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

J. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

M. C. Falcao (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*

SENPE

AGRADECIMIENTOS

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

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

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

SENPE

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

Presidente

• MIGUEL LEÓN
SANZ

Vicepresidenta

• CARMEN SÁNCHEZ
ALVAREZ

Tesorera

• MERCEDES CERVERA
PERIS

Secretaria

• ROSA BURGOS
PELÁEZ

Vocales

- LORENA ARRIBAS HORTIGÜELA
- ROSANA ASHBAUGH ENGUIDANOS
- 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 CREUS[†]
- 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 Grupo
de Trabajo**

• GABRIEL OLVEIRA FUSTER

**Director de la Revista
Nutr Hosp**

• JESÚS CULEBRAS FERNÁNDEZ

SUMARIO

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

REVISIONES

- CONTRIBUCIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 PARA LA MEMORIA Y LA FUNCIÓN COGNITIVA 467
Dan L. Waitzberg, Priscila Garla
- UNIDADES DE MEDIDA UTILIZADAS EN LOS TRATAMIENTOS PARA REDUCIR EL PESO Y LA OBESIDAD: REVISIÓN SISTEMÁTICA 478
Ana Isabel Gutiérrez Hervás, Manuel Reig García-Galbis, Mª Mercedes Rizo Baeza, Ernesto Cortés Castell, Norma Mur Villar y MJ Aguilar Cordero
- INTERVENCIONES CON ACTIVIDAD FÍSICA SUPERVISADA EN EL MANEJO DE LA FATIGA RELACIONADA CON EL CÁNCER: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 486
Jose F. Meneses-Echavez, Emilio González-Jiménez, Jorge E. Correa, Robinson Ramírez-Vélez
- PAPEL DE LA SEROTONINA PERIFÉRICA EN LA SECRECIÓN DE INSULINA Y LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA 498
Luis Rodrigo Cataldo,a, Víctor Antonio Cortés, José Eduardo Galgani,b, Pablo Roberto Olmos y José Luis Santosc
- INFECCIÓN QUIRÚRGICA Y MALNUTRICIÓN 509
Daniel A de Luis, Jesus M Culebras, Rocio Aller and Jose María Eiros-Bouza
- INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN LA NUTRICIÓN ENTERAL: UNA REVISIÓN BASADA EN EVIDENCIAS 514
Renata Ferreira Silva and Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

ORIGINALES

Obesidad

- ESTUDIO DE PREVALENCIA Y ASOCIACIÓN ENTRE SÍNTOMAS DE ASMA Y OBESIDAD EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE PAMPLONA 519
Noelia Álvarez Zallo, Francisco Guillen Grima, Inés Aguinaga-Ontoso, Juana Hermoso-de-Mendoza-Cantón, Blanca Marín Fernández, Inmaculada Serrano-Monzó y Cristina Azcona San Julián
- FACTORES ASOCIADOS A LA OBESIDAD EN NIÑOS BRASILEROS INSCRIPTOS EN EL PROGRAMA DE SALUD EN LA ESCUELA: UN ESTUDIO DE CASO CONTROL 526
Renata Félix Honório, MSc and Maria Claret Costa Monteiro Hadler, PhD.

Pediatría

- FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO DE CALCIO EN ADOLESCENTES MEXICANAS EMBARAZADAS 535
Elizabeth Guzmán-Mercado, Edgar M. Vásquez-Garibay, Rogelio Troyo-Sanromán, Mercedes González-Hita, Hiliana Romo-Huerta y Enrique Romero-Velarde
- DEFENSAS ANTIOXIDANTES EN LECHE MATERNA EN RELACIÓN AL NÚMERO DE GESTAS Y A LA EDAD DE LAS MADRES 540
Patricia Carolina Castillo-Castañeda, Ramón Gaxiola-Robles, Lía Celina Méndez- Rodríguez y Tania Zenteno-Savín
- EVALUACIÓN DE SANGRE, ZINC, CALCIO Y EL NIVEL DE PLOMO EN LA SANGRE ENTRE LOS NIÑOS DE 1 A 36 MESES 548
XiaoJun Ji, Hong He, Lisheng Ren, Ji Liu and Chunhua Han
- PROGRAMA EDUCATIVO AFECTA POSITIVAMENTE EL CONSUMO DE GRASA, FRUTAS, VERDURAS Y ACTIVIDAD FÍSICA EN ESCOLARES MEXICANOS 552
Trinidad Quizán-Plata, Liliana Villarreal Meneses, Julián Esparza Romero, Adriana V. Bolaños Villar y R. Giovanni Díaz Zavala

continuación ►►►

SUMARIO (continuación)

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

Síndrome metabólico

- EL IMPACTO DEL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN BRASILEÑOS DE MEDIANA EDAD APARENTEMENTE SALUDABLES..... 562
Alessandro de Oliveira, Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Paula Guedes Cocate, Josefina Bressan, Alexandre Azevedo Novello, Elizaria Cardoso dos Santos y Antônio José Natali
- INFLUENCIA DE MAGNESIO EN LA BIOQUÍMICA DEL HIERRO Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2..... 570
Fabiane Araújo Sampaio, Mayara Monte Feitosa, Cristiane Hermes Sales, Danilla Michelle Costa e Silva, Kyria Jayanne Clímaco Cruz, Francisco Erasmo Oliveira, Célia Colli and Dilina do Nascimento Marreiro.
- RELACIÓN ENTRE FERRITINA, PCRUS Y EXPRESION DE HEPcidina CON EL RIESGO DE DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN SUJETOS OBESOS 577
Mónica Andrews Guzmán y Miguel Arredondo Olguín
- ANÁLISIS DE CONOCIMIENTOS, HÁBITOS Y DESTREZAS EN UNA POBLACIÓN DIABÉTICA INFANTIL: INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA..... 585
Silvia Navarro Prado, Emilio González-Jiménez, Leticia Yus López, María Isabel Tovar Gálvez y Miguel Ángel Montero-Alonso

Alimentos funcionales

- EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE STEVIA REBAUDIANA BERTONI CULTIVADA EN EL SURESTE DE MÉXICO COMO EDULCORANTE DE ALIMENTOS 594
Irma Aranda-González, Enrique Barbosa-Martín, Rocío Toraya-Avilés, Maira Segura-Campos, Yolanda Moguel-Ordoñez y David Betancur-Ancona

Ancianos

- CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y ESTADO NUTRICIONAL EN NONAGENARIOS NO INSTITUCIONALIZADOS: ¿ESTÁN RELACIONADOS? 602
S. Jiménez-Redondo, B. Beltrán de Miguel, J. Gómez-Pavón, and C. Cuadrado Vives

Deporte y ejercicio

- EL ENTRENAMIENTO DOMICILIARIO EN TAPIZ RODANTE REDUCE LA GRASA EPICÁRDICA Y ABDOMINAL EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME METABÓLICO 609
Gabriel Fornieles González, Miguel Ángel Rosety Rodríguez, María Antonia Rodríguez Pareja, Antonio Díaz Ordóñez, Jesús Rosety Rodríguez, María Teresa Pery Bohorquez, Francisco Brenes Martín, Antonio Escribano Ocon, Manuel Rosety Rodríguez, Francisco Javier Ordóñez Muñoz, Rocío Toro Cebada and Ignacio Rosety Rodríguez
- COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE CAMPO PARA ESTIMAR LA GRASA CORPORAL EN DIFERENTES DISCIPLINAS DE LA DANZA ESPAÑOLA 614
José Ramón Alvero-Cruz, Mike Marfell-Jones, Fernando Alacid, Pedro Artero Orta, Lorena Correas-Gómez, Fernando Santonja Medina and Elvis A Carnero,
- EFECTOS DE UN PROGRAMA RÍTMICO Y COREOGRÁFICO EN PARTICIPANTES OBESOS Y CON SOBREPESO 622
Cristina Monleón, Ana Pablos, Filomena Carnide, Marta Martín y Carlos Pablos

Valoración nutricional

- ESTADO NUTRICIONAL Y SU IMPACTO EN EL TIEMPO DE LA REUBICACIÓN Y EN LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL 629
Francisca Leide da Silva Nunes, Patrícia Calado Ferreira Pinheiro Gadelha, Milena Damasceno de Souza Costa, Ana Carolina Ribeiro de Amorim and Maria da Guia Bezerra da Silva

continuación ►►►

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMARIO (continuación)

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

- EL RIESGO NUTRICIONAL EN PACIENTES DE CIRUGÍA Y LAS ASOCIACIONES CON LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS..... 636
Bruna Lúcia de Mendonça Soares (Soares, BLM) and Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos (Burgos, MGPA)
- ASOCIACIONES ENTRE EL CRECIMIENTO PRENATAL Y LA ANTROPOMETRÍA MATERNA EN EL URUGUAY..... 643
Francisco Mardones Santander, Isabel Bove y Angélica Domínguez de Landa
- SOPORTE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO EN LOS PACIENTES PROGRAMADOS PARA CIRUGÍA DIGESTIVA EN EL HOSPITAL MATEU ORFILA (MAÓ-MENORCA) 650
Josep Lluch Taltavull, Gabriel Mercadal Orfila y Fernando Alcaide Matas
- RELACIÓN ENTRE LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA Y EL DIÁMETRO ABDOMINAL SAGITAL MEDIDO EN DIFERENTES SITIOS ANATÓMICOS Y BIOMARCADORES DEL ESTADO INFLAMATORIO EN HOMBRES ADULTOS SANOS..... 663
Fernanda de Carvalho Vidigal, Lina Enriqueta Frandsen Paez de Lima Rosado, Gilberto Paixão Rosado, Rita de Cassia Lanes Ribeiro and Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Otros

- UNA VARIANTE GENÉTICA DEL GEN CAPN10 EN SUJETOS MEXICANOS CON DISLIPIDEMIA SE ASOCIA CON UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE COLESTEROL HDL DESPUÉS DEL CONSUMO DE UN PORTAFOLIO DIETARIO DE DE SOYA Y FIBRA SOLUBLE 671
*Martha Guevara-Cruz, Nimbe Torres1, Armando R. Tovar1, M Elizabeth Tejero, Ashley Castellanos-Jankiewicz, and Laura del Bosque-Plata**
- DIETOPRO.COM: UNA NUEVA HERRAMIENTA DE GESTIÓN DIETOTERAPÉUTICA BASADA EN LA TECNOLOGÍA CLOUD COMPUTING 678
Candido Gabriel García, Natividad Sebastià, Esther Blasco y José Miguel Soriano

CASOS CLÍNICOS

- INTERVENCIÓN DIETÉTICO-TERAPÉUTICA EN CANDIDIASIS INTESTINAL..... 686
Inma de la Casa Moreno, José Miguel Soriano del Castillo y Lydia Micó Pascual
- A PROPÓSITO DE UN CASO DE MALNUTRICIÓN MUY EXTREMA EN UNA PACIENTE QUE PRESENTA ANOREXIA NERVIOSA RESTRICTIVA DE LARGA EVOLUCIÓN Y NO RECIBÍA TRATAMIENTO 690
Beatriz Pelegrina Cortés, María Augusta Guillén Sacoto, Samara Palma Milla, Arturo Lisbona Catalán, María Martín Fuentes y Carmen Gómez-Candela.

CLÁSICOS EN NUTRICIÓN

- GRANDE COVIÁN Y LA MALNUTRICION INFANTIL EN LA GUERRA CIVIL ESPAÑOLA; COMENTARIO A DOS ARTÍCULOS CLÁSICOS PUBLICADOS EN REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA HACE SETENTA AÑOS 695
Jesus M Culebras
- ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO INFANTIL I; EL ESTADO NUTRITIVO DE LOS NIÑOS EN EDAD ESCOLAR DE UN SUBURBIO MADRILEÑO (REV CLIN ESP 1944; XII:87-94)..... 699
F. Grande Covián, J. Rof Carballo, F. Jiménez García y A. Morata Cernuda
- ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO INFANTIL II; EL DESARROLLO FÍSICO COMPARATIVO DE DOS GRUPOS DE NIÑOS EN EDAD ESCOLAR Y DISTINTO NIVEL ECONÓMICO (REV CLIN ESP 1944; 12:155-164) 708
F Grande Covián, J Rof Carballo y F Jiménez García

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMMARY

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

REVIEWS

- CONTRIBUTION OF OMEGA-3 FATTY ACIDS FOR MEMORY AND COGNITIVE FUNCTION..... 467
Dan L. Waitzberg, Priscila Garla
- MEASUREMENT UNITS USED IN TREATMENTS TO REDUCE WEIGHT AND OBESITY. SYSTEMATIC REVIEW 478
Ana Isabel Gutiérrez Hervás, Manuel Reig García-Galbis, Mª Mercedes Rizo Baeza, Ernesto Cortés Castell, Norma Mur Villar y MJ Aguilar Cordero
- SUPERVISED PHYSICAL ACTIVITY INTERVENTIONS IN THE MANAGEMENT OF CANCER-RELATED FATIGUE: A SYSTEMATIC REVIEW 486
Jose F. Meneses-Echavez, Emilio González-Jiménez, Jorge E. Correa, Robinson Ramírez-Vélez
- ROLE OF PERIPHERAL SEROTONIN IN THE INSULIN SECRETION AND GLUCOSE HOMEOSTASIS..... 498
Luis Rodrigo Cataldo,a, Víctor Antonio Cortés, José Eduardo Galgani,b, Pablo Roberto Olmos y José Luis Santos
- SURGICAL INFECTION AND MALNUTRITION..... 509
Daniel A de Luis, Jesus M Culebras , Rocio Aller and Jose María Eiros-Bouza
- INTERACTIONS BETWEEN DRUGS AND DRUG-NUTRIENT IN ENTERAL NUTRITION: A REVIEW BASED ON EVIDENCES 514
Renata Ferreira Silva and Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

ORIGINALS

Obesity

- STUDY OF PREVALENCE AND ASSOCIATION BETWEEN ASTHMA SYMPTOMS AND OBESITY IN THE PEDIATRIC POPULATION OF PAMPLONA 519
Noelia Álvarez Zallo, Francisco Guillen Grima, Inés Aguinaga-Ontoso, Juana Hermoso-de-Mendoza-Cantón, Blanca Marín Fernández, Inmaculada Serrano-Monzó y Cristina Azcona San Julián
- FACTORS ASSOCIATED WITH OBESITY IN BRAZILIAN CHILDREN ENROLLED IN THE SCHOOL HEALTH PROGRAM: A CASE-CONTROL STUDY..... 526
Renata Félix Honório, MSc and Maria Claret Costa Monteiro Hadler, PhD.

Pediatrics

- ASSOCIATED FACTORS TO THE CALCIUM INTAKE IN MEXICAN PREGNANT ADOLESCENTS 535
Elizabeth Guzmán-Mercado, Edgar M. Vásquez-Garibay, Rogelio Troyo-Sanromán, Mercedes González-Hita, Hiliana Romo-Huerta y Enrique Romero-Velarde
- ANTIOXIDANT DEFENCES IN BREAST MILK IN RELATION TO NUMBER OF PREGNANCIES AND AGE OF MOTHERS 540
Patricia Carolina Castillo-Castañeda, Ramón Gaxiola-Robles, Lía Celina Méndez- Rodríguez y Tania Zenteno-Savín
- EVALUATION OF BLOOD ZINC, CALCIUM AND BLOOD LEAD LEVELS AMONG CHILDREN AGED 1-36 MONTHS 548
Xiaojun Ji, Hong He, Lisheng Ren, Ji Liu and Chunhua Han
- EDUCATIONAL PROGRAM HAD A POSITIVE EFFECT ON THE INTAKE OF FAT, FRUITS AND VEGETABLES AND PHYSICAL ACTIVITY IN STUDENTS ATTENDING PUBLIC ELEMENTARY SCHOOLS OF MEXICO 552
Trinidad Quizán-Plata, Liliana Villarreal Meneses, Julián Esparza Romero, Adriana V. Bolaños Villar y R. Giovanni Díaz Zavala

continued ►►►

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMMARY (continuation)

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

Metabolic syndrome

- THE IMPACT OF SERUM URIC ACID ON THE DIAGNOSTIC OF METABOLIC SYNDROME IN APPARENTLY HEALTHY BRAZILIAN MIDDLE-AGED MEN 562
Alessandro de Oliveira, Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Paula Guedes Cocate, Josefina Bressan, Alexandre Azevedo Novello, Elizaria Cardoso dos Santos y Antônio José Natali
- INFLUENCE OF MAGNESIUM ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF IRON AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES 570
Fabiane Araújo Sampaio, Mayara Monte Feitosa, Cristiane Hermes Sales, Danilla Michelle Costa e Silva, Kyria Jayanne Clímaco Cruz, Francisco Erasmo Oliveira, Célia Colli and Dilina do Nascimento Marreiro.
- ASSOCIATION BETWEEN FERRITIN, HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (HSCR) AND RELATIVE ABUNDANCE OF HEPcidIN MRNA WITH THE RISK OF TYPE 2 DIABETES IN OBESE SUBJECTS 577
Mónica Andrews Guzmán y Miguel Arredondo Olguín
- ANALYSIS OF KNOWLEDGE, HABITS AND SKILLS IN A DIABETIC POPULATION CHILDHOOD: NURSING INTERVENTION. 585
Silvia Navarro Prado, Emilio González-Jiménez, Leticia Yus López, María Isabel Tovar Gálvez y Miguel Ángel Montero-Alonso

Functional food

- SAFETY ASSESSMENT OF STEVIA REBAUDIANA BERTONI GROWN IN SOUTHEASTERN MEXICO AS FOOD SWEETENER 594
Irma Aranda-González, Enrique Barbosa-Martín, Rocío Toraya-Avilés, Maira Segura-Campos, Yolanda Moguel-Ordoñez y David Betancur-Ancona

Elderly

- NON-INSTITUTIONALIZED NONAGENARIANS HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND NUTRITIONAL STATUS: IS THERE A LINK BETWEEN THEM? 602
S. Jiménez-Redondo, B. Beltrán de Miguel, J. Gómez-Pavón, and C. Cuadrado Vives

Sport and Exercise

- A HOME-BASED TREADMILL TRAINING REDUCED EPICARDIAL AND ABDOMINAL FAT IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME 609
Gabriel Fornieles González, Miguel Ángel Rosety Rodríguez, María Antonia Rodríguez Pareja, Antonio Díaz Ordóñez, Jesús Rosety Rodríguez, María Teresa Pery Bohorquez, Francisco Brenes Martin, Antonio Escribano Ocon, Manuel Rosety Rodríguez, Francisco Javier Ordóñez Muñoz, Rocío Toro Cebada and Ignacio Rosety Rodríguez
- COMPARISON OF TWO FIELD METHODS FOR ESTIMATING BODY FAT IN DIFFERENT SPANISH DANCE DISCIPLINES 614
José Ramón Alvero-Cruz, Mike Marfell-Jones, Fernando Alacid, Pedro Artero Orta, Lorena Correias-Gómez, Fernando Santonja Medina and Elvis A Carnero,
- EFFECTS OF A RHYTHMIC AND CHOREOGRAPHIC PROGRAM IN OBESE AND OVERWEIGHT PARTICIPANTS 622
Cristina Monleón, Ana Pablos, Filomena Carnide, Marta Martín y Carlos Pablos

Nutritional Evaluation

- NUTRITIONAL STATUS AND ITS IMPACT ON TIME AND RELOCATION IN POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF ABDOMINAL PATIENTS UNDERGOING SURGERY 629
Francisca Leide da Silva Nunes, Patrícia Calado Ferreira Pinheiro Gadelha, Milena Damasceno de Souza Costa, Ana Carolina Ribeiro de Amorim and Maria da Guia Bezerra da Silva

continued ►►►

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMMARY (continuation)

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

- NUTRITIONAL RISK AMONG SURGERY PATIENTS AND ASSOCIATIONS WITH HOSPITAL STAY AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS..... 636
Bruna Lúcia de Mendonça Soares (Soares, BLM) and Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos (Burgos, MGPA)
- RELATIONSHIP BETWEEN FETUS GROWTH AND MATERNAL ANTHROPOMETRICS IN URUGUAY..... 643
Francisco Mardones Santander, Isabel Bove y Angélica Domínguez de Landa
- PRE-OPERATIVE NUTRITION SUPPORT IN PATIENTS WAITING FOR DIGESTIVE SURGERY AT HOSPITAL MATEU ORFILA (MAÓ-MENORCA)..... 650
Josep Lluçh Taltavull, Gabriel Mercadal Orfila y Fernando Alcaide Matas
- RELATIONSHIP BETWEEN WAIST CIRCUMFERENCE AND SAGITTAL ABDOMINAL DIAMETER MEASURED AT DIFFERENT ANATOMICAL SITES AND INFLAMMATORY BIOMARKERS IN APPARENTLY HEALTH MEN..... 663
Fernanda de Carvalho Vidigal, Lina Enriqueta Frandsen Paez de Lima Rosado, Gilberto Paixão Rosado, Rita de Cassia Lanes Ribeiro and Sylvia do Carmo Castro Franceschini
- Others**
- A GENETIC VARIANT OF THE CAPN10 GENE IN MEXICAN SUBJECTS WITH DYSLIPIDEMIA IS ASSOCIATED WITH INCREASED HDL-CHOLESTEROL CONCENTRATIONS AFTER THE CONSUMPTION OF A SOY PROTEIN AND SOLUBLE FIBER DIETARY PORTFOLIO 671
*Martha Guevara-Cruz, Nimbe Torres1, Armando R. Tovar1, M Elizabeth Tejero, Ashley Castellanos-Jankiewicz, and Laura del Bosque-Plata**
- DIETOPRO.COM: A NEW TOOL FOR DIETOTHERAPEUTICAL MANAGEMENT BASED ON CLOUD COMPUTING TECHNOLOGY 678
Candido Gabriel García, Natividad Sebastià, Esther Blasco y José Miguel Soriano
- CLINICAL CASES**
- DIETETIC-THERAPEUTIC INTERVENTION IN CANDIDIASIS INTESTINAL..... 686
Inma de la Casa Moreno, José Miguel Soriano del Castillo y Lydia Micó Pascual
- ABOUT A VERY EXTREME MALNUTRITION CASE IN A FEMALE PATIENT WITH LONG-TERM NON-TREATED RESTRICTIVE ANOREXIA NERVOSA 690
Beatriz Pelegrina Cortés, María Augusta Guillén Sacoto, Samara Palma Milla, Arturo Lisbona Catalán, María Martín Fuentes y Carmen Gómez-Candela.
- CLASSICS IN NUTRITION**
- GRANDE COVIÁN AND CHILDREN MALNUTRITION DURING THE SPANISH CIVIL WAR: COMMENTS ON TWO CLASSIC PAPERS PUBLISHED IN "REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA" SEVENTY YEARS AGO 695
Jesus M Culebras
- NUTRITION AND CHILD DEVELOPMENT I; NUTRITIONAL STATUS OF SCHOOL CHILDREN IN A PERIPHERAL DISTRICT OF MADRID (REV CLIN ESP 1944; XII:87-94)..... 699
F. Grande Covián, J. Rof Carballo, F. Jiménez García y A. Morata Cernuda
- NUTRITION AND CHILD DEVELOPMENT II; A COMPARISON OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN TWO SCHOOL CHILDREN GROUPS WITH DIFFERENT INCOME LEVEL (REV CLIN ESP 1944; 12:155-164)..... 708
F Grande Covián, J Rof Carballo y F Jiménez García



Revisión

Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva

Dan L. Waitzberg^{1,2}, Priscila Garla²

¹Departamento de Gastroenterología de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. ²Laboratorio de Investigación Médica LIM 35 – FMUSP. Brasil.

Resumen

Una disminución de la función cognitiva y de la memoria se considera que es una consecuencia normal del envejecimiento. Los ácidos grasos omega-3 poliinsaturados son cada vez más propuestos como suplementos dietéticos con la capacidad de reducir el riesgo de deterioro cognitivo, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA).

Objetivo: Estudiar el efecto de los omega-3 en el deterioro cognitivo a través de la revisión de estudios recientes de observación, intervención y experimentales.

Métodos: Se realizó una búsqueda en PubMed, Medline, Cochrane y Embase para los estudios epidemiológicos y clínicos en la literatura internacional que utilizan combinaciones de las siguientes palabras clave: “la enfermedad de Alzheimer”, “deterioro cognitivo leve”, “función cognitiva”, “factores dietéticos”, “ácidos grasos omega-3”, “EPA y DHA”.

Conclusiones: Los estudios han demostrado el papel protector de los ácidos grasos omega-3 en el deterioro cognitivo leve, demencia y en el riesgo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer en los adultos mayores. Se necesitan más estudios para comprender el mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 sobre la cognición. Las dosis, la composición de cápsulas de EPA y DHA y el tiempo de suplementación deben ser explorados.

(Nutr Hosp. 2014;30:467-477)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7632

Palabras clave: Ácidos grasos omega-3. EPA y DHA. Enfermedad de Alzheimer. Función cognitiva. Demencia.

Lista de Abreviaturas:

IBGE: Instituto Brasileño de Geografía y Estadística.

EPA: Eicosapentanoico.

DHA: Docosahexaenoico.

Correspondencia: Dan L. Waitzberg.

Av. Dr. Arnaldo, 455

Cerqueira César - Sala 2208

CEP: 01246903 - São Paulo - SP – Brasil

E-mail: dan@ganep.com.br, prigarla@gmail.com

Recibido: 27-V-2014.

Aceptado: 28-VI-2014.

CONTRIBUTION OF OMEGA-3 FATTY ACIDS FOR MEMORY AND COGNITIVE FUNCTION

Abstract

A decline in memory and cognitive function is considered to be a normal consequence of aging. Polyunsaturated omega-3 fatty acids are increasingly proposed as dietary supplements with the ability to reduce the risk of cognitive decline, including Alzheimer's disease (AD).

Aim: To study the effect of omega-3 on cognitive decline through the review of recent observational, interventional, and experimental studies.

Methods: We conducted a Pubmed, Medline, Cochrane and Embase search for epidemiological and clinical studies in the international literature using combinations of the following keywords: “Alzheimer's disease”, “mild cognitive impairment”, “cognitive function”, “dietary factors”, “omega-3 fatty acids”, “EPA and DHA”.

Conclusions: Studies have shown the protective role of omega-3 fatty acids in mild cognitive impairment, dementia, and the risk and progression of Alzheimer's disease in the elderly. Further studies are needed to understand the mechanism of action of omega-3 fatty acids on cognition. Doses, composition of EPA and DHA capsules and time of supplementation should be explored.

(Nutr Hosp. 2014;30:467-477)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7632

Key words: Omega-3 fatty acids. EPA and DHA. Alzheimer's disease. Cognitive function. Dementia.

CAMCOG: Test Cognitivo de Cambridge.

MMS: Mini-Examen del Estado Mental.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

ApoE: Apolipoproteína E.

AG n-3: Ácidos Grasos Omega-3.

AGPI: Ácidos Grasos de cadena longa Poliinsaturados.

ALA: Alfa-linolenico.

AA: Ácido Araquidónico.

PGE2: Prostaglandina E2.

PGE3: Prostaglandina E3.

LTB5: Leucotrieno B5.

LTB4: Leucotrieno B4.

TX2: Tromboxano 2.

TX3: Tromboxano 3.
 PAF: Factor de Agregación Plaquetaria.
 IL-6: Interleuquina -6.
 TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral-alfa.
 IL-1 β : Interleuquina -1 beta.
 IL-10: Interleuquina -10.
 PPAR- γ : Receptor gama Activado por Proliferador de Peroxisoma.
 NF- κ B: Factor de Transcripción Nuclear.
 DCL: Deterioro Cognitivo Leve.
 E-EPA: Etil EPA.
 RBANS: versión japonesa de la prueba de evaluación del estado neuropsicológico.
 CIBIC-plus: Escala de Alteraciones Comportamentales.
 ADAS-cog: Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer.
 ARCD: Test de Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad.
 AL: Alfa-lipoico.
 AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

Introducción

Envejecimiento

Los datos epidemiológicos y demográficos muestran la creciente población de edad avanzada en el mundo. En Brasil, según el Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE), se espera que la población de edad avanzada pase de 14,9 millones (7,4 % de la población total) en 2013 para 58,4 millones (26,7 % del total) en 2060. En el mismo período, se espera que la esperanza de vida en Brasil pase de los actuales 75 años a los 81 años¹.

El crecimiento de la población de edad avanzada está relacionado, en parte, a la disminución de la fecundidad de la población fértil y a la mayor longevidad de las personas mayores. Este aumento de la supervivencia se ha logrado gracias a los avances médicos y tecnológicos, mayor nivel educativo y la mejora de las condiciones de higiene y de alimentación.^{1,2}

La preocupación actual es garantizar el envejecimiento con calidad de vida, permitiendo a las personas mayores disfrutar plenamente de las posibilidades que la vida les pueda ofrecer.

El envejecimiento fisiológico incluye alteraciones en las funciones mentales y orgánicas, debido exclusivamente a los efectos de la edad avanzada sobre el cuerpo. La senescencia es el proceso natural de envejecimiento humano que compromete gradualmente aspectos físicos, funcionales y cognitivos. Pacientes de edad avanzada a menudo sufren, junto al envejecimiento, enfermedades degenerativas crónicas y / o infecciosas que agravan la reducción de sus reservas y funciones orgánicas. Estas condiciones pueden afectar negativamente el estado nutricional del individuo, de por sí potencialmente empobrecido. Son varios condicionantes

para la desnutrición en los adultos mayores, entre ellos una menor autonomía en la adquisición, preparación y consumo de nutrientes, gusto alterado, cuando se evitan las frutas, verduras, granos, carnes y pescados, prefiriendo los alimentos semi-blandos, de fácil digestión.^{3,4} La ingesta de una dieta desequilibrada, baja en minerales, vitaminas, de bajo contenido de proteínas y lípidos, aunque rica en hidratos de carbono, puede traducirse en marcos de obesidad sarcopénica e, incluso, de malnutrición proteico-energética. La desnutrición o riesgo nutricional en las personas de edad avanzada a partir de los 60 años puede llegar hasta el 48% y puede evolucionar después de los 75 años con la prevalencia de micro deficiencias de nutrientes, deshidratación, debilidad, fatiga, apatía, disminución de la fuerza muscular, infección inmunosupresora, pérdida ósea, factores que incrementan el riesgo de morbilidad y mortalidad.³

Un buen estado nutricional, obtenido con el aporte equilibrado de nutrientes, puede contribuir a la promoción de la salud, el mantenimiento de la independencia y la autonomía de las personas mayores y la mejora de su calidad de vida.⁴

El envejecimiento cognitivo puede ser visto como un deterioro gradual y progresivo de la función cognitiva asociada con el envejecimiento normal. Esta disminución se ha atribuido a los cambios relacionados con la disminución del volumen, la vascularización y la integración funcional del cerebro. La tasa de declive cognitivo en los ancianos puede variar, lo que motiva los esfuerzos para identificar factores ambientales modificables como el ejercicio físico, la alimentación saludable y el apoyo social que, cuando se aplican, pueden ayudar a reducir el envejecimiento cognitivo.²

El estado cognitivo también puede ser influenciado por varios factores, incluyendo la herencia genética y sus polimorfismos, calidad de vida, las enfermedades crónico-degenerativas, cerebrales y sistémicas, y también por nutrientes específicos.⁵ Entre los nutrientes, sobresalen, en los últimos años, los derivados de aceites de peces marinos, a saber, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de tipo omega-3, Eicosa-pentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

El objetivo de esta revisión es estudiar el efecto de los ácidos grasos EPA y DHA en la prevención, el retraso y tratamiento de los trastornos cognitivos en las personas mayores. Se buscaron estudios en las bases de datos de *Pubmed*, *Medline*, *Cochrane* y *Embase* usando las siguientes palabras clave: “la enfermedad de Alzheimer”, “deterioro cognitivo leve”, “función cognitiva”, “factores de la dieta”, “ácidos grasos omega-3”, “EPA y DHA”.

La función cognitiva: pruebas y evaluación

La función cognitiva puede ser evaluada por tests específicos usados comúnmente en la práctica clínica para ayudar en el diagnóstico de demencia.⁶ Entre los

Tabla I
Pruebas de evaluación cognitivas aplicadas en ancianos sanos, los pacientes con demencia y la enfermedad de Alzheimer.⁷⁻¹⁰

<i>Ensayos</i>	<i>Formas de Medición</i>
CAMCOG ⁷	Aplicación de las puntuaciones de la orientación, el lenguaje, la memoria, la atención, el cálculo, la función ejecutiva y la percepción.
Escala Blessed ⁸	Evaluación de la dependencia del paciente en relación con las actividades diarias, el cambio de hábitos y trastornos de conducta, fácil de usar y capaz de ser realizado por el proveedor de cuidado mismo.
MMSE ⁹	Aplicación de las puntuaciones de la orientación espacial, temporal y memoria inmediata y de evocación, el cálculo, el lenguaje, la denominación, la repetición, la comprensión, la escritura y copias de dibujos.
Fluidez verbal ¹⁰	Evaluación de la capacidad de almacenamiento de la memoria, la capacidad de recuperar la información almacenada en memoria y del procesamiento de las funciones realizadas (habilidad de organizar pensamientos y estrategias utilizadas para buscar palabras).

más utilizados están la prueba cognitiva Cambridge (CAMCOG), la escala de Blessed, Mini Examen de Estado Mental (MMSE por sus siglas en inglés) y la prueba de fluidez verbal, que se describen brevemente en la tabla I⁷⁻¹⁰.

El MMSE es una herramienta para la evaluación de la función cognitiva más utilizada en todo el mundo. Se trata de una escala simple, de rápida implementación y puede ser administrada por otros profesionales de la salud, no necesariamente médicos. Se compone de varias preguntas, agrupadas en siete categorías, cada una de ellas con el objetivo de evaluar las funciones cognitivas específicas: orientación al tiempo (5 puntos), la orientación al lugar (5 puntos), el registro de tres palabras (3 puntos), la atención y el cálculo (5 puntos), el recuerdo de tres palabras (3 puntos), lenguaje (8 puntos), y la capacidad constructiva visual (1 punto). La puntuación MMSE oscila entre un mínimo de 0 y un total máximo de 30 puntos⁹.

Para evaluar los resultados, se utilizan las puntuaciones por encima de 27 puntos para clasificar como normal, y menor o igual a 24 puntos para la demencia. En los estudios clínicos y epidemiológicos analizados en esta revisión se utilizó el MMSE generalmente como una herramienta de evaluación.

La dieta, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer (EA)

Una dieta equilibrada y la ingesta de nutrientes específicos se han asociado con un menor riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo la demencia y la enfermedad de Alzheimer⁵.

La demencia es un síndrome progresivo y debilitante que se manifiesta como pérdida de memoria, problemas de lenguaje y dificultad para realizar actividades diarias¹¹. Ella ha sido asociada con alteración de factores genéticos y ambientales. Su prevalencia aumenta rápidamente en todo el mundo y representa

un serio desafío para la salud pública. Se estima que, en el planeta, hasta 2040, más de 80 millones de personas se verán afectadas por la demencia, con más del 70 % de estas personas en los países de bajos ingresos. La enfermedad afecta principalmente a las personas mayores, pero también puede ocurrir en personas jóvenes^{11,12}.

El tipo más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA). Esta enfermedad se inicia furtivamente y progresa durante los años, comprometiendo la memoria, las características personales y, en última instancia, la vida misma del paciente¹². Se estima que la EA puede ocurrir en uno de cada tres individuos por encima de los 85 años. En Brasil, la prevalencia de demencia en la población mayor de 65 años se midió en el 7,1 %, y la EA representó el 55 % de los casos. El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y mortal que se manifiesta por el deterioro cognitivo y de la memoria, el comprometimiento progresivo de las actividades de la vida diaria, más allá de una variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos y alteraciones de comportamiento¹¹.

Los factores de riesgo bien establecidos para la EA son la edad y los antecedentes familiares (el riesgo aumenta con el número creciente de familiares de primer grado portadores de la enfermedad). La etiología de la EA sigue siendo difícil de alcanzar, si bien se ha logrado un progreso considerable en la comprensión de sus mecanismos bioquímicos y genéticos¹¹. Se supone que la aglutinación de proteínas cerebrales sea importante. La presencia extracelular de placas seniles, que representan racimos de fragmentos de proteínas β -amiloide retorcidas al lado de ovillos neurofibrilares intracelulares, que constan de la proteína tau, tienen gran importancia en la patogénesis de la EA. La mayoría de las formas familiares de la enfermedad se asocia con alta producción de la proteína tau. Se identificaron algunas proteínas que constituyen las marañas neurofibrilares, más particularmente la proteína tau hiperfosforilada y la ubiquitina, pero la

relación entre la formación de placas, la formación de ovillos neurofibrilares y la lesión celular permanece incierta. Se sabe que el alelo E4 del gen de la apolipoproteína E (ApoE), proteína plasmática situada en el cromosoma 19, es aproximadamente tres veces más frecuente en las personas con EA que en los sujetos-control emparejados por edad. Además, personas homocigóticas para el gen tienen mayor riesgo de sufrir la enfermedad que las no homocigotas¹³. Sin embargo, la especificidad y la sensibilidad de la prueba de ApoE4 son demasiado bajas para permitir su uso como una prueba de detección en la población general^{12,13}.

El ritmo de la investigación en esta área es rápido y prometedor, y es probable que nuevos resultados de investigaciones permitan tratamientos más eficaces en el futuro.

La enfermedad de Alzheimer puede ser clasificada como de aparición temprana, de inicio tardío y también como otras formas de enfermedad. El diagnóstico clínico requiere un rastreo inicial que incluye la evaluación de los estados depresivos y pruebas de laboratorio, con particular énfasis en la función de la tiroides y los niveles séricos de vitamina B12. El diagnóstico del paciente EA con problemas de memoria se basa en la identificación de los cambios cognitivos específicos. Así, se hacen exámenes físicos y neurológicos cuidadosos acompañados de la evaluación del estado mental para identificar los déficits en la memoria, en el lenguaje y en la visión espacial¹³.

El tratamiento ideal de la EA es multidisciplinario para cubrir los diversos signos y síntomas de la enfermedad y las peculiaridades de comportamientos específicos. La terapia de medicamentos tiene como objetivo promover la estabilización del deterioro cognitivo, del comportamiento y del rendimiento de las actividades de la vida diaria (o modificar manifestaciones de la enfermedad), con nivel mínimo de efectos adversos¹⁴. Debido a que la EA se asocia con déficit colinérgico, la principal línea de tratamiento de medicamentos es basada en los inhibidores de la acetilcolinesterasa, con el objetivo de aliviar los síntomas, pero aún no existe una cura permanente para la enfermedad¹³.

Los ácidos grasos omega-3 (AG n- 3) y sus propiedades

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI) de la familia omega-3, n-3 o ω -3, son de gran importancia para la función neuronal¹⁴. Ellos y los AGPIs de la familia omega-6 son los componentes de las membranas plasmáticas y participan en la modulación de procesos importantes tales como de la transmisión de señales, la inflamación, la inmunidad y el estrés oxidativo^{15,16}.

El tipo de AG que ingerimos en nuestra dieta habitual ejerce intensa influencia sobre el perfil lipídico de las membranas celulares. Así, la proporción de los

diferentes tipos de ácidos grasos en la membrana celular se cambia rápidamente en dependencia de la grasa de la dieta ingerida¹⁷. Los ácidos grasos ω -3 y ω -6 se localizan en la posición sn-2 de los fosfolípidos de la membrana celular y pueden influir en su estructura y función^{15,16}.

El AGPI ω -3 esencial es el ácido alfa-linolénico (ALA), que se encuentra en los vegetales. La conversión de ALA en sus metabolitos más activos, tales como los AGPIs eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), es muy baja. Las fuentes dietéticas de EPA y DHA son las algas y peces marinos de aguas profundas y frías, ejemplificados en la tabla II¹⁸. Hay una mayor avidez de la membrana celular por la incorporación de AGPI ω -3 que de AG ω -6 monoinsaturados y saturados¹⁵⁻¹⁷.

Después de su ingestión y incorporación en las membranas celulares, el ácido eicosapentaenoico (EPA) participa directamente en la respuesta inflamatoria, en una competición dependiente del sustrato, por las mismas vías enzimáticas (lipoxigenasa y ciclooxigenasa) que el ácido araquidónico (AA) de la familia AGPI n-6, para la síntesis de poderosas moléculas bioactivas llamadas, juntas, de eicosanoides^{15-17,19}. Particularmente, los eicosanoides de serie impar derivados de EPA, tales como la prostaglandina (PG) E3, el leucotrieno (LT) B5 y el tromboxano (TX) 3, tienen potencial inflamatorio significativamente más bajo que los sintetizados a partir de ácido araquidónico, que incluyen la prostaglandina (PGE) 2, el leucotrieno (LT) B4, el tromboxano (TX) 2 y el factor activador de plaquetas

Tabla II
Cantidad (gramos) de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA en los peces marinos de aguas frías y profundas:¹⁸

<i>Peces marinos</i>	<i>Cantidad (g) para obtener aprox. 1g de EPA + DHA/ día</i>
Atún – Light en el agua	340
- Fresco	71-340
Sardina	57-85
Salmón – Rosado	71
- Atlántico (cultivado)	42,5-71
Arenque (Atlántico)	57
Trucha – cultivada	85
- salvaje	99
Pescado de mar	85-213
Lenguado	198
Bacalao – Atlántico	354
- Pacífico	652
Ostras (cultivadas)	227
Langosta	213 - 1205
Camarón	312

Fuente: US Department of Agriculture – Nutrient Data Laboratory.

(PAF)²⁰. La capacidad de los AG n-3 de competir con los AG n-6 en la producción de eicosanoides es su más conocida propiedad antiinflamatoria^{15-17,19}. El mecanismo de AGPI ω -3 y 6 y sus metabolitos se muestra en la figura 1.

Actualmente, es conocido que los AG ω -3 también son sustrato para la síntesis de otros mediadores de la inflamación, las resolvinas de la serie E, a partir del EPA, y serie D, a partir del DHA. Estos mediadores lipídicos se liberan durante la comunicación de célula a célula en la fase de resolución de la inflamación, a través de la biosíntesis transcelular, y participan en el control endógeno de la inflamación^{20,21}. De entre las funciones de resolvinas, se resaltan la inhibición de la activación y la migración de polimorfonucleares y la reducción de la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como la interleuquina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), en el exudado inflama-

torio, permitiendo que los tejidos inflamados vuelvan a la homeostasis¹⁴.

Además, los AGPIs ω -3, a través de otros mecanismos, pueden también inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias en otras fases de la inflamación, tales como TNF- α , IL-1 β e IL-6, y parecen modular positivamente la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10¹⁵⁻¹⁷. Los mecanismos propuestos para la modulación de citoquinas incluyen la reducción de la expresión de varios genes proinflamatorios, a través de modificación de la actividad de factores de transcripción de genes, a saber: aumento de la actividad de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas - PPAR- γ y la inhibición de liberación del factor de transcripción nuclear κ B-NF- κ B¹⁵⁻¹⁷⁻²⁰. Los AG ω -3 también pueden alterar la estructura de microdominios de membrana celular relacionados con el inicio y la propagación de los eventos de señalización celular, los *rafts*

Fig. 1.—Mecanismo de ácidos grasos omega-3 en una modulación favorable de la respuesta inflamatoria e inmune: 15-17, 19

Leyenda de la figura: AGPI - ácidos grasos poliinsaturados; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; LT - leucotrienos; IL - interleuquina; Factor de necrosis tumoral TNF-; COX - ciclooxigenasa; LOX - lipoxigenasa; PLA - fosfolipasa; PPARs - receptores activados por el proliferador de peroxisomas; NF κ B - factor de transcripción nuclear kappa B.

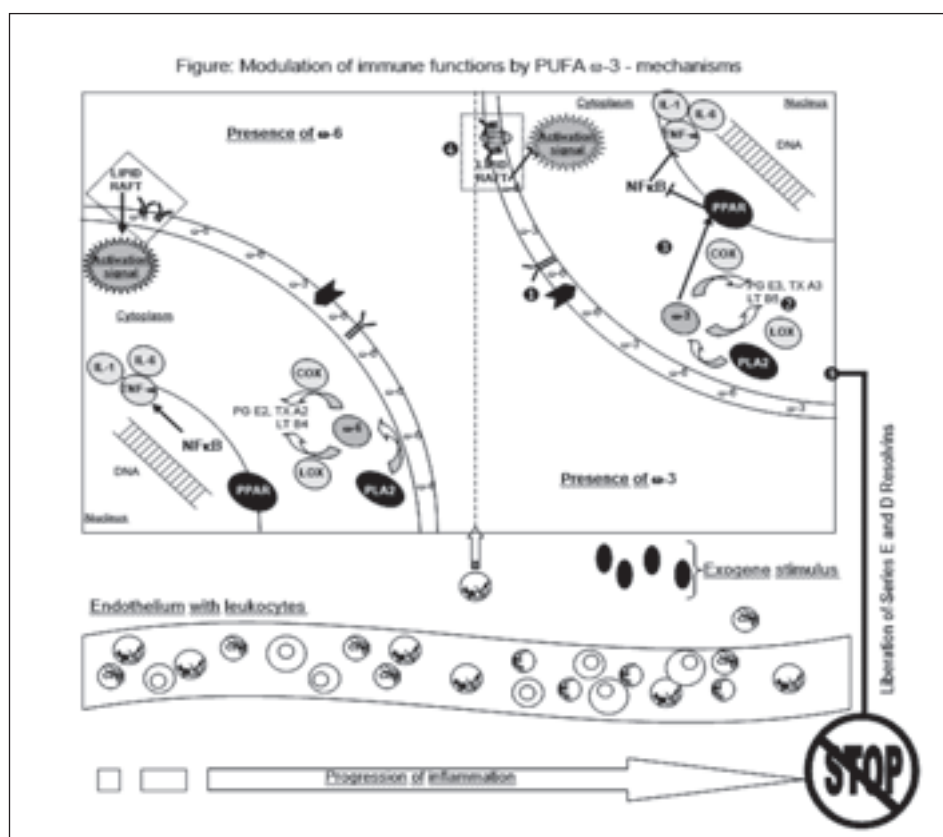
1) La incorporación de AGPI ω -3 en las membranas celulares: Debido a la mayor grado de AGPI ω -3, su incorporación en la membrana de los fosfolípidos aumenta la fluidez de la membrana celular y otras membranas intracelulares (como las mitocondrias), que afectan a la estructura y función de los diferentes receptores, transportadores, canales iónicos y enzimas relacionadas con ellos.

2) Producción de eicosanoides: Siguiendo los estímulos exógenos, los AGPI ω -3 liberados de la membrana de los fosfolípidos después de la acción de la fosfolipasa A2 son los sustratos utilizados para la síntesis de eicosanoides de la serie de número impar, que son menos inflamatorios que los de la serie de números pares producido por AGPI ω -6.

3) La producción de citoquinas inflamatorias: Los AGPI ω -3 pueden inhibir la transcripción de citoquinas pro-inflamatorias porque ellos activan los PPARs. Una vez activados, los PPARs inhiben el NF κ B, que participa en la transcripción de estas citoquinas.

4) Desorganización parcial de rafts lipídicos: Debido al mayor grado de insaturación de los AGPU ω -3, su incorporación a la membrana de los fosfolípidos puede producir desorganización parcial de los rafts lipídicas (estructuras de la membrana que sirven como las plataformas para la agregación de varios receptores inmunes relacionados con la activación y proliferación celular), lo que reduce la producción y el desplazamiento de las proteínas de señalización relacionadas con ellos. Estos cambios pueden reducir la activación de células.

5) Producción de resolvinas de la serie E: Durante la resolución de la respuesta inflamatoria, el ácido eicosapentaenoico es el sustrato para resolvinas de la serie E (RvE). RvE son moléculas asociadas con la activación disminuida y la migración de los leucocitos polimorfonucleares, previniendo la progresión del proceso inflamatorio y, en consecuencia, la lesión del tejido.



lipídicos, mediante la inhibición de la activación de los receptores de señalización inmune asociados con *rafts*²¹.

Gracias a las propiedades de reducción de la inflamación de los AGPIs ω -3, ahora se reconoce que especialmente los AGPIs EPA y DHA pueden prevenir el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas o aliviar los procesos inflamatorios agudos, y por lo tanto contribuir a su tratamiento. De hecho, los AGPIs ω -3 se han utilizado clínicamente para la artritis reumatoide, la psoriasis, la reducción de complicaciones en pacientes críticos y para la prevención secundaria de eventos adversos después de un infarto de miocardio²².

AG n-3, el envejecimiento cognitivo y el riesgo de EA

En algunos pacientes con alteraciones cognitivas sintomáticas, se observa que la terapia farmacológica parece lograr mejoras, pero no puede detener la progresión de la demencia. Las alteraciones leves del deterioro cognitivo (DCL), posiblemente la etapa más temprana de la

demencia detectable, constituyen el momento ideal para intervenir de manera preventiva¹³. Hay un gran interés en la identificación de factores de riesgo modificables, así como el estilo de vida, para prevenir el desarrollo y la progresión de la demencia. Cambios del estilo de vida deben incluir ante todo los factores dietéticos, especialmente el consumo de AG ω -3⁵.

La asociación entre la ingesta de pescado rico en AGPIs ω -3 y el riesgo de demencia ha sido estudiada epidemiológicamente. Los estudios longitudinales realizados en la población general encontraron que una mayor ingesta dietética de AG ω -3, medida a través de cuestionarios de frecuencia alimentaria, se asocia con un menor y más lento riesgo de desarrollo de demencia relacionada con el aumento de la edad y el deterioro cognitivo¹⁴. Como hemos visto, las principales fuentes dietéticas de EPA y DHA son los pescados y el aceite de pescado marino, y varios estudios han revelado una asociación positiva entre un mayor consumo de pescado con el retraso de la disminución de la función cognitiva y el riesgo de EA, como se puede ver en la tabla III^{23-29, 39}.

Tabla III
Estudios observacionales de población longitudinal sobre la ingesta de pescado y la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras disminuciones cognitivas que resultan del envejecimiento;^{23-29, 39}

<i>Autor</i>	<i>Pacientes (n)</i>	<i>Seguimiento (años)</i>	<i>Desenlace clínico</i>	<i>Resultados</i>
Barberger-Gateau et al 2002 ²³	1.416	7	Incidencia EA	La ingesta de pescado o mariscos por lo menos una vez a la semana asociada con un menor riesgo de Alzheimer.
Morris et al. 2003 ²⁴	815	3,9	Incidencia EA	La ingesta de pescado al menos una vez a la semana mostró una reducción de 60% del riesgo de la EA en comparación con la pobre ingesta de pescado.
Huang et al. 2005 ²⁵	2.233	5,4	Incidencia EA, demencia y demencia vascular	La ingesta de pescado > 2 veces a la semana ha reducido el 41% de EA en comparación con el consumo de pescado <1 vez al mes.
Barberger-Gateau et al 2007 ²⁶	8.085	4	Incidencia EA	La ingesta semanal de pescado ha reducido el riesgo de EA en los no portadores del gen ApoE 4.
Morris et al. 2005 ²⁷	3.718	6	Deterioro cognitivo	La ingesta de pescado al menos dos veces a la semana mostró deterioro cognitivo más lento en comparación con la ingesta de menos de una vez a la semana.
Van Gelder et al. 2007 ²⁸	210	5	Deterioro cognitivo	La ingesta de pescado ha retrasado en 5 años el deterioro cognitivo en comparación con la no ingesta.
Eskelinen et al. 2008 ²⁹	1.341	21	Deterioro cognitivo	La ingesta de pescado al menos 2 veces por semana mejoró la función cognitiva en general y la memoria en comparación con las dosis más bajas.
Lopez et al. 2011 ³⁹	266	3	Incidencia de EA	El aumento de la ingesta de peces de agua fría y DHA en la dieta redujo el riesgo de demencia en el 65% y el riesgo de EA en el 60%.

Fonte: Adaptado por Otaegui-Arrazola A, et al. Eur J Nutr. 2013; 27.

El cerebro es rico en ácidos grasos y diferentes mecanismos se han sugerido para explicar el posible papel protector de AG n-3, especialmente el AGPI DHA, en la mejora cognitiva, la prevención y la progresión de la demencia³⁰. El DHA es el principal componente de los fosfolípidos de las membranas celulares en el cerebro y, en la concentración adecuada, puede ayudar a mantener la integridad de las membranas cerebrales y la función neuronal³⁰. El DHA puede reducir la producción de péptido β -amiloide, proteína expresada en las neuronas, células musculares lisas de la pared vascular y de plaquetas, y se cree que está involucrado en el desarrollo de la demencia³¹. Se agrega que el DHA puede aumentar los niveles cerebrales del factor neurotrófico. Este factor es una proteína endógena, responsable de la regulación de la supervivencia neuronal y de la plasticidad sináptica del sistema nervioso periférico y central, y por lo que actúa para reducir la neuroinflamación y el daño oxidativo que contribuyen a la pérdida sináptica y a la disfunción neuronal en la demencia^{30,31}. La asociación entre alta ingesta, alta dosis plasmática de AGPI omega-3 y una mejor función cognitiva en los adultos y adultos mayores se muestra en la tabla IV³²⁻³⁵.

En consecuencia, los AG omega-3 son candidatos potenciales para retardar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer ya que los pacientes con EA presentaron bajos niveles de DHA en el plasma y tejido cerebral³⁶. En un estudio transversal en ancianos, menores niveles de DHA en los eritrocitos se asociaron con los volúmenes cerebrales más bajos y con un patrón vascular típicamente asociado con el deterioro cognitivo, incluso en personas libres de demencia clínica³⁰. Por otro lado, en ancianos sanos con niveles incrementados de AGPI EPA, se encuentra menos atrofia de la materia gris de la amígdala cerebral. Esta región está asociada con la patogénesis de la depresión y allí también se pueden encontrar cambios patológicos descritos en la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer. La amígdala puede ser una estructura importante implicada en la asociación entre el efecto favorable de los AG de EPA, el deterioro cognitivo y síntomas depresivos³⁷.

Estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que la ingesta de pescado y aceite de pescado, ricos en EPA y DHA, puede actuar para reducir el deterioro cognitivo y para la prevención de la EA. En el estudio prospectivo de Framingham,³⁸ 899 adultos mayores, sin demencia, fueron seguidos durante un período medio de 9 años. Se encontró que con los niveles plasmáticos altos de DHA (cuarto cuartil), en comparación con los niveles más bajos, hubo una reducción del 47% en el riesgo de desarrollar demencia. Se encontraron resultados similares en sujetos de edad avanzada que se sometieron a pruebas de evolución neurológica y análisis plasmático de DHA durante 3 años³⁹. El ácido graso DHA se asoció con un menor riesgo de desarrollar demencia. Los niveles más altos de DHA se asociaron con una disminución del 65% del riesgo de demencia y el 60% de EA, mientras que una alta ingesta de DHA en la dieta mostró reducción del 72 % del riesgo de desarrollar EA³⁹.

Más recientemente, se observó, en 86 adultos mayores sin diagnóstico de demencia y monitoreados durante cuatro años, que cada aumento de 100 μ g/ml de ácidos grasos EPA y DHA en plasma fue acompañado de menos alteraciones del deterioro cognitivo con la edad ($p = 0,02$). Los autores concluyeron que la concentración plasmática de omega-3 tiene un papel importante para retardar el deterioro cognitivo del envejecimiento⁴⁰.

La suplementación de AGPIs EPA y DHA en el deterioro cognitivo y la EA

Se ha investigado el efecto de la suplementación con AG n-3 en la cognición en varios ensayos clínicos, en diferentes condiciones, incluyendo EA, deterioro cognitivo leve y también en el envejecimiento saludable.

Un estudio piloto evaluó el efecto de la suplementación de etil EPA (E- EPA), un derivado sintético de EPA, para verificar las alteraciones en la cognición en pacientes mayores de 65 años con el diagnóstico de la EA leve a moderada, evaluados mediante el test de cognición MMSE. Cada paciente fue visto, al princi-

Tabla IV
Asociación entre la alta ingesta y los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA con una mejor función cognitiva en los adultos y adultos mayores.³²⁻³⁵

Autor/año	Población	AG n-3	Resultados
Beydoun M et al. 2007 ³²	n = 2.251 50 – 65 años	EPA y DHA en el plasma	Protector en la fluidez verbal. Sin efecto en la cognición general.
Samieri C et al. 2011 ³³	n = 1. 228 >65 años	EPA y DHA en el plasma	Protector en la fluidez verbal y la memoria visual.
Dullemeijer C et al. 2007 ³⁴	n = 807 50 - 70 años	EPA y DHA en el plasma	Protector en la velocidad sensorial. Sin efecto en la cognición general.
Kalmijn S et al. 2004 ³⁵	n= 1.613 Edad: 45 -70 años	Ingesta EPA y DHA por cuestionario de frecuencia	Efecto protector en la cognición general, velocidad psicomotora y aprendizaje verbal.

pio del estudio, durante 12 semanas sin tratamiento, seguido por 12 semanas de tratamiento con E-EPA en una dosis de 500 mg dos veces al día. Se recogieron muestras de sangre antes y después del período de tratamiento para medir la concentración de AG en la membrana de los eritrocitos y los tests MMSE y de evaluación visual analógica (test del reloj) fueron aplicados por el cuidador del paciente. Los pacientes suplementados con EPA-E mostraron una mejoría significativa en la calificación visual analógica en el test del reloj ($p = 0,02$). Las otras variables y pruebas evaluadas no mostraron resultados significativos con la administración de suplementos de E-EPA. Los autores llegaron a la conclusión de que tal vez sea necesario un período de suplementación más largo para encontrar resultados más consistentes y de mayor eficacia de E-EPA en la evolución de la EA⁴¹.

También se estudió la suplementación con cantidades más altas de DHA. En un ECA reciente, doble ciego, controlado se evaluaron 174 pacientes con EA tratados con inhibidor de la acetilcolinesterasa, clasificado con escala de 15 o más puntos para el MMSE. En el primer paso, los enfermos fueron aleatorizados para recibir suplementos diarios de DHA (1,7 g) y EPA (0,6 g) o placebo (1g de aceite de maíz, incluyendo 0,6 g de ácido linoleico) por un período de seis meses. Después de este período, en la segunda fase, todos los pacientes recibieron ácidos grasos omega-3 durante seis meses. Los principales resultados evaluados fueron la incorporación plasmática de EPA y DHA, los tests de escala clínica de demencia, MMSE y la función cognitiva específica para la enfermedad de Alzheimer que fueron aplicados en las dos fases del estudio. En el primer paso, la administración de AGPI n-3 se asoció con un aumento de los niveles plasmáticos de EPA y DHA, pero no se encontró un efecto significativo en la reducción del deterioro cognitivo evaluado por MMSE en pacientes con EA moderada a severa. Llama la atención, en la segunda etapa del estudio, que el subgrupo de 32 pacientes con estadio leve de la EA mostró un efecto significativo y positivo de la suplementación de omega-3 en el retraso del deterioro cognitivo evaluado por la escala MMSE⁴². Esta observación pone de relieve la importancia de los ácidos grasos omega-3 en diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer. Antes de la aparición de la demencia, hay un período de 2 años o más (el estado de riesgo de EA) en que mediadores inflamatorios cerebrales son de leve a moderadamente elevados en posibles candidatos para desarrollar Alzheimer⁴³. Poco se sabe acerca de la progresión de la situación de riesgo de EA para la enfermedad clínicamente expresada. La respuesta inflamatoria descrita puede causar daño a las neuronas y exacerbar el progreso patológico de la enfermedad. El uso de fármacos con efecto antiinflamatorio puede influir beneficiosamente en esta etapa de la enfermedad por inhibición de la producción de COX-1 y 2 y por la activación del factor de transcripción PPAR- γ ⁴³.

Como visto anteriormente, los AGPI n-3 pueden modificar la respuesta inflamatoria al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias y aumentar las antiinflamatorias a través de la alteración de la actividad de los factores de transcripción de genes como el NF-KB y PPAR- γ ^{15-17,19,20}. En este sentido, se hizo de interés más estudios en pacientes con deterioro cognitivo leve, incluyendo los pacientes con estatus de riesgo de EA, para demostrar los beneficios de omega-3 en la progresión inicial de la enfermedad.

La concentración de ácidos grasos omega-6, particularmente el ácido araquidónico (AA), puede reducirse en la membrana neuronal con el envejecimiento. Experimentalmente, en ratas de edad avanzada, la suplementación de ARA en la dieta oral ha mejorado el rendimiento de la plasticidad sináptica⁴⁴.

Un estudio japonés abrió un nuevo camino mediante la exploración de la asociación de AA de la familia omega-6 y DHA en 39 pacientes con amnesia, deterioro cognitivo leve (DCL), lesión cerebral orgánica (destrucción o degeneración de las células del cerebro) y pacientes con Alzheimer. Se evaluaron las funciones cognitivas a través de la versión japonesa de la prueba de evaluación del estado neuropsicológico (RBANS) en dos etapas: antes y 90 días después de la administración de suplementos de 240 mg / día de DHA y AA o placebo (240 mg / día de aceite de oliva). Los pacientes con amnesia y DCL, suplementados con AA y DHA, mostraron una mejoría significativa en la memoria inmediata y en la atención. Por otra parte, el grupo de pacientes con lesión cerebral orgánica mostró una mejoría significativa en las puntuaciones de la memoria inmediata y remota. Sin embargo, no se han encontrado resultados similares en la EA. Los autores sugieren que la suplementación de DHA y AA puede mejorar la disfunción cognitiva relacionada con daño cerebral orgánico o de envejecimiento⁴⁵.

En pacientes con deterioro cognitivo (46), por medio del estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, fue investigada la capacidad terapéutica aislada de EPA y DHA en la función cognitiva y en el estado clínico general. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada (23) y con deterioro cognitivo leve (23) fueron, respectivamente, asignados aleatoriamente para recibir suplementos de EPA (1,080 mg/día) y DHA (720 mg/día) o placebo (1,8 g/día de aceite de oliva) durante 24 semanas. Se encontró, en el grupo tratado con ácidos grasos omega-3, tasas más altas de EPA en las membranas de hemacias que fueron asociadas con una mejora general en el resultado cognitivo ($p = 0,003$). Además de esta evaluación cognitiva en todos los pacientes, se aplicaron dos tests: CIBIC-Plus (Escala de Impresión de Cambio basada en la entrevista con el médico, mas los comentarios del cuidador) y escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog). El grupo de tratamiento mostró una mejoría en la puntuación de la escala de comportamiento en comparación con el grupo placebo ($p = 0,008$). El grupo tratado con omega-3 también mostró

una mejoría significativa en la escala ADAS-cog en comparación con el grupo placebo en los participantes con deterioro cognitivo leve ($p = 0,03$), pero este resultado no se observó en los pacientes con EA establecida⁴⁶.

Se estudió el efecto aislado de los suplementos de omega-3 DHA en la progresión de la enfermedad de Alzheimer mediante la aplicación de la escala MMSE. Este es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado que evaluó la oferta de 2g de DHA en comparación con placebo (aceite de soja) en 295 pacientes con EA de leve a moderada durante 18 meses consecutivos. Los resultados no mostraron una mejoría significativa en la escala de deterioro cognitivo en estos pacientes⁴⁷.

Se han estudiado los ácidos grasos omega-3 en pacientes ancianos sin la enfermedad de Alzheimer, pero quejándose de la falta de memoria subjetiva. Dos estudios mostraron efectos clínicos positivos de la suplementación con AGPI ω -3 en las funciones cognitivas⁴⁸. Un estudio piloto evaluó la administración de suplementos de EPA y DHA en combinación con fosfatidilserina. Este fosfolípido está implicado en la señalización transmembrana en las neuronas del sistema nervioso central y puede mejorar el metabolismo cerebral alterado durante el proceso de envejecimiento⁴⁹. Se administró la fosfatidilserina (300 mg) y 37,5 mg de EPA y DHA al día durante seis semanas a ocho voluntarios de edad avanzada. Los resultados fueron evaluados mediante el programa informático específico para evaluar los trastornos cognitivos del lenguaje y de la atención. Después de 3 semanas de suplementación, se observó una mejora significativa en la capacidad de recordar palabras ($p = 0,041$) y una disminución en el test de la pérdida de la memoria inmediata ($p = 0,027$)⁴⁸.

Un amplio estudio (485 participantes), doble ciego, controlado con placebo se realizó en 19 centros en los Estados Unidos de América del Norte, con la intención de tratar a las personas sanas con una media de 55 años y quejándose de la pérdida de memoria subjetiva. La falta de memoria se evaluó mediante los criterios de ARCD (test de deterioro cognitivo relacionado con la edad), que evalúa objetivamente la disminución fisiológica en el funcionamiento cognitivo como consecuencia del envejecimiento. Se evaluó el resultado primario por medio de pruebas de aprendizaje asociada (PAL - Cambridge), visual y de memoria episódica. Los resultados secundarios fueron evaluados por medio de la Batería Automatizada de Tests Neuropsicológicos de Cambridge (Cantab). La prueba Cantab ha sido utilizada para evaluar el desempeño de diferentes funciones neurocognitivas a través de módulos que incluyen la capacidad psicomotora, la motora de velocidad, el razonamiento y la capacidad de planificación, la memoria y la atención, y disfunciones de los lóbulos frontal, temporal y del hipocampo. Las pruebas fueron aplicadas en el comienzo y el final de la suplementación.

El grupo experimental se complementó con DHA (900 mg/día) y el grupo placebo, con 50 % de aceite de maíz y 50 % de aceite de soja durante 24 semanas. El grupo suplementado con DHA mostró un aumento significativo en los niveles plasmáticos de DHA y efecto positivo sobre la capacidad de reducir la pérdida gradual de la memoria. Los resultados mostraron una mejora en la memoria visual inmediata y en el aprendizaje de palabras ($p = 0,02$)⁵⁰.

La evidencia de estudios observacionales sugiere que la ingesta de dietas ricas en EPA y DHA puede proteger los adultos mayores del deterioro cognitivo y de la demencia; sin embargo, los resultados de los estudios de intervención, cuando considerados aisladamente, no permiten extraer conclusiones definitivas²³⁻²⁹. En este sentido, un reciente metaanálisis buscó evaluar, a partir de tres ensayos aleatorizados, doble ciegos y controlados, el uso de AG ω -3, durante un mínimo de seis meses, por los participantes de 60 o más años de edad, libres de demencia o disfunción cognitiva al inicio del estudio⁵¹.

En dos estudios, los participantes recibieron cápsulas conteniendo AG n-3 o placebo conteniendo aceite de oliva o de girasol durante seis o 24 meses. En uno de los estudios, los participantes hicieron uso de margarina conteniendo EPA y DHA durante 40 meses.

Ninguno de los estudios examinó el efecto de AG n-3 sobre la incidencia de la demencia. Los autores no encontraron alteraciones sustanciales en las pruebas de la función cognitiva en ancianos sanos y sugieren que sean necesarios estudios de mayor duración para aumentar la capacidad de detectar los efectos de los suplementos de omega-3 en la prevención del deterioro cognitivo en los adultos mayores⁵¹.

Otros aspectos relacionados con la reducción de la capacidad cognitiva han sido explorados recientemente. La depresión y sus síntomas pueden aumentar el riesgo y la progresión del deterioro cognitivo leve a la demencia. La ingesta de ácidos grasos omega-3 puede aliviar los síntomas de la depresión⁵². En este sentido, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, ha investigado los efectos de diferentes dosis de AGPI n-3 en los síntomas de depresión, deterioro cognitivo leve y en la calidad de vida de 50 personas mayores de 65 años de edad durante el período de seis meses. El AGPI omega-3 se complementó en una formulación rica de EPA (1,67g + 0,16g de DHA), rica en DHA (1,55g + 0,40g de EPA) y el control, rico en ácido linoleico (2,2g de AL). La suplementación de formulación rica en DHA mostró una mejora de la salud física auto-reportada por los pacientes. La suplementación de las dos formulaciones, ricas en EPA y DHA, se asoció con beneficios sobre la salud mental en los adultos mayores con deterioro cognitivo leve y reducción de los síntomas depresivos⁵³.

El estrés oxidativo ha sido implicado en la progresión de la enfermedad de Alzheimer¹⁴. El uso combinado de ácidos grasos omega-3 y otros nutrientes con poder antioxidante y antiinflamatorio puede ser una

terapia alternativa⁵⁴. Recientemente, un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo evaluó la eficacia de la combinación de AGPI n-3 con ácido alfa-lipoico (AL). Este ácido se encuentra en forma natural en la mitocondria y es un potente antioxidante⁵⁵. Tiene propiedades antiinflamatorias y se ha demostrado que él reduce la actividad de NF- κ B in vitro en células estimuladas con TNF- α en una manera dependiente de la dosis⁵⁶. En 39 pacientes con EA, se ha administrado, por sorteo, una formulación aislada de AGPI n-3 (675 mg de DHA y 975 mg de EPA); una formulación combinada de AGPI n-3 con 600 mg de ácido alfa-lipoico y el placebo (aceite de soja). Cada paciente recibió instrucciones de tomar 3 cápsulas al día durante 12 meses. Los resultados mostraron que los grupos que recibieron AGPI n-3 aumentaron la concentración de EPA y DHA en hemacias a 6 y 12 meses de la suplementación. La formulación combinada de AGPI n-3 + AL mostró una mejoría significativa en la respuesta MMSE ($p < 0,01$) y de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) ($p = 0,01$) en comparación con placebo. El grupo suplementado con la formulación aislada de AGPI ω -3 también mostró un menor deterioro de AIVD ($p < 0,01$) en comparación con el placebo. Los autores sugieren que, si bien los resultados fueron representados por el pequeño tamaño de la muestra, la suplementación combinada de AGPI n-3 y ácido lipoico en el tratamiento de Alzheimer es prometedora⁵⁷.

Conclusión

El efecto de ácidos grasos omega-3 en la fisiopatología de la demencia todavía no se aclara completamente. Sin embargo, la ingesta de pescado y de otras fuentes de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA ha sido asociada con el retraso del deterioro cognitivo leve y del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores.

Los adultos mayores con niveles más altos de EPA y DHA en el plasma mostraron mejora en las funciones cognitivas tales como la fluidez verbal, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria visual.

Por consiguiente, los efectos de la administración de suplementos de EPA y DHA en los adultos mayores en estadios iniciales de la demencia y en el deterioro de la memoria son prometedores.

Referencias

1. http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2013/08/130829_demografia_ibge_populacao_brasil_lgb.shtml.
2. Papaléo Netto, M. Processo de envelhecimento e longevidade. In: Papaléo Netto, M. Tratado de Gerontologia. 2ª ed., São Paulo: Ateneu, 2007. Cap. 1. P. 3 e 9.
3. Ahmadi SM, et al. Dependence of the Geriatric Depression on Nutritional Status and Anthropometric Indices in Elderly Population. *Iran J Psychiatry* 2013; 8(2): 92-96.
4. Sampaio LR. Avaliação nutricional e envelhecimento. *Rev. Nutr* 2004; 17.

5. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24(4):479-89.
6. Abreu ID, Forlenza OV, Barros HL. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Revista de Psiquiatria Clínica* v.32 (3), p.131-136. 2005.
7. Huppert FA, Brayne C, Gill C, et al. CAMCOG- a concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: socio-demographic determinants in an elderly population sample. *Br J Clin Psychol* 1995; 34: 529-41.
8. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114:797-811.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Mini -Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res* 1975; 12:189 -98.
10. Brocklehurst, Talis, Fillit. Textbook of geriatric medicine and gerontology. 5a ed, 1998.
11. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16(2):103-8.
12. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. *Lancet* 1996; 347:1091-5.
13. Portaria SAS/MS nº 491, de 23 de setembro de 2010.
14. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, et al. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr*. 2013; 27.
15. Serhan CN. Eicosanoids in leukocyte function. *Curr Opin Hematol* 1994; 1:69-77.
16. Calder PC, Deckelbaum RJ. Dietary lipids: more than just a source of calories, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1999; 2:105-7.
17. Chapkin RS, Akoh CC, Miller CC. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. *J Lipid Res* 1991; 32: 1205-13.
18. <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=9447>
19. Yaqoob P, Calder PC. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell Immunol* 1995; 163: 120-8.
20. Caterina R. n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011; 364:2439-50.
21. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem* 2009; 284(40):27384-92.
22. Calder P, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med* 2010, 1744-5.
23. Barberger Gateau P, Peres K, Letenneur L, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325:932-933.
24. Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60:940-946.
25. Huang T, Zandi P, Tucker K, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon 4. *Neurology* 2005; 65:1409-1414.
26. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia—the three-city cohort study. *Neurology* 2007; 69:1921-1930.
27. Morris M, Evans D, Tangney C, Bienias J, Wilson R. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; 62:1849-1853.
28. van Gelder B, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1142-1147.
29. Eskelinen M, Ngandu T, Helkala E, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:741-747.

30. Cole GM, Frautschy SA. DHA may prevent age-related dementia. *The Journal of Nutrition* 2010; 140:869–74.
31. Salem N, Jr., Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 36:945–59.
32. Beydoun M, Kaufman J, Satia J, Rosamond W, et al. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1103–1111.
33. Samieri C, Feart C, Proust-Lima C, et al. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: modulation by ApoEepsilon4 allele and depression. *Neurobiol Aging* 2011; 32:2317.
34. Dullemeijer C, Durga J, Brouwer IA, et al. n-3 Fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1479–1485.
35. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62:275–280.
36. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 2012; 78:658–664.
37. Samieri C, Maillard P, Crivello F, Proust-Lima C, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2012; 79:642–650.
38. Schaefer E, Vanina Bongard MD, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine Docosahexaenoic Acid Content and Risk of Dementia and Alzheimer Disease: The Framingham Heart Study FREE. *Arch Neurol* 2006; 63 (11): 1545–1550.
39. Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barret Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo Study. *J Nutr Health Aging* 2011; 15 (1): 25–31.
40. Bowman GL, Dodge HH, Mattek N, et al. Plasma omega-3 PUFA and white matter mediated executive decline in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2013; 5.
41. Boston P, Bennett A, Horrobin D, Bennett C. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease—a pilot study. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 71:341–346.
42. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: omegAD study—a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63:1402.
43. in t' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1515–1521.
44. Kotani S, Nakazawa H, Tokimasa T, Akimoto K, et al. Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. *Neurosci Res* 2003; 46(4):453–61.
45. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56:159–164.
46. Chiu C, Su K, Cheng T, Liu H, Chang C, Dewey M. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1538–1544.
47. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA* 2010; 304:1903–1911.
48. Richter Y, Herzog Y, Cohen T, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine-containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging* 2010; 5:313–316.
49. Vance JE, Steenbergen R. Metabolism and functions of phosphatidylserine. *Prog Lipid Res* 2005; 44:207–234.
50. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's Dement* 2010; 6:456–464.
51. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia (Review). *The Cochrane Library* 2012; 6.
52. Sinn N, Milte, C.; Howe, P.R.C. From ADHD to Alzheimer's: Omega-3 fatty acids and mental health. In *Fatty Acids in Health Promotion and Disease*; Watson, R., Ed.; AOCS: Urbana, IL, USA, 2009.
53. Natalie Sinn N, Catherine M, Steven J, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: 1682–1693.
54. Bradbury, J.; Myers, S.P.; Oliver, C. An adaptogenic role for omega-3 fatty acids in stress; a randomised placebo controlled double blind intervention study (pilot). *Nutr J* 2004, 28, 20.
55. Packer L, Roy S, Sen CK. Alpha-lipoic acid: A metabolic antioxidant and potential redox modulator of transcription. *Adv Pharmacol* 1997; 38, 79–101.
56. Lee HA, Hughes DA. Alpha-lipoic acid modulates NF-kappaB activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA. *Exp Gerontol* 2002; 37, 401–41.
57. Shinto L, Quinna J, Montine T, et al. A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Omega-3 Fatty Acids and Alpha Lipoic Acid in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 20.



Revisión

Unidades de medida utilizadas en los tratamientos para reducir el peso y la obesidad: Revisión sistemática

Ana Isabel Gutiérrez Hervás¹, Manuel Reig García-Galbis², M^a Mercedes Rizo Baeza², Ernesto Cortés Castell¹, Norma Mur Villar⁴ y MJ Aguilar Cordero³

¹PhD. Universidad Miguel Hernández, San Juan (España). ²PhD. Universidad de Alicante (España). ³PhD. Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico San Cecilio de Granada (España).

⁴Ph. D. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos (Cuba).

Resumen:

Existen diferentes tratamientos para reducir el sobrepeso y la obesidad; no obstante, los resultados de los tratamientos sobre la pérdida de peso tienen una expresión muy heterogénea.

Objetivo: Determinar las unidades de medida más utilizadas en los tratamientos de pérdida de peso, mediante la revisión de artículos científicos.

Método: Se ha realizado una revisión sistemática de los últimos 5 años en CINAHL, Proquest y Scopus. Se han seleccionado los artículos publicados en inglés, francés y español. Los criterios de inclusión han sido: artículos de tratamiento únicamente dietético del sobrepeso en humanos. Los criterios de exclusión: tratamientos no dietéticos, enfermedades metabólicas, menos de 50 pacientes y menos de 8 semanas de tratamiento. La revisión ha sido realizada por dos investigadores independientes.

Resultados y discusión: De 854 artículos, sólo 61 cumplían con los criterios establecidos. Estos se agruparon en 5 subgrupos, según expresaban la pérdida, en kilos o en porcentajes. Los resultados muestran falta de homogeneidad en la expresión de dicha pérdida.

Conclusiones: Existe una gran heterogeneidad en la expresión de los resultados de los tratamientos de pérdida de peso; la dieta es una de las herramientas menos usadas; el análisis de los ensayos clínicos de intervención refleja una alta calidad en los sujetos mayores de 18 años, destacando la carencia de este tipo de líneas de investigación en los menores de esa edad. Por ello, se deberían estandarizar las magnitudes de expresión del éxito de dichos tratamientos y aumentar las líneas de investigación sobre este tema.

(Nutr Hosp. 2014;30:478-485)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7619

Palabras clave: Obesidad. Pérdida de peso. Dieta. Dieta reductora. Distribución de la grasa corporal.

Correspondencia: Dra. María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Av/ Madrid s/n - CP: (18071).
Universidad de Granada.
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 22-V-2014.

Aceptado: 28-VI-2014.

MEASUREMENT UNITS USED IN TREATMENTS TO REDUCE WEIGHT AND OBESITY. SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

There are different parameters to express the loss of weight in the treatment of overweight and obesity: absolute loss, percentage of loss, decrease in BMI, etc. **Objective:** To determine the magnitudes more used in the bibliography in order to establish criteria for uniformity in the expression of those results.

Methods: a systematic review of the last five years has made at Proquest, CINAHL, Scopus, with descriptors "body fat distribution" and "diet" and "diet, reducing" and "weight loss". Articles published in English, French and Spanish were selected. Inclusion criteria were used: articles only dietary treatment of overweight in humans, and exclusion criteria: not dietary treatments, metabolic diseases, less than 50 patients and less than 8 weeks of treatment. Title, summary, methodology, results and discussion have been analysed by two researchers independently.

Results and discussion: 854 items found, only 61 met the criteria. These were grouped into 5 subgroups, as they expressed the weight loss (weight or fat loss in kg; weight and fat loss in kg; weight or fat loss in %; weight loss in % and fat loss in kg or vice versa; weight and fat loss in %). The results show a lack of homogeneity in the loss, being the percentage the most used expression.

Conclusions: There is great heterogeneity in the expression of results of the treatments for weight loss; the diet is one of the least used tools; the analysis of clinical trials of intervention reflects a high quality in subjects older than 18 years, highlighting the lack of this type of research lines in children under 18 years. Therefore, it should standardize the magnitudes of expression of the success of these treatments and increase the lines of research on this topic.

(Nutr Hosp. 2014;30:478-485)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7619

Key words: Obesity. Weight Loss. Diet. Diet, reducing. Body Fat Distribution.

Introducción

Existe una gran preocupación por el sobrepeso y la obesidad debido al aumento de la prevalencia de estas patologías en los últimos años, tanto en la población adulta^{1,2} como en la infantil³. Además, la obesidad y el sobrepeso conllevan una serie de patologías asociadas; enfermedades cardiovasculares (primera causa de muerte en nuestro país) y cerebro vasculares, diabetes mellitus, hipertensión arterial, arterioesclerosis, dislipemias, trastornos del aparato locomotor e incluso algunos tipos de cáncer⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sostiene que la obesidad ha alcanzado cotas de pandemia (no infecciosa) y que afecta a casi todos los países occidentales por lo que considera al sobrepeso y a la obesidad como la pandemia del siglo XXI⁵.

La actual prevalencia de la obesidad y sus patologías asociadas hace que los estudios sobre posibles tratamientos de pérdida de peso corporal sean cada vez más numerosos^{6,7} y se intenten comparar entre sí para determinar los tratamientos más efectivos^{8,9}. Existen diferentes parámetros que expresan la pérdida de peso en los tratamientos de sobrepeso y obesidad: pérdida absoluta, porcentaje de pérdida, disminución del IMC, etc. Los resultados son heterogéneos, lo que dificulta su comparación. La no existencia de revisiones sistemáticas sobre el particular dificulta el conocimiento de la necesidad de unificar criterios a la hora de publicar resultados de tratamientos de pérdida de peso. Sin embargo, algunos autores reconocen la necesidad de dicha unificación para la publicación de resultados de estudios de cirugía bariátrica¹⁰.

Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido determinar las unidades de medida más utilizadas en los tratamientos de pérdida de peso mediante la revisión de artículos científicos. También se valoran las formas de expresión más utilizadas en la presentación de resultados en los tratamientos dietéticos de pérdida de peso; si existe homogeneidad en su presentación, así como las formas de expresión más adecuadas. Si los tratamientos dietéticos en el exceso de peso son métodos encontrados en revistas científicas indexadas y se analiza la calidad de la muestra seleccionada en los ensayos clínicos.

Atendiendo a estos propósitos se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la unidad de medida más utilizada en los tratamientos encaminados a reducir el sobrepeso y la obesidad?

Material y métodos

Estrategia de búsqueda:

Todos los datos que se utilizaron en este estudio se obtuvieron de la literatura científica recogida en las siguientes bases de datos: Medlars Online International Literature (MEDLINE), via PubMed®, Proquest, Scopus y EBSCO, vía CINHALL para las iniciativas de búsqueda de artículos originales, por ser las que proporcionaban una información más reciente del tema a tratar y Proquest, Scopus, MEDLINE y The Cochrane Library Plus para la búsqueda de revisiones sobre el tema.

Tratamiento de la información:

Se estudiaron los artículos publicados en cualquier país en inglés, francés y español. Para la utilización correcta de la terminología se consultó la edición 2012 de los descriptores en ciencias de la salud en la siguiente página web: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>. Las estrategias de búsqueda fueron las siguientes: “body fat distribution” junto con “diet”; “diet, reducing” junto con “weight loss”, afinada con los límites: fecha de publicación entre 2.009 y 2.014, tipo de documento artículo original. Las ecuaciones de búsqueda se desarrollaron para su empleo en la base de datos CINHALL, vía EBSCO, mediante la utilización de los conectores booleanos, adaptándose posteriormente a las otras bases de datos anteriormente mencionadas (tabla I).

Selección de estudios:

Cada artículo ha sido analizado por dos revisores (ambos nutricionistas), seleccionando cada uno por el título y el resumen del mismo. La elección final de las publicaciones se realizó según el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión: artículos científicos sobre ensayos clínicos en humanos de tratamientos dietéticos de pérdida de peso; la población recogida en

Tabla I
Estrategias de búsqueda. Límites: años 2009-2014 y únicamente artículos científicos originales.

<i>Estrategia de búsqueda</i>	<i>CINHALL Identificados/incluidos</i>	<i>Proquest Identificados/incluidos</i>	<i>Scopus Identificados/incluidos</i>
“body fat distribution” AND diet	18 / 0	387 / 31	158 / 20
“diet, reducing” AND “weight loss”	9 / 0	173 / 4	109 / 6

los estudios analizados debía tener sobrepeso u obesidad; y todos aquellos que pudieron ser revisados a texto completo. Como criterios de exclusión: artículos duplicados; estudios que difieren del uso de la dieta como tratamiento de la pérdida de peso (cirugía bariátrica, farmacología, fitoterapia, etc.); otras patologías no relacionadas con la obesidad (diferentes tipos de cáncer), por tener muestra inferior a 50 individuos, por tener una duración de intervención inferior a 8 semanas, por incluir únicamente sujetos con enfermedades metabólicas, sujetos de un único colectivo (deportistas, astronautas, soldados) o incluir exclusivamente animales. Como búsqueda secundaria, y para reducir los posibles sesgos de publicación, se examinó el listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados en la búsqueda principal, con el objeto de identificar estudios no detectados en la revisión.

Evaluación de la calidad de los estudios:

Para determinar la pertinencia de los artículos, cada uno de ellos se evaluó de forma independiente por dos de los autores de la presente revisión. En el caso de posibles discordancias, se solucionaron mediante consenso del resto de autores.

Extracción de los datos:

Los estudios se agruparon para sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados de todos los ar-

tículos revisados. No se establecieron restricciones en cuanto al género o la edad de los participantes. Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en una tabla, creando una base de datos propia que recogía el título, los autores, el año de publicación, la población sometida a estudio, el objetivo del estudio, la metodología empleada, el periodo de seguimiento y la valoración de los resultados en cada uno de los artículos revisados. El control de calidad de la información se llevó a cabo mediante tablas de doble entrada, una por cada autor. Dichas tablas permitían la detección de discrepancias y posibles errores, procediendo a su corrección mediante nueva consulta con los originales. Es el mismo procedimiento que el seguido por otros autores¹².

Análisis y presentación de los resultados

Se registraron un total de 854 estudios experimentales; Proquest es la base de datos en la que más artículos se han identificado y seleccionado para esta revisión. La estrategia de búsqueda que se mostró más efectiva fue “body fat distribución” and “diet”. El 72% de los ensayos clínicos encontrados no utilizaban el tratamiento dietético como modo de intervención en el sobrepeso y la obesidad y sólo el 27% de las investigaciones cumplen los criterios de inclusión¹³⁻⁷³. De los artículos seleccionados, el 46% expresan sus resultados de pérdida de peso en porcentaje, y de masa grasa, en kg y en porcentaje (figura 1, 2 y 3). Este modo de expresión es el más recomendado, porque permite la

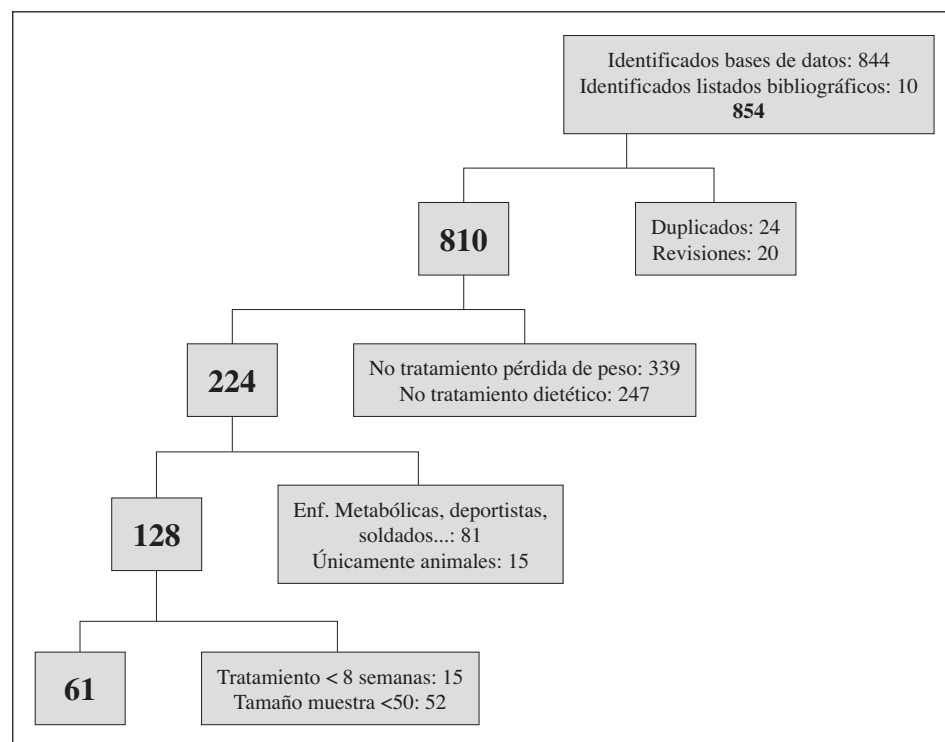


Fig. 2.—Diagrama de flujo para la selección de artículos.

Tabla III
Clasificación de los artículos originales seleccionados.

<i>Valoración de los resultados</i>	<i>Clasificación de los artículos</i>	<i>Nº artículos</i>	<i>Resultados</i>
Pérdida de peso y/o grasa en kilogramos	peso o grasa en kg	3	25
	peso y grasa en kg	22	
	peso o grasa en %	5	
Pérdida de peso y/o grasa en porcentaje	peso en % y grasa en kg o viceversa	16	33
	peso y grasa en %	12	
IMC y/o circunferencia abdominal		3	3
<i>Total</i>			<i>61</i>

comparación en la pérdida de pesos muy diversos y también conocer qué cantidad del peso perdido corresponde a la grasa⁷⁴.

Los artículos originales de tratamientos dietéticos de pérdida de peso han sido analizados para determinar cómo se expresan los resultados obtenidos. Así, estos artículos se dividen en dos grandes grupos; los que expresan la pérdida de peso en kg y los que la expresan en porcentaje del peso perdido. Dentro de estos grupos se encuentran diferentes subgrupos (pérdida de peso o grasa en kg; pérdida de peso y grasa en kg; pérdida de peso o grasa en %; pérdida de peso en % y grasa en kg o viceversa; pérdida de peso y grasa en %) ante la diversidad encontrada en la expresión de resultados de los artículos analizados (tabla III).

Existen numerosas revisiones que tratan de comparar los diferentes métodos conocidos. No obstante, no se ha localizado revisión publicada que trate el tema de expresión de resultados en los diferentes tratamientos de pérdida de peso. Se han llevado a cabo iniciativas de búsqueda en las bases de datos Cochrane y Medline con las siguientes estrategias de búsqueda: i) obesity AND diet, reducing, ii) obesity AND methods, iii) diet, reducing AND methods. Se han incluido los límites de los últimos 5 años y artículos de revisión. De los 5.218 artículos de revisión encontrados no se ha seleccionado ninguno de ellos, puesto que no analizaban la expresión de resultados de los tratamientos (tabla IV).

Para observar la calidad de los ensayos clínicos de intervención de los artículos incluidos se han seleccio-

nado el 20 % de cada grupo y se decidió añadir otro estudio del subgrupo de pérdida de peso y grasa en % por ser el único estudio de menores de 18 años. Se observan las siguientes características: edades superiores a 18 años, diversidad en el aparato de pesaje, la mayoría tienen tratamiento estadístico, son ensayos clínicos aleatorizados y tienen una duración superior a los tres meses (87,5 %). Además, el número de población varía en dos grupos (< 100, ≥ 100 pacientes) (tabla V).

Interpretación de los resultados:

Cómo limitaciones del estudio, sólo se han valorado la expresión de artículos de tratamiento dietético y el uso de revistas indexadas. Como fortalezas, se destacan la amplitud temporal de la búsqueda, el número artículos revisados, la edad ilimitada, con ambos sexos, amplia diversidad de modos de expresión de la pérdida, inclusión de artículos originales y búsqueda de revisiones, vigilancia exhaustiva en la calidad de los artículos seleccionados y la revisión por dos nutricionistas.

El modo de expresión de los resultados de pérdida más utilizado es el de pérdida de peso o grasa en porcentaje (tabla III), lo que no significa que sea el modo de expresión recomendable. Se indican, como forma de expresión más adecuada, los artículos que expresan los resultados de pérdida de peso en porcentaje, y de masa grasa, en kilos y en porcentaje (figura 1, 2 y 3).

Tabla IV
Búsqueda de revisiones sobre el tema estudiado. Límites de la búsqueda: últimos 5 años y únicamente revisiones.

<i>Estrategias de búsqueda</i>	<i>Artículos identificados</i>		
	<i>Cochrane</i>	<i>Pubmed</i>	<i>MedlinePlus</i>
Obesity AND "diet, reducing"	78	1.958	53
Obesity AND methods	91	2.262	21
"Diet, reducing" AND methods	61	589	105

Tabla V
Características de los estudios más relevantes incluidos en esta revisión.

<i>Autores/año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Duración (meses)</i>	<i>Método</i>	<i>AE</i>	<i>PP (kg/%)</i>	<i>PG (kg/%)</i>	<i>IMC/CA</i>
Faghih SH y cols ¹⁷ , 2011	100 mujeres premenopáusicas con sobrepeso u obesidad	2	Ensayo clínico aleatorizado con 4 grupos: restricción calórica y aportes de Ca.	Sí	Sí/No	No/No	Sí/Sí
Eto M y cols ⁷⁶ , 2012	50 mujeres obesas. Edad media: 51,4 a	6	Ensayo clínico. Rayos X dual.	Sí	Sí/No	Sí/No	Sí/No
Sørensen LB y cols ⁸¹ , 2012	57 mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos	6	Ensayo clínico aleatorizado; dieta hipocalórica equilibrada o hiperproteica.	Sí	Sí/No	Sí/No	No/No
Chaput y cols ⁷⁸ , 2012	123 sujetos obesos. Edad media: 41,1 a	6	Ensayo clínico. Rayos X dual.	Sí	Sí/No	Sí/No	Sí/No
Van Gemert W ⁹³ , 2013	243 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad	3,5	Ensayo clínico aleatorizado; grupo dieta y grupo ejercicio. DEXA.	No	Sí/No	Sí/No	Sí/Sí
Friedenreich CM ⁴¹ , 2011	320 mujeres postmenopáusicas	12	Ensayo clínico aleatorizado. Rayos X y Tomografía axial.	Sí	Sí/No	Sí/No	No/Sí
Morenga LT ²⁷ , 2010	89 mujeres con sobrepeso u obesidad. 18-65 a	2,5	Ensayo clínico aleatorizado; dieta baja en grasas y dieta hiperproteica.	Sí	Sí/No	Sí/No	No/No
Straznicky NE ²⁸ , 2010	59 sujetos obesos con síndrome metabólico. 45-65 a	3	Ensayo clínico aleatorizado; dieta, dieta con ejercicio y control.	Sí	Sí/No	Sí/No	No/No
Kreider RB ³⁵ , 2011	90 mujeres obesas. 18-65 a	26,5	Ensayo clínico aleatorizado; dieta y ejercicio.	Sí	Sí/No	Sí/No	No/Sí
Tur JJ ¹⁰⁵ , 2013	143 sujetos obesos mórbidos. 18-65 a	12	Ensayo clínico aleatorizado; restricción calórica e intervención estilo de vida.	Sí	No/Sí	No/No	No/No
Griffin y cols ⁷⁵ , 2013	71 mujeres. 18-25 a	12	Ensayo clínico aleatorizado; 2 dietas hiperproteicas con restricción calórica.	Sí	Sí/Sí	Sí/No	No/No
Garaulet M ¹¹² y cols, 2012	1465 sujetos con sobrepeso u obesidad. 20-65 a	7,5	Ensayo clínico aleatorizado; 3 grupos(dieta mediterránea con 2 genotipos y control).	Sí	Sí/No	No/Sí	Sí/Sí
Wake M ¹⁰³ , 2012	120 niños obesos. 3-10 a	12	Ensayo clínico con niños y cuidadores. Bioimpedancia.	No	No/no	No/Sí	Sí/Sí
Witbracht MG ⁸⁹ y cols, 2013	51 mujeres con sobrepeso. 20-45,9 a	3	Ensayo clínico aleatorizado; restricción calórica con 2 dosis de calcio.	Sí	Sí/No	No/Sí	Sí/No
So R y cols ⁹⁰ , 2012	57 sujetos. 30-65 a	3	Ensayo clínico aleatorizado; restricción calórica con y sin ejercicio físico. Resonancia magnética.	Sí	Sí/No	Sí/No	Sí/No
Evans EM y cols ⁹¹ , 2012	130 sujetos con sobrepeso u obesidad. 40-56 a	12	Ensayo clínico aleatorizado; dieta equilibrada e hiperproteica. Rayos X dual.	Sí	Sí/No	Sí/No	No/No
Sama A y cols ⁹⁷ , 2013	588 sujetos con síndrome metabólico. 28-60 a	60	Estudio de cohorte. Consumo de calcio.	Sí	No/No	No/No	Sí/Sí

Así se pueden comparar en la pérdida, sujetos de pesos muy diversos y también conocer qué cantidad de peso perdido corresponde a la grasa⁷⁴. Por ello, no se considera adecuada la expresión de los resultados de pérdida de peso únicamente en kilos y del índice de Masa Corporal (IMC) para la comparativa de sujetos de pesos muy distintos por cuestiones de edad o sexo. El perímetro de cintura abdominal es un método que aporta menos información que la medición de la masa grasa corporal total. Sin embargo, se considera como dato relevante, debido a que una cantidad importante de la grasa corporal se acumula en torno a la cintura y que numerosos estudios han demostrado que esta acumulación conlleva otras patologías asociadas^{75,76}.

No se observa homogeneidad en la expresión de los resultados, ni se han encontrado criterios en los modos de expresión de los métodos de pérdida de peso. Numerosas revisiones tratan de realizar la comparación entre diferentes tratamientos de pérdida de peso en la obesidad y el sobrepeso. Además, en algunas de ellas⁷⁷ se ha citado la necesidad de unificar los criterios de expresión de resultados para así facilitar esta tarea y conseguir una comparación equitativa. La falta de unificación de criterios hace muy difícil la comparación de los diferentes tratamientos de pérdida de peso, así como la determinación de la efectividad de un tratamiento concreto. Esta diversidad en la medida del éxito en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad hace difícil la comparación entre diferentes tratamientos. Lo que lleva a algunos autores a recomendar la expresión de resultados únicamente en porcentaje en el caso de la cirugía bariátrica^{10,78}. Estos autores recomiendan que los resultados se expresen en porcentaje del sobrepeso perdido o por los cambios en el índice de masa corporal expresados como porcentaje de IMC perdido o porcentaje del exceso de IMC perdido. En el presente trabajo se coincide en recomendar la expresión de porcentaje de pérdida de peso y no la de pérdida de peso absoluta, como se hacía también en la cirugía bariátrica con anterioridad⁷⁹. Y ello, al igual que se expresa la pérdida de peso en porcentaje para diagnosticar y clasificar la desnutrición⁸⁰⁻⁸².

En resumen: i) Existe heterogeneidad en la expresión de resultados de los estudios sobre tratamientos de pérdida de peso corporal en la actualidad, de forma que cada estudio expresa sus resultados con distintas magnitudes (peso absoluto perdido, diferencia de IMC, porcentaje de peso perdido, etc.). Es necesaria una homogeneidad en este modo de expresión para poder comparar entre los diferentes tratamientos y así determinar con rigor el éxito del tratamiento estudiado. ii) El tratamiento dietético es una herramienta poco representada en las revistas científicas. Y es interesante, puesto que los hábitos de alimentación basados en costumbres y alimentos de la zona son una de las herramientas más accesibles para la mayoría de pacientes^{74,75}. iii) Del análisis de los ensayos clínicos de intervención más relevantes parece recomendable una intervención superior a tres meses y con una muestra

superior a 100 individuos. iv) Se consideran deficientes en número las investigaciones con pacientes menores de 18 años (tabla V).

Conclusiones

La unidad de medida para expresar la pérdida de peso más utilizada fue la pérdida de peso o grasa en porcentaje. La pérdida de peso en porcentaje y de masa grasa en kilos y en porcentaje son las formas de expresión más adecuadas para pacientes de distintos pesos, edades y sexos.

No se muestra homogeneidad en la expresión de los resultados, ni se han encontrado líneas de investigación interesadas en establecer criterios de modos de expresión de los métodos de pérdida de peso.

El tratamiento dietético como método de pérdida de peso es una herramienta poco representativa en las revistas científicas indexadas.

El análisis de los ensayos clínicos de intervención refleja una alta calidad en sujetos mayores de 18 años y se recomienda potenciar líneas de investigación en sujetos menores de esa edad.

Referencias

1. Bonfanti N, Fernández JM, Gómez-Delgado F, Pérez-Jiménez F. Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal. *Nutr Hosp* 2014;29(3):635-43.
2. Gonçalves F, Cremonesi C, Rodrigues F, Wanda R. Evolución del peso y de la composición corporal en mujeres con exceso de peso en tratamiento nutricional en ambulatorio. *Nutr. Hosp* 2014;29(3): 644-55.
3. Baile J, González Calderón M. Precisión del índice de masa corporal, obtenido a partir de datos de peso y altura autoinformados en una muestra infantil española. *Nutr. Hosp* 2014;29(4):547-50.
4. Estrategia Naos [Internet]. Madrid: Ministerio de Salud, Servicios Sociales e igualdad; 2014 [consulta el 13 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.naos.aesan.msssi.gob.es/naos/investigacion/aladino/>
5. World Health Organization [Internet]. Ginebra: Autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria en el sistema de las Naciones Unidas; 2014 [consulta el 13 marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
6. Yancy WS Jr¹, McVay MA¹, Brinkworth GD². Adherence to diets for weight loss. *JAMA* 2013 Dec 25;310(24):2676.
7. Eliassoff R, Christou N. Intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 Dec 12;369(24):2357-8.
8. Volek JS, Quann EE, Forsythe CE. Low-carbohydrate diets provokes a more favorable body composition than low-fat diets. *Strength Cond J* 2010; 32 (1): 42.
9. Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: Implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Mar;97(3):745-55.
10. Larrad A, Sánchez-Cabezuelo C. Indicadores de calidad en cirugía bariátrica y criterios de éxito a largo plazo. *Cir Esp* 2004; 75(3): 301-4.
11. Gerard U, Xavier B. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin(Barc)* 2010;135(11):507-511.

12. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J, García de Lorenzo A, Martín-Peña G, Cervera M et al. Efectos adversos de la nutrición parenteral en pacientes oncológicos; revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2012; 27(2):409-418.
13. Belski R, Mori TA, Puddey IB, Sipsas S, Woodman RJ, Acland TR et al. Effects of lupin-enriched foods on body composition and cardiovascular disease risk factors: a 12-month randomized controlled weight loss trial. *Int J Obesity* 2011; 35: 810-9.
14. Rank M, Siegrist M, Wilks DC, Haller B, Wolfarth B, Langhof H et al. Long-term effects of an inpatient weight-loss program in obese children and the role of genetic predisposition-rationale and design of the LOGIC-trial. *BMC Pediatrics* 2012; 12: 30-41.
15. Lapointe A, Weisnagel SJ, Provencher V, Bégin C, Dufour-Bouchard AA, Trudeau C et al. Comparison of a dietary intervention promoting high intakes of fruits and vegetables with a low-fat approach: long-term effects on dietary intakes, eating behaviours and body weight in postmenopausal women. *Brit J Nutr* 2010; 108:80-90.
16. Gutin B. Diet vs exercise for the prevention of pediatric obesity: the role of exercise. *Int J Obesity* 2011; 35: 29-32.
17. Faghih SH, Abadi AR, Hedayati M, Kimiagar SM. Comparison of the effects of cows' milk, fortified soy milk, and calcium supplement on weight and fat loss in premenopausal overweight and obese women. *Nutr Metab Cardiovas* 2011; 21: 499-503.
18. Van Der Mark M, Jonasson J, Svensson M, Linné Y, Rössner S, Lagerros YT. Older members perform better in an internet-based behavioral weight loss program compared to younger members. *Obes Fact* 2009; 2: 74-9.
19. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD et al. Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859-73.
20. Rodriguez H, Morales UA, Rosales R, Rivera F, Rodriguez M, Guerrero F. Adding cognitive behavioral treatment to either low-carbohydrate or low-fat diets: differential short-term effects. *Brit J Nutr* 2009; 102: 1847-53.
21. Kumanyika SK, Wadden TA, Shults J, Fassbender JE, Brown SD, Bowman MA et al. Trial of family and friend support for weight loss in African American adults. *Arch Intern Med* 2009; 169 (19): 1795-804.
22. Morenga LT, Williams S, Brown R, Mann J. Effect of a relatively high-protein, high-fiber diet on body composition and metabolic risk factors in overweight women. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1223-331.
23. Straznicky NE, Lambert EA, Nestel PJ, McGrane MT, Dawood T, Schlaich MP et al. Sympathetic Neural Adaptation to Hypocaloric Diet With or Without Exercise Training in Obese Metabolic Syndrome Subjects. *Diabetes* 2010; 59: 71-9.
24. Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Naslund E, King N, Finlayson G et al. The influence of physical activity on appetite control: an experimental system to understand the relationship between exercise-induced energy expenditure and energy intake. *P Nutr Soc* 2011; 70: 171-80.
25. Nicolai SPA, Kruidenier LM, Leffers P, Hardeman R, Hidding A, Teijink JA. Supervised exercise versus non-supervised exercise for reducing weight in obese adults. *J Sports Phys Fitness* 2009; 49: 85-90.
26. Saidlitz P. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *Cah. Année Gérontol* 2010; 2: 234-7.
27. Clifton PM, Bastiaans K, Keogh JB. High protein diets decrease total and abdominal fat and improve CVD risk profile in overweight and obese men and women with elevated triacylglycerol. *Nutr Metab Cardiovas* 2009; 19: 548-54.
28. Lee K, Lee J, Bae WK, Choi JK, Kim HJ, Cho B. Efficacy of low-calorie, partial meal replacement diet plans on weight and abdominal fat in obese subjects with metabolic syndrome: A double-blind, randomised controlled trial of two diet plans - One high in protein and one nutritionally balanced. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (2): 195-201.
29. Kreider RB, Serra M, Beavers KM, Moreillon J, Kresta JY, Byrd M et al. A structured diet and exercise program promotes favorable changes in weight loss, body composition, and weight maintenance. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 828-43.
30. Te Morenga LA, Levers MT, Williams SM, Brown RC, Mann J. Comparison of high protein and high fiber weight-loss diets in women with risk factors for the metabolic syndrome: A randomized trial. *J Nutr* 2009; 10: 40-8.
31. Kuk JL, Ross R. Influence of sex on total and regional fat loss in overweight and obese men and women. *Int J Obesity* 2009; 33: 629-34.
32. Zemel MB, Teegarden D, Loan MV, Schoeller DA, Matkovic V, Lyle RM et al. Dairy-rich diets augment fat loss on an energy-restricted diet: a multicenter trial. *Nutrients* 2009; 1: 83-100.
33. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Terry T, Brant R, Ballard-Barbash R et al. Adiposity changes after a 1-year aerobic exercise intervention among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Int J Obesity* 2011; 35: 427-35.
34. Josse AR, Atkinson SA, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Increased consumption of dairy foods and protein during diet and exercise induced weight loss promotes fat mass loss and lean mass gain in overweight and obese premenopausal women. *J Nutr* 2011; 141: 1626-34.
35. Olsson J, Sundberg B, Viberg A, Haenni A. Effect of a vegetable-oil emulsion on body composition; a 12-week study in overweight women on a meal replacement therapy after an initial weight loss: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2011; 50: 232-42.
36. Matsuo T, Kato Y, Murotake Y, Kim M-k, Unno H, Tanaka K. An increase in high-density lipoprotein cholesterol after weight loss intervention is associated with long-term maintenance of reduced visceral abdominal fat. *Int J Obesity* 2010; 34: 1742-51.
37. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53 (5): 1504-14.
38. Djazayeri A, Maddah M, Eshraghian MR. Effects of a low-energy diet on serum insulin and leptin levels and body fat distribution in obese men. *Nutr Soc* 2010; 69: E137-E138.
39. Vázquez C, Montagna C, Alcaraz F, Balsa JA, Zamarrón I, Arrieta F et al. Meal replacement with a low-calorie diet formula in weight loss maintenance after weight loss induction with diet alone. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 1226-32.
40. Crichton GE, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Murphy KJ. Dairy consumption and cardiometabolic health: outcomes of a 12-month crossover trial. *Nutr Metab* 2012; 9: 19-30.
41. Löberbauer-Purer E, Meyer NL, Ring-Dimitriou S, Haudum J, Kässmann H, Müller E. Can alternating lower body negative and positive pressure during exercise alter regional body fat distribution or skin appearance? *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 1861-71.
42. Camhi SM, Stefanick ML, Katzmarzyk PT, Young DR. Metabolic syndrome and changes in body fat from a low-fat diet and/or exercise randomized controlled trial. *Obesity* 2010; 18: 548-54.
43. Gilbert JA, Drapeau V, Astrup A, Tremblay A. Relationship between diet-induced changes in body fat and appetite sensations in women. *Appetite* 2009; 52: 809-12.
44. Layman DK, Evans EM, Erickson D, Seyler J, Weber J, Bagshaw D et al. A Moderate-Protein Diet Produces Sustained Weight Loss and Long-Term Changes in Body Composition and Blood Lipids in Obese Adults. *J Nutr* 2009; 139 (3): 514-21.
45. De Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, Hall KD, LeBoff MS, Loria CM et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: Results from the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (3): 614-25.
46. Vinkes KJ, De Vogel S, Elshorbagy AK, Nurk E, Drevon CA, Gjesdal CG et al. Dietary Intake of Protein Is Positively Associated with Percent Body Fat in Middle-Aged and Older Adults. *J Nutr* 2011; 141 (3): 440-6.

47. Kerkisick C, Thomas A, Campbell B, Taylor L, Wilborn C, Marcello B et al. Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. *Nutr Metab* 2009; 6:23-39.
48. Gasteyger C, Larsen TM, Vercruysse F, Pedersen D, Toubro S, Astrup A. Visceral fat loss induced by a low-calorie diet: A direct comparison between women and men. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 596-602.
49. Siconolfi SF, Guan H, Westcott W. Validity of a generalized equation for setting target body weight. *J Exerc Sci Fit* 2010; 8 (2): 85-8.
50. O'donovan G, Thomas EL, Mccarthy JP, Fitzpatrick J, Durighel G, Mehta S et al. Fat distribution in men of different waist girth, fitness level and exercise habit. *Int J Obesity* 2009; 33: 1356-62.
51. Griffin HJ, Cheng HL, O'Connor HT, Rooney KB, Petocz P, Steinbeck KS. Higher protein diet for weight management in young overweight women: A 12-month randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(6): 572-5.
52. Eto M, Ohkawara K, Sasai H, Tsujimoto T, So R et al. Efficiency of a free-living physical activity promotion program following diet modification for fat loss in Japanese obese men. *J Nutr Sci Vitaminol* 2012; 58(6): 384-92.
53. Miller GD, Jenks MZ, Vendela M, Norris JL, Muday GK. Influence of weight loss, body composition, and lifestyle behaviors on plasma adipokines: A randomized weight loss trial in older men and women with symptomatic knee osteoarthritis. *J Obes* 2012; 2012: 12.
54. Chaput JP, Tremblay A. Sleeping habits predict the magnitude of fat loss in adults exposed to moderate caloric restriction. *Obes Facts* 2012; 5(4): 561-6.
55. Sørensen LB, Sjøe M, Halkier KH, Stigsby B, Astrup A. Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(1): 39-48.
56. Clifton P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *Brit J Nutr* 2012; 108(2): 122-9.
57. Tovar AR, Caamaño MC, García-Padilla S, García OP, Duarte MA et al. The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: A randomized clinical trial in obese Mexican women. *Nutr J* 2012; 11: 44.
58. Witbracht MG, Van Loan M, Adams SH, Keim NL, Laugero KD. Dairy food Consumption and meal-induced cortisol response interacted to influence weight loss in overweight women undergoing a 12-week, meal-controlled, weight loss intervention1-4. *J Nutr* 2013; 143 (1): 46-52.
59. So R, Sasai H, Matsuo T, Tsujimoto T, Eto M et al. Multiple-slice magnetic resonance imaging can detect visceral adipose tissue reduction more accurately than single-slice imaging. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(12): 1351-5.
60. Evans EM, Mojtahedi MC, Thorpe MP, Valentine RJ, Kris-Etherton PM et al. Effects of protein intake and gender on body composition changes: a randomized clinical weight loss trial. *Nutri Metab* 2012;9.
61. Van Gemert W, Iestra JI, Schuit AJ, May AM, Takken T et al. Design of the SHAPE-2 study: the effect of physical activity, in addition to weight loss, on biomarkers of postmenopausal breast cancer risk. *BMC Cancer* 2013; 13.
62. Lin SL, Tarrant M, Hui LL, Kwok MK, Lam TH et al. The Role of Dairy Products and Milk in Adolescent Obesity: Evidence from Hong Kongs "Children of 1997" Birth Cohort: e52575. *PLoS One* 2012; 7(12).
63. Siegrist M, Rank M, Wolfarth B, Langhof H, Haller B et al. Leptin, adiponectin, and short-term and long-term weight loss after a lifestyle intervention in obese children. *Nutrition* 2013; 29(6): 851-7.
64. Samara A, Herbeth B, Ndiaye NC, Fumeron F, Billod S et al. Dairy product consumption, calcium intakes, and metabolic syndrome-related factors over 5 years in the STANISLAS study. *Nutrition* 2013; 29(3): 519-24.
65. Seki N, Asano Y, Ochi H, Abe F, Uenishi K et al. Reducing effect of calcium in combination with magnesium and lactulose on body fat mass in middle-aged Japanese women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 24(2): 557-64.
66. Paoli A, Pacelli QF, Moro T, Marcolin G, Neri M et al. Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis* 2013;12: 131.
67. Williamson DA, Champagne CM, Harsha DW, Han H, Martin CK et al. Effect of an Environmental School-Based Obesity Prevention Program on Changes in Body Fat and Body Weight: A Randomized Trial. *Obesity* 2012; 20(8): 1653-61.
68. Wake M, Lycett K, Sabin MA, Gunn J, Gibbons K et al. A shared-care model of obesity treatment for 3-10 year old children: Protocol for the HopSCOTCH randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2012; 12:39.
69. Tur JJ, Escudero AJ, Alos MM, Salinas R, Terés E et al. One year weight loss in the TRAMOMTANA study. A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2013; 79(6): 791-9.
70. Latner JD, McLeod G, O'Brien KS, Johnston L. The role of self-efficacy, coping, and lapses in weight maintenance. *Eat Weight Disord* 2013; 18(4): 359-66.
71. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2013; 121(1): 27-31.
72. Barnes A, Kimbro RT. Descriptive Study of Educated African American Women Successful at Weight-Loss Maintenance Through Lifestyle Changes. *J Gen Intern Med* 2012; 27(10): 1272-9.
73. Garaulet M, Esteban TA, Lee Y, Smith CE, Parnell LD et al. SIRT1 and CLOCK 3111T>C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity. *Int J Obesity* 2012; 36(11): 1436-41.
74. Reig M. La eficacia de la educación nutricional individualizada en la pérdida de peso (Tesis doctoral). Alicante (ES): Univ. Alicante; 2013.
75. Martínez-Riquelme A, Sajoux I, Fondevila J. 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. *Nutr Hosp* 2014; 29(2):282-291.
76. Michelotto MA, Martins RL, Addison E, Santos de Moraes EB, Carvalho T. Relación de indicadores antropométricos con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4):462-9.
77. Jiménez-Cruz A, Jiménez AB, Pichardo-Osuna A, Chaudry T, Bacardi-Gascón M. Long term effect of Mediterranean diet on weight loss. *Nutr Hosp* 2009; 24(6): 751-762.
78. Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg* 2003; 13: 159-60.
79. Elder SJ, Roberts SB. The Effects of Exercise on Food Intake and Body Fatness: A Summary of Published Studies. *Nutr Rev* 2007; 65 (1): 1-19.
80. Falque L, Maestre GE, Zambrano R, Morán Y. deficiencias nutricionales en los adultos y adultos mayores. *An Venez Nutr* 2005; 18 (1): 752-798.
81. OPS/OMS. Salud de las personas de edad. Envejecimiento y salud: un cambio de paradigma. 25ª ed. Conferencia Sanitaria Panamericana; 1998.
82. Araujo GJ, Ávila L, Jerónimo V. Escala para identificar desnutrición energético-proteica del adulto mayor hospitalizado. *Rev méd IMSS* 2004; 42 (5): 527-536.



Revisión

Intervenciones con actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer: una revisión sistemática

Jose F. Meneses-Echavez^{1*}, Emilio González-Jiménez², Jorge E. Correa³, Robinson Ramírez-Vélez¹

¹Grupo GICAEDS. Facultad de Cultura Física, Deporte y Recreación. Universidad Santo Tomás. Bogotá, DC., Colombia.

²Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería (Campus de Melilla), Universidad de Granada, España.

³Centro de Estudios en Medición de la Actividad Física. (CEMA). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario, Bogotá DC., Colombia.

Resumen:

Introducción: La fatiga relacionada con el cáncer es el síntoma más prevalente y devastador para pacientes con cáncer; la actividad física ha sido propuesta como una intervención segura y eficaz en su control.

Objetivo: Determinar la efectividad de las intervenciones de actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer (FRC).

Metodología: Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Pacientes adultos diagnosticados con cualquier tipo de cáncer, sin restricción a una etapa particular de diagnóstico o tratamiento. Intervenciones de actividad física (entrenamiento aeróbico y de resistencia) supervisadas por profesionales de la salud. FRC fue analizada como medida de resultado primario, mientras que las medidas secundarias fueron la depresión, la comparación entre intervenciones supervisadas y no supervisadas, el bienestar físico y funcional. El riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios fueron evaluados usando la escala de PEDro.

Resultados: Catorce (n=14) estudios con bajo riesgo de sesgo (puntuación media de la escala de PEDro= 6,5±1) fueron incluidos (n=1638). La actividad física supervisada mejoró significativamente la FRC; resultados similares se encontraron para el análisis del entrenamiento de resistencia supervisado. Además, dentro del análisis de subgrupos, la actividad física supervisada fue más efectiva que el cuidado convencional en el manejo de la FRC en las pacientes con cáncer de mama.

Conclusión: Las intervenciones con actividad física supervisada proporcionan una disminución global de FRC. Estos hallazgos sugieren que el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de resistencia deben ser incluidos en los programas de rehabilitación oncológica.

(Nutr Hosp. 2014;30:486-497)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7635

Palabras clave: Cáncer. Fatiga. Actividad física. Rehabilitación.

Correspondencia: José Francisco Meneses-Echávez.
Universidad Santo Tomás.
Bogotá, Colombia.
Carrera 9 N° 51-23.
E-mail: menesesjose77@gmail.com

Recibido: 28-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

SUPERVISED PHYSICAL ACTIVITY INTERVENTIONS IN THE MANAGEMENT OF CANCER-RELATED FATIGUE: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Background: Cancer-related fatigue is the most common and distressing symptom among cancer survivors; physical activity has been proposed as a safe and effective intervention to control it.

Objective: This study aimed to determine the effectiveness of supervised physical activity interventions for the management of cancer-related fatigue (CRF).

Methodology: Systematic review of randomized controlled trials. Adults (>20 years old) diagnosed with any type of cancer regardless of treatment or diagnosis stage. Physical activity interventions (aerobic and resistance training) supervised by health professionals. CRF was the primary outcome measure, whilst secondary outcomes included depression, the comparison between supervised and non-supervised interventions, physical and functional wellbeing. Risk of bias and methodological quality were evaluated using the PEDro scale.

Results: Fourteen studies (n=14) were included (n=1638) with low risk of bias (PEDro mean score=6,5±1). Supervised physical activity significantly improved CRF; similar results were found for resistance training. Further, supervised physical activity was more effective than conventional care for improving CRF among breast cancer.

Conclusion: Supervised physical activity interventions provide an overall reduction on CRF. These findings suggest that guidelines of aerobic and resistance training should be included in oncologic rehabilitation programs.

(Nutr Hosp. 2014;30:486-497)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7635

Key words: Cancer. Fatigue. Physical activity. Rehabilitation.

Introducción

El continuo aumento en el número de diagnósticos de cáncer a nivel mundial representa un serio problema de salud pública. Actualmente, existen cerca de 10 millones de personas diagnosticadas con cáncer en el mundo¹. En Colombia, según datos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), los tumores malignos constituyen la tercera causa de mortalidad; destacando un aumento en la carga de mortalidad durante las últimas décadas de 6% a 15% en 2002². Se ha estimado que el número esperado de casos nuevos para 2020 podría llegar a los 1,7 millones³.

La fatiga relacionada con el cáncer (FRC) es un problema común en este tipo de pacientes. Cerca del 80 % de los pacientes con cáncer presentan síntomas de FRC e incluso algunos pacientes continúan experimentando síntomas durante meses o años después del tratamiento contra el cáncer exitoso⁴. Existen numerosos conceptos de la FRC publicados en la literatura biomédica. Por ejemplo, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define a la FRC como “una sensación persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento físico, emocional y/o cognitivo, relacionada con el cáncer o el tratamiento del cáncer, que no es proporcional a la actividad reciente y que interfiere con el funcionamiento normal”. Así, la FRC genera un fuerte impacto en las actividades diarias, las relaciones sociales, la reintegración y la calidad de vida en general en la población con cáncer⁵. Sumado a lo anterior, Groenvold et al.⁶ han postulado a la FRC como un predictor de supervivencia para pacientes con cáncer.

La actividad física se ha propuesto como una intervención no farmacológica efectiva y segura para promover el bienestar psicológico durante y después del tratamiento oncológico⁷; destacando notables mejoras en resultados clínicos como la fuerza muscular y la composición corporal^{8,9}. La revisión sistemática más reciente publicada por la Colaboración Cochrane sobre ejercicio físico y FRC¹⁰, cuyas búsquedas electrónicas se realizaron hasta marzo de 2011, concluyó que el ejercicio aeróbico puede ser considerado como una intervención beneficiosa para las personas con FRC y motiva al desarrollo de investigaciones en este campo. Cabe destacar que en dicha revisión no se realizaron análisis de subgrupos estratificados según modalidad de entrenamiento, tales como entrenamiento aeróbico y de resistencia.

Por otra parte, es ampliamente conocido que la supervisión juega un papel importante en los efectos de las intervenciones de ejercicios en población con enfermedades crónicas^{11,12}; sus efectos han sido atribuidos a la mejora de la adherencia y la intensidad¹³, tal vez a causa de un mayor estímulo y confianza para trabajar cuando se cuenta con respaldo profesional durante la intervención. Recomendaciones internacionales sugieren que la práctica de la actividad física debe ser prescrita de manera individual y acorde a las condiciones específicas de los pacientes con cáncer, para así lograr beneficios en el tratamiento^{10,14}. Whitehead

y Lavelleand¹⁵, y Spence et al.¹⁶, reportaron que los sobrevivientes a cáncer de mama y de colon prefieren la práctica de actividad física supervisada sobre su práctica sin supervisión. Asimismo, Lin et al.¹⁷ reportaron mejoras significativas en la fatiga, el nivel de actividad física, la calidad de vida y otros resultados en un grupo de pacientes con cáncer colorrectal sometidos a quimioterapia que realizaron actividad física supervisada durante 12 semanas comparado con una intervención de cuidado convencional. Sin embargo y pese a las crecientes evidencias, el efecto de estas intervenciones supervisadas en la FRC aún no ha sido establecido y no se cuenta con estimaciones específicas de sus efectos según la modalidad de entrenamiento prescrita. El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la eficacia de las intervenciones de actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer, realizando un análisis de subgrupos según modalidad de tratamiento y localización del cáncer.

Métodos

Esta revisión sistemática sigue los lineamientos descritos en la declaración PRISMA¹⁸ y en el Manual Cochrane para la conducción de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 5.1.0¹⁹.

Estrategia de búsqueda

Cuatro bases de datos electrónicas (PubMed, CENTRAL, EMBASE y OVID) fueron consultadas hasta febrero de 2014 por tres autores de manera independiente y cegada (JFME-RRV-JECB). La estrategia de búsqueda incorporó las recomendaciones para la identificación de ensayos clínicos en PubMed propuestas por Robinson y Dickersin²⁰. Para una mayor sensibilidad en los procedimientos de búsqueda y brindar un mayor control frente a la posibilidad de introducir sesgos de identificación, los autores revisaron las listas de referencias de los artículos recuperados y las ediciones de revistas especializadas en oncología (p.e., Cancer BMC, Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology, Journal of the National Cancer Institute, European Journal of Cancer, British Journal of Cancer y Breast); así como memorias de los eventos científicos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la European Society of Medical Oncology (ESMO). No se aplicó ninguna restricción idiomática. Ver Apéndice 1 para más detalles sobre la estrategia de búsqueda. El diagrama de flujo, de acuerdo con la declaración de PRISMA, se presenta en la figura 1.

Criterios de selección

Los criterios de selección considerados en el presente estudio se describen, según el acrónimo PICO, en el cuadro 1.

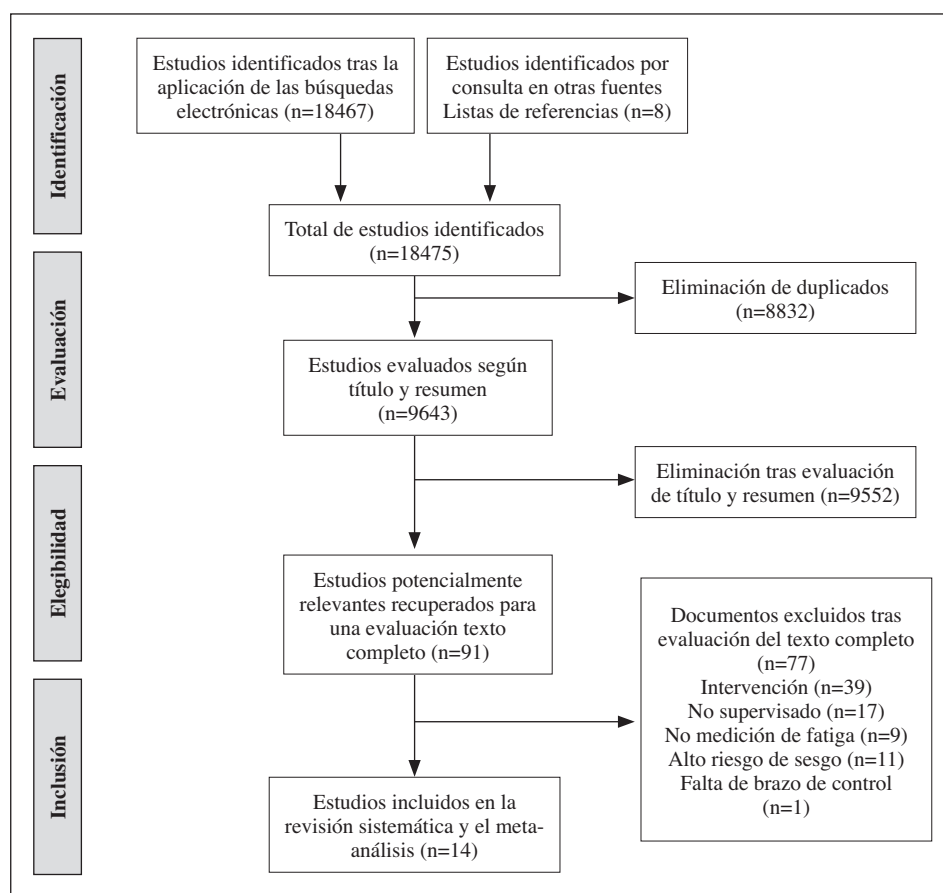


Fig. 1.—Diagrama de flujo PRISMA para la identificación de los estudios a través de la revisión sistemática.

Participantes

Se incluyeron pacientes adultos (>20 años de edad) diagnosticados con cualquier tipo de cáncer, sin restricción a una etapa particular de diagnóstico o tratamiento. Los participantes pueden haber recibido tratamiento activo sin restricción según enfoque terapéutico (es decir, la quimioterapia, la radioterapia o suplemento hormonal).

Intervención

La intervención experimental fue actividad física supervisada. Para efectos de comparación, la intervención de control fue la atención o cuidado convencional. Se incluyeron intervenciones de actividad física, como entrenamiento aeróbico, de resistencia y/o estiramiento muscular. Todas las intervenciones deberían ser supervisadas por profesionales de la salud; por lo tanto, las intervenciones de actividad física en el hogar, con sistemas de monitoreo telefónico y los enfoques terapéuticos cognitivos-conductuales fueron excluidos. La definición de actividad física se consideró como: “cualquier movimiento corporal que causa un aumento en el gasto energético, que implica un movimiento planificado o estructurado del cuerpo realizado

de manera sistemática en términos de frecuencia, intensidad y duración, y que está diseñado para mantener o mejorar los resultados relacionados con la salud²¹. Se realizó un análisis de subgrupos para explorar los efectos específicos de las diferentes modalidades de actividad física supervisada descritas en la literatura (ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia (fuerza) y programas de estiramiento muscular).

Medidas de resultado

La medida de resultado primaria fue el reporte de los síntomas de FRC, evaluado mediante instrumentos validados, tales como la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer (en inglés, FACT-G), el Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (en inglés, EORTC QLQ-C30), la Escala de Fatiga de Piper (en inglés, PFS), la Escala de Fatiga de Schwartz (en inglés, SCFS) y el Inventario Multidimensional de Fatiga (en inglés, MFI). Condicionado al reporte en los estudios incluidos, los resultados secundarios fueron el nivel de depresión, la comparación entre intervenciones supervisadas con no supervisadas y el bienestar físico y funcional, como dominios de la calidad de vida relacionada con la salud.

Selección de los estudios y proceso de extracción de datos

Tres autores (JFME, JECB y EGJ) revisaron de forma independiente todos los estudios identificados contra los criterios de elegibilidad definidos a priori (ver cuadro 1 para mayor detalle de los criterios de selección según el acrónimo PICO). El título y el resumen de los estudios fueron examinados y se obtuvo el texto completo sólo en caso de considerarse necesario. Cualquier discrepancia fue resuelta mediante consenso entre los autores. En dos ocasiones fue pertinente el contacto con autores para obtener mayor claridad sobre el potencial de inclusión de los estudios.

Con relación a los procesos de extracción de datos, de cada estudio se extrajeron características del dise-

ño, de los participantes, de la intervención y los datos de los resultados de la comparación entre los grupos experimentales y de control. Este proceso se llevó a cabo de forma independiente por dos revisores (JFME y EGJ) mediante un formulario electrónico estándar. Un tercer autor (RRV) medió en caso de desacuerdo y verificó la calidad del reporte cegado al proceso.

Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en los estudios incluidos

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios fueron evaluados mediante la escala de PEDro²² (<http://www.pedro.org.au>). La escala PEDro puntúa de 0 a 10 la calidad metodológica de los estu-

Tabla I
Puntuación PEDro para la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Estudio	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Total (0 a 10)
Adamsen (2009)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Campbell (2005)	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Cantanero (2013)	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	7
Courneya (2003)	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	7
Courneya (2009)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Dimeo (2004)	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	6
Ergun (2013)	S	N	S	N	N	S	S	N	S	S	6
Galvao (2010)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Milne (2008)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Mutrie (2007)	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	8
Saarto (2012)	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Segal (2001)	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	5
Segal (2009)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Winters (2012)	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	7

P1, Asignación aleatoria; P2, Ocultamiento de la asignación; P3, Grupos similares en línea de base; P4, Cegamiento de los Participantes; P5, Cegamiento de los terapeutas; P6, Cegamiento del evaluador; P7, Abandonos < 15%; P8, Análisis por intención a tratar; P9, Diferencias reportadas entre grupos; P10, Punto estimado y variabilidad reportada.
N= No, S = Sí, PEDro = Physiotherapy Evidence Database

dios controlados aleatorios, evaluando aspectos de la validez interna (generación de la secuencia aleatoria, cegamiento, análisis por intención a tratar, etc.) y el análisis estadístico empleado en el estudio. Dos autores independientes (JFME y EGJ) realizaron la evaluación de cada estudio. Para garantizar la calidad de las evidencias a concluir, se estableció una puntuación de 5 sobre 10 como punto de corte para la inclusión del estudio. La tabla I presenta los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios incluidos. El sesgo de publicación fue evaluado mediante la visualización del gráfico de embudo (*funnel plot*); método propuesto por la Colaboración Cochrane¹⁹.

Gradación del nivel de evidencia y recomendaciones

En presencia de una marcada heterogeneidad, tanto clínica como estadística, entre estudios controlados aleatorios, no se recomienda emplear un método cuantitativo de síntesis (metaanálisis) para evaluar el efecto de intervenciones experimentales frente a otras, ya que se han de combinar diferentes poblaciones, instrumentos de medición, así como intervenciones. Por lo tanto, en la presente revisión sistemática se empleó un modelo cualitativo para la evaluación de la evidencia recomendado por el Grupo Cochrane de Espalda²³, el cual permite establecer conclusiones científicas con base en la calidad y número de ensayos clínicos incluidos.

El análisis cualitativo del nivel de evidencia comprende las siguientes categorías:

Nivel 1 - Evidencia sólida: Obtenida a partir de resultados consistentes de varios Estudios Controlados Aleatorios (ECAs) con bajo riesgo de sesgo.

Nivel 2 - Evidencia moderada: Obtenida a partir de resultados consistentes de un ECA con bajo riesgo de sesgo y/o varios ECAs con alto riesgo de sesgo.

Nivel 3 - Evidencia limitada: Obtenida a partir de resultados consistentes de un ECA de calidad metodológica moderada y uno o más ECAs de baja calidad con alto riesgo de sesgo.

Nivel 4 - Evidencia insuficiente: Obtenida a partir de resultados consistentes de uno o más ECAs de baja calidad o cuando se presentan resultados contradictorios en los estudios.

Resultados

Características de los estudios incluidos

Un total de 14 ensayos clínicos controlados aleatorizados (n=1638) fueron incluidos [24-37] (ver figura 1). La mayoría de los estudios se realizaron en Canadá [n=4 (28,6%)], Australia [n=2 (14,3%)] y el Reino Unido [n=2 (14,3%)]. La evaluación del riesgo de sesgo mostró una puntuación media de $6,5 \pm 1$, la cual indica un bajo riesgo de sesgo y una adecuada calidad metodológica en los estudios incluidos (ver tabla I). La figura 2 presenta el gráfico de embudo para la estimación visual del sesgo de publicación en los estudios incluidos, destacando que no se observó evidencia de sesgo de publicación.

La FRC se midió utilizando la evaluación funcional de la terapia contra el cáncer FACT- escala de fatiga (FS) (54,5%), el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) (36,3%) y la Escala de Fatiga de Piper (PFS) (9,09%). Con relación al tipo de cáncer, el cáncer de mama fue el más investigado [n=9 (64,3%)]^{25-27,30,32-35,37}; seguido

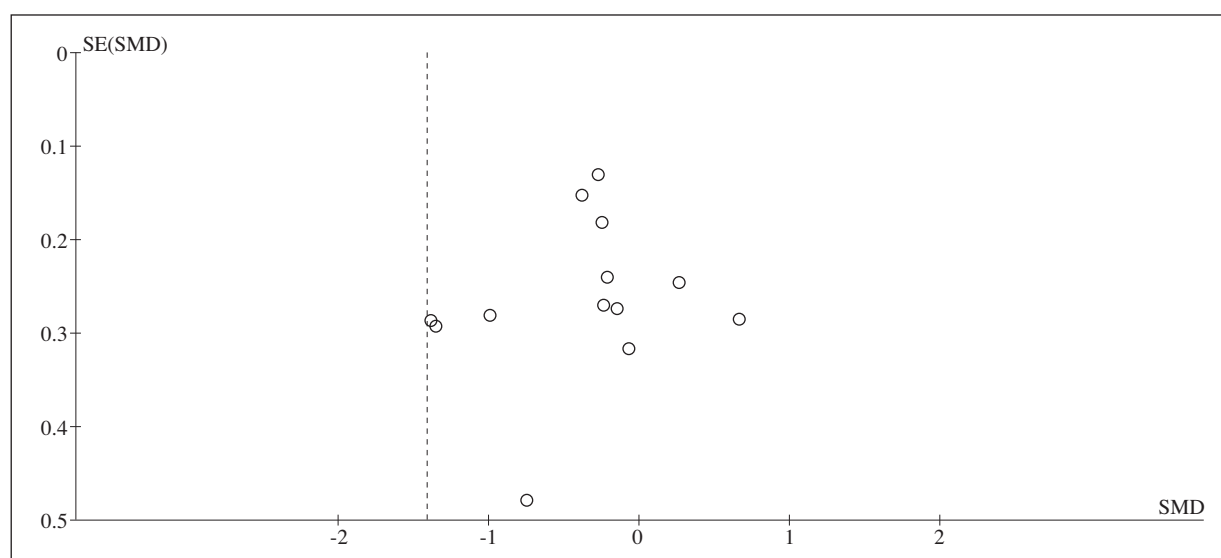


Fig. 2.—Gráfico de embudo para la evaluación del sesgo de publicación.

por el cáncer de próstata [n=2 (14,3%)]^{31,36} y linfoma [n= 1 (7,14%)]²⁸. Por otra parte, dos estudios [n=2 (14,3%)] incluyeron diversos tipos de cáncer^{24,29}. (Ver tabla II).

Características de la población de estudio

Los participantes tuvieron una edad promedio de 53,7±6,1 años; la mayoría de los sobrevivientes de

cáncer fueron mujeres [n= 1347 (82,2%)], mientras que hombres fueron [n=291 (17,8%)], respectivamente. En lo que respecta a la etapa de tratamiento contra el cáncer, el 64,3% de las intervenciones de actividad física supervisada se realizaron durante el tratamiento activo; donde el tratamiento más frecuente fue la quimioterapia (n= 1028). El tiempo promedio desde el diagnóstico de cáncer fue de 8,2±10,7 meses, aunque este reporte no fue consistente entre los estudios incluidos.

Tabla II
Características de los estudios incluidos (n = 14).

Estudio	Tipo de Cáncer	Participantes*	Intervención**	Medición de resultados
Adamsen (2009)	Mixto	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia N= 235 Femenino=171 Masculino=64 Exp (n= 118) Edad (años)= 47.2 (10.7) Con (n= 117) Edad (años)= 47.2 (10.6)	Exp= Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 6 semanas Duración= 120 min/sesión Frecuencia= 5 sesiones/semana Intensidad= 85%-95% Con= Cuidado convencional	EORTC QLQ-C30, MOS SF-36, Tiempo de ocio Cuestionario de actividad física, Fuerza muscular (1RM)
Campbell (2005)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia, radioterapia y combinación N=22 Femenino=22 Exp (n= 12) Edad (años)= 48 (10) Con (n= 10) Edad (años)= 47 (5)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 12 semanas Duración= 20 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 60%-75% Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-B, SWLS, PFS, SPAQ, Test de caminata 12 minutos
Cantanero (2013)	Cáncer de Mama (Estadios I-III A)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia, radioterapia y combinación N= 61 Femenino=61 Exp (n= 32) Edad (años)= 49 (7) Con (n= 29) Edad (años)= 47 (8)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 8 semanas Duración= 60 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 60%-75% Con=Cuidado convencional	PFS, Versión española del Perfil de Estados de ánimo, "Prueba de múltiple-bipedestación"
Courneya (2003)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia- Radioterapia N= 52 Femenino=52 Exp (n= 24) Edad (años)= 59 (5) Con (n= 28) Edad (años)= 58 (6)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo= 15 semanas Duración= 35 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 70%-75% Con= Cuidado convencional	FACT- G, FACT-B, FACT-F
Courneya (2009)	Linfoma etapas I-IV Linfoma Hodgkin (18%) y Linfoma No-H (82%)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia N= 122 Femenino=50 Masculino=72 Exp (n= 60) Edad (años)= 52.8 (rango 18-77) Con (n= 62) Edad (años)= 53.5 (rango 18-80)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo= 12 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 60%-75% Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-F

Tabla II (cont.)
Características de los estudios incluidos (n = 14).

<i>Estudio</i>	<i>Tipo de Cáncer</i>	<i>Participantes*</i>	<i>Intervención**</i>	<i>Medición de resultados</i>
Dimeo (2004)	Tipo mixto de cáncer estadios tumorales I-IV	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia – Radioterapia N= 69 Femenino=20 Masculino=49 Exp (n= 34) Edad (años)= 55.1 (10) Con (n= 35) Edad (años)= 60 (9.5)	Exp=Ejercicio aeróbico Tiempo= 3 semanas Duración= 30 min/sesión Frecuencia= 5 sesiones/semana Intensidad= >80% Con= Entrenamiento de relajación progresiva (45 min/tres veces por semana)	EORTC QLQ-C30
Ergun (2013)	Cáncer de Mama (Estadios I-IIIa)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia, Radioterapia, mastectomía, Disección axilar y Biopsia del Gánglio centinela. N= 60 Femenino=60 Exp (n= 20) Edad (años)= 49.6 (8.2) Ejercicio en el hogar (n= 20) Edad (años)= 55.0 (6.8) Con (n= 20) Edad (años)= 55.3 (10.3)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 12 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 60%-80% Con= Ejercicio en el hogar (Caminar a paso ligero durante 30 minutos /día durante 3 días/semana) + Programa de Educación Con=Folleto informativo para el paciente que incluía ejercicios específicos para linfedema	EORTC QLQ-C30, BFI, BDI, ELISA kit, RayBio Human Cytokine Antibody Array 3
Galvao (2010)	Localizados en próstata (93.1%) Metástasis ganglionares (6.9%)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia – Radioterapia N= 57 Masculino=57 Exp (n= 29) Edad (años)= 53.5 (8.7) Con (n= 28) Edad (años)= 52.1 (11.8)	Exp= Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 12 semanas Duración= 20 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 65%-80% Con= Cuidado convencional	EORTC QLQ-C30, MOS SF-36, DXA, 1 RM
Milne (2008)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia – Radioterapia N= 58 Femenino=58 Exp (n= 29) Edad (años)= 55.2 (8.4) Con (n= 29) Edad (años)= 55.1 (8.0)	Exp= Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 12 semanas Duración= 30 min/sesión Frecuencia= 3 ses/semana Intensidad= >75% Con= Grupo de ejercicio retardado (GER) completaron el programa de ejercicio de 13 a 24 semanas	FACT-B, SCFS, rPARQ, Índice de potencia aeróbica
Mutrie (2007)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia – Radioterapia y combinación N= 174 Femenino=174 Exp (n= 82) Edad (años)= 51.3 (10.3) Con (n= 92) Edad (años)= 51.8 (8.7)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 12 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 50%-75% Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-B, FACT-F, BDI, PANAS, SPAQ Tiempo de ocio, IMC, test de caminata de 12 minutos

Tabla II (cont.)
Características de los estudios incluidos (n = 14).

<i>Estudio</i>	<i>Tipo de Cáncer</i>	<i>Participantes*</i>	<i>Intervención**</i>	<i>Medición de resultados</i>
Saarto (2012)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia – Radioterapia N= 500 Femenino=500 Exp (n= 263) Edad (años)= 52.3 (rango 36-68) Con (n= 237) Edad (años)= 52.4 (rango 35-68)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo = 48 semanas Duración = 60 min/sesión Frecuencia = 1 sesión/semana Intensidad= 86%-92% Con= Estimular a mantener su nivel previo de actividad física y los hábitos de ejercicio	EORTC QLQ-C30, FACIT-F, RBDI, WHQ
Segal (2001)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia N= 123 Femenino=123 Exp (n= 42) Edad (años)= 51.4 (8.7) Con (n= 41) Edad (años)= 50.3 (8.7) Grupo de ejercicio auto-dirigido (n=40) Edad (años)= 51.0 (8.7)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo= 26 semanas Duración= No reportada Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 50%-60% Con= Cuidado convencional Grupo de ejercicio auto-dirigido = 5 veces por semana progresivas caminando al 50% y 60% del consumo de oxígeno máximo pre dicho	FACT-G, FACT-B, MOS SF-36
Segal (2009)	Cáncer de próstata Etapas I-IV	Características del tratamiento de cáncer = Radioterapia N= 121 Masculino=121 Exp (n= 40) Edad (años)= 66.2 (6.8) Resistencia (n= 40) Edad (años)= 66.4 (7.6) Con (n= 41) Edad (años)= 65.3 (7.6)	Exp=Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 24 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 70%-75% Resistencia= Entrenamiento de Resistencia supervisado de 3 veces/semana por 24 semanas y 2 tiempos 8 a 12 reps of 10 ejercicios al 60% a 70% estimado de la 1 RM Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-P, FACT-F, VO(2)max, 1-RM, DEXA scan (porcentaje de grasa corporal)
Winters (2012)	Cáncer de Mama (Estadios I-IIIa)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia – Radioterapia N= 106 Femenino=106 Exp (n= 52) Edad (años)= 62.3 (6.7) Con (n= 54) Edad (años)= 62.6 (6.7)	Exp= Entrenamiento de Resistencia Tiempo= 1 año Duración= 60 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 60%-80% Con= Programa con placebo	SCFS, 1-RM, PPB, Dinamometría de mano

Inventario de Depresión de Beck, BDI; DXA (absorciometría de rayos X de doble energía); Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer Cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30; Versión finlandesa modificada de la escala de depresión de 13 ítems de Beck, RBDI; Evaluación funcional del tratamiento del cáncer, FACT - Mama (FACT-B), fatiga (FACT-F), el General (FACT-G), próstata (FACT-P); Evaluación funcional del tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACIT) Cuestionario para la fatiga (FACIT-F); Estudio de resultados médicos versión corta, MOS SF-36; Inventario de fatiga multidimensional, MFSI-SF; Cuestionario de preparación de actividad física, PARQ; Escala de fatiga Piper, SLP; Escala de afecto Positivo y Negativo, PANAS; Cuestionario escocés de actividad física, SPAQ; Escala de fatiga en cáncer Schwartz, SCFS; Escala de satisfacción con la Vida, SWLS; Cuestionario de salud de la Mujer, WHQ, 1-RM, PPB.

* Edad presentada con media y DE ó rango según reporte en el estudio.

**Las intervenciones de actividad física supervisada consistieron generalmente en un período de calentamiento, entrenamiento aeróbico (caminar, montar en bicicleta-ergómetros y circuitos), entrenamiento de la fuerza muscular, ejercicios de estiramiento y un periodo de enfriamiento y relajación.

Las intervenciones de actividad física supervisada tuvieron una duración media de $15 \pm 12,3$ semanas con un promedio de $3 \pm 1,2$ sesiones por semana. Las sesiones tuvieron una duración promedio de $48,6 \pm 26,6$ minutos. Las intervenciones de actividad física incluyeron ejercicio aeróbico (caminata y entrenamiento en bicicleta estática) [$n=14$ (100%)] y el entrenamiento de resistencia, también conocido como ejercicios de fortalecimiento, principalmente en miembros superiores [$n=6$ (42,8%)]^{25,26,30,32,33,37}. La intensidad del entrenamiento varió considerablemente entre los estudios, con intensidades del 50% al 90% de la frecuencia cardíaca máxima (FCM). La tabla II resume las características de los estudios incluidos.

Descripción del seguimiento y adherencia de las intervenciones con actividad física supervisada

Cinco estudios comunicaron el seguimiento de sus intervenciones. Cantanero et al.²⁶ reportaron que 34 (84%) pacientes completaron la intervención de actividad física supervisada de 24 semanas. Por su parte, Winters et al.³⁷ no encontraron diferencias significativas en la adherencia entre los grupos experimental y control ($p < 0,01$), con un 98% de cumplimiento de las intervenciones. Courneya et al.²⁸ no reportaron diferencias significativas a los 6 meses de seguimiento a favor de la práctica de ejercicio aeróbico supervisado ($p = 0,121$) ni para la calidad de vida en general, incluyendo la fatiga ($p = 0,054$). Milne et al.³² obtuvieron datos de seguimiento en el 97% de los participantes y encontraron una adherencia al ejercicio del 61,3%. Los autores informaron un aumento significativo a las 12 y 24 semanas de seguimiento de la calidad de vida, la fatiga, la ansiedad y el fitness físico ($p < 0,05$). Por último, Mutrie et al.³⁷ afirmaron que los beneficios observados en el nivel de fatiga del grupo de ejercicio continuaron a los 6 meses de seguimiento; aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,15$).

Reporte de eventos adversos entre los estudios incluidos

No se obtuvo un reporte consistente de eventos adversos relacionados a la práctica de actividad física supervisada; sólo dos estudios [$n=2$, (14,3%)] brindaron datos sobre estos eventos. Cantanero et al.²⁶ reportaron 3 casos de dolor lumbar; sin embargo estos pacientes cumplieron el programa de entrenamiento prescrito. Courneya et al.²⁷ reportaron cinco eventos adversos en el grupo de actividad física supervisada incluyendo linfedema, quejas ginecológicas e influenza; el grupo control presentó dos eventos adversos (fractura de pie y bronquitis).

Efectos de la actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer

Todos los estudios incluidos ($n=14$) implementaron intervenciones de ejercicio aeróbico de moderada intensidad²⁴⁻³⁷. Se encontró que la actividad física supervisada produjo mejoras estadísticamente significativas en la FRC en los resultados de cinco (5) de los catorce (14) incluidos.

Adamsen et al.²⁴ implementaron un programa multimodal de entrenamiento de alta intensidad (entrenamiento de resistencia, ejercicio cardiovascular y masaje terapéutico) durante 6 semanas en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, para el cual encontraron mejoras significativas en la FRC de -6,6 puntos ($p=0,02$), el consumo máximo de oxígeno de 10,7% ($p < 0,05$) y el funcionamiento físico ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se obtuvo una mejora significativa en la calidad de vida. Un programa de entrenamiento similar fue implementado por Milne et al.³² en un grupo de 58 mujeres con cáncer de mama dos años después de la terapia adyuvante; reportando mejoras significativas en la FRC y en la calidad de vida general ($p < 0,001$).

En España, Cantanero et al.²⁶ investigaron los efectos de un programa de actividad física supervisada en medio acuático durante 8 semanas; reportando mejoras significativas en la FRC ($p < 0,05$), así como para la resistencia muscular del tronco y pierna. Por otra parte, en 2012, Galvao et al.³¹ compararon los efectos de la actividad física supervisada con el cuidado convencional en 57 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata sometidos a terapia de supresión de andrógenos; la intervención consistió de entrenamiento de resistencia y ejercicio aeróbico durante 12 semanas. Se observaron mejoras significativas en la FRC ($p=0,021$), la composición corporal ($p < 0,001$), la fuerza muscular ($p < 0,01$), la capacidad física ($p=0,024$) y estado de salud general ($p=0,022$). Courneya et al.²⁸ realizaron un programa de ejercicio aeróbico supervisado comparado con el cuidado convencional en un grupo de 122 pacientes con linfoma durante 12 semanas. Los autores hallaron diferencias estadísticamente significativas en la FRC ($p=0,013$), el funcionamiento físico ($p=0,012$), la calidad de vida general ($p=0,021$), la felicidad ($p=0,004$), la depresión ($p=0,005$), el fitness cardiovascular ($p < 0,001$) y la composición corporal ($p=0,008$); estos cambios continuaron siendo significativos tras los 6 meses de seguimiento. Finalmente, Segal et al.³⁶ encontraron mejoras estadísticamente significativas en la FRC tras una intervención de 24 semanas en un grupo de 121 pacientes con cáncer de próstata quienes recibieron radioterapia ($p=0,004$), así como para la calidad de vida ($p=0,015$), el fitness aeróbico ($p=0,041$), la fuerza muscular en tren superior e inferior ($p < 0,05$), la grasa corporal ($p=0,049$) y los niveles de triglicéridos ($p=0,036$).

Contrario a lo descrito anteriormente, los siguientes nueve (9) estudios no reportaron mejoras signifi-

cativas en la FRC con la práctica de actividad física supervisada. Courneya et al.²⁷ investigaron los efectos del entrenamiento de resistencia comparado con el cuidado convencional; los autores no hallaron diferencias significativas en el consumo máximo de oxígeno ($p=0,254$) y la calidad de vida en general incluyendo la FRC ($p=0,286$). Mutrie et al.³³ encontraron diferencias significativas en la capacidad física, pero no en la FRC ($p=0,091$). Segal et al.³⁵ no encontraron diferencias significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y FRC ($p=0,517$) en pacientes con cáncer de mama tras la implementación de un programa de entrenamiento supervisado de 26 semanas de duración. Resultados similares fueron publicados en 2012 por Winters et al.³⁷, quienes no reportaron mejorías estadísticamente significativas en la FRC ($p=0,90$) y concluyen que el entrenamiento de resistencia, incluyendo trabajos de fuerza e impacto es superior al estiramiento en el aumento de la fuerza muscular y la adherencia en pacientes con cáncer de mama. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los estudios publicados por Campbell et al.²⁵, Dimeo et al.²⁹, Ergun et al.³⁰ y Saarto et al.³⁴.

Análisis de subgrupos

Referente a la modalidad de actividad física practicada, un total de seis estudios [$n=6$ (42,9%)] investigaron los efectos del entrenamiento de resistencia supervisado^{25,26,30,32,33,37}. Los estudios publicados por Milne et al.³² y Cantanero et al.²⁶ encontraron mejoras estadísticamente significativas en los niveles de FRC en comparación con el cuidado convencional. En sentido contrario, los estudios publicados por Campbell et al.²⁵, Ergun et al.³⁰, Mutrie et al.³³ y Winters et al.³⁷ no encontraron mejoras significativas en la FRC tras la implementación de entrenamiento de resistencia supervisado.

En el análisis de subgrupos ajustado según el diagnóstico de cáncer, nueve estudios ($n=1156$) trabajaron con pacientes diagnosticadas con cáncer de mama^{25-30,32-35,37}. Dos estudios^{26,32} encontraron que la práctica de actividad física supervisada fue significativamente más efectivo que el cuidado convencional para el manejo de la FRC en las pacientes con cáncer de mama; mientras que no se observaron diferencias significativas en siete (7) estudios^{25,27,30,33,34,35,37}.

Análisis de las medidas de resultado secundarias

Para los resultados secundarios, el bienestar físico se evaluó en ocho estudios [$n=8$, (57,1%)]^{24,25,27,29,32-35}; nueve estudios [$n=9$ (64,3%)] evaluaron el bienestar funcional^{24,25,27,29-34}; tres estudios [$n=3$ (21,4%)] evaluaron el nivel de depresión^{30,33,34}; reportándose mejoras significativas entre los estudios incluidos para estas medidas de resultado secundarias. Por otra parte, no

se observaron diferencias significativas para la comparación entre intervenciones supervisadas versus intervenciones no supervisadas^{30,37}.

Discusión

Los resultados obtenidos demostraron que las intervenciones de actividad física supervisada son superiores al cuidado convencional en la mejora de la FRC.

La calificación media de la calidad de los catorce (14) estudios muestran adecuada validez metodológica. Sin embargo, y considerando la fortaleza ya descrita, la inclusión de los estudios basada en el bajo riesgo de sesgo, podría dificultar la inclusión de algunas investigaciones que no lograran dicha puntuación (puntuación $>5/10$ en la Escala de PEDro). Se debe destacar que el estudio publicado por Saarto et al.³⁴ cuenta con el mayor tamaño de la muestra ($n=500$) y el programa de intervención más largo (duración= 48 semanas); no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la FRC, aunque las intervenciones tuvieron una frecuencia de una sesión por semana y esto podría interferir en los efectos reportados por los autores.

Los resultados de nuestra revisión sistemática son similares a los publicados en estudios anteriores. Cramp et al.¹² en la revisión Cochrane más reciente, comunican que el ejercicio aeróbico es seguro y eficaz en el control de la FRC en pacientes con diferentes tipos de cáncer. Recientes hallazgos publicados por Oechsle et al.³⁸ en un ensayo piloto aleatorio y prospectivo encontraron que el ejercicio supervisado mejoró la FRC en 48 pacientes que recibieron quimioterapia mieloablativa, quienes practicaron ejercicio físico supervisado cinco veces a la semana durante 20 minutos. De esta manera, nuestros hallazgos y el cuerpo actual de evidencia demuestran que la actividad física supervisada mejora la FRC durante el tratamiento del cáncer, especialmente en pacientes que reciben quimioterapia.

Igualmente, los análisis realizados a las medidas de resultado secundarias mostraron que la evidencia es consistente a favor de la actividad física supervisada en el manejo de la depresión, el bienestar físico y funcional. Estos hallazgos son similares a los reportados por Brosse et al.³⁹, quienes observaron mejoras significativas en la depresión tras la práctica de actividad física supervisada. De igual forma, un meta-análisis publicado en 2011 por Ferrer et al.⁴⁰ confirman la solidez de la evidencia a favor del ejercicio supervisado en la mejora de la calidad de vida en pacientes con cáncer. En 2012, Fong et al.⁴¹ demostraron que la actividad física, con o sin supervisión, se asoció positivamente con la composición corporal, funcionamiento físico y los resultados psicológicos, incluyendo la fatiga. Sin embargo, la información actualmente disponible puede parecer insuficiente al definir el mecanismo fisiológico explicativo para el beneficio potencial del ejercicio en la reducción de la fatiga durante el tratamiento del cáncer o disminuir el riesgo de cáncer⁴²⁻⁴⁶.

Los efectos del entrenamiento de resistencia han sido examinados recientemente en pacientes sometidos a tratamiento contra el cáncer^{8,47}. En nuestro estudio dos autores observaron mejoras significativas en la FRC tras la implementación de programas de entrenamiento de resistencia en pacientes con cáncer^{26,32}. Estudios como el publicado en 2012 por Winters et al.³⁷ afirman que el entrenamiento de resistencia es una intervención segura y que se debe motivar su práctica en pacientes con cáncer; ya que ésta trae importantes beneficios en la fuerza de las extremidades, reduce el riesgo de caídas y previene la discapacidad. Sin embargo, los resultados de la presente revisión sistemática deben ser interpretados con ligera cautela y sugieren la necesidad de más estudios experimentales de alta calidad metodológica con el objeto de fortalecer el consenso acerca de los efectos y seguridad del ejercicio de resistencia en los pacientes con cáncer sometidos a la terapia del cáncer. Específicamente, se requiere más información sobre los efectos de la quimioterapia inicial y radioterapia en las células musculares satélite (progenitoras) que se activan para proliferar en respuesta a ejercicio de resistencia^{43,44,47}.

Implicaciones para la práctica

Los hallazgos de la presente revisión sistemática favorecen ostensiblemente la participación activa de los profesionales de la salud (equipo de enfermería, fisioterapeutas, nutricionistas, médicos y otros) en la prescripción, supervisión e implementación de intervenciones de actividad física en pacientes con cáncer antes, durante y después del tratamiento oncológico. Los beneficios aportados por la actividad física en pacientes con cáncer son bastante consistentes y de igual forma multidimensionales⁴⁸. Recientes investigaciones han demostrado que la actividad física puede mejorar los niveles sanguíneos de citoquinas pro-inflamatorias en pacientes con cáncer de mama⁴⁹; las cuales se encuentran íntimamente relacionadas con medidas de resultado tales como la depresión, la fatiga y la calidad de vida⁵⁰.

Naturalmente, nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser abordadas. En primer lugar, se encontraron importantes indicadores de heterogeneidad entre las intervenciones con entrenamiento aeróbico y de resistencia. Las posibles explicaciones para esta heterogeneidad son los diversos tamaños de las muestras y la amplia gama de ejercicios practicados; esto en relación a la frecuencia, duración e intensidad de las intervenciones. La gran variedad de instrumentos de medición utilizados entre los estudios constituye una fuente considerable de heterogeneidad en la presente revisión sistemática. En adición, no se observaron evidencias de sesgo de publicación mediante la observación del gráfico de embudo; aunque esta apreciación puede verse refutada por el número reducido de estudios incluidos en el análisis final; se

sugiere cautela a la hora de interpretar este hallazgo metodológico.

Referencias

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
2. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi. 2004
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures. Atlanta GA: American Cancer Society. 2012
4. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith A, Kerr D, Kearney N. Cancer related fatigue, inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol* 2000; 11:971-975.
5. Hartvig P, Aulin J, Hugerth M, Wallenberg S, Wagenius. Fatigue in cancer patients treated with cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12: 155-164.
6. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 209-219.
7. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 123-133.
8. Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM. Impact of Resistance Training in Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 2080-2090.
9. Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2006; 5(3):183-91.
10. Cramp F, Byron J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 11: CD006145.
11. Choi J, Fukuoka Y, Lee JH. The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2013; 56(6):351-64.
12. Carmeli E, Sheklow SL, Coleman R. A comparative study of organized class-based exercise programs versus individual home-based exercise programs for elderly patients following hip surgery. *Disabil Rehabil* 2006; 28(16):997-1005.
13. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdenkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol*. 2010; 22:208-221.
14. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer* 2007; 110(4):918-25.
15. Whitehead S, Lavelle K. Older breast cancer survivors' views and preferences for physical activity. *Qual Health Res* 2009; 19:894-906.
16. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Colorectal cancer survivors' exercise experiences and preferences: qualitative findings from an exercise rehabilitation programme immediately after chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011; 20: 257-266.
17. Lin KY, Shun SC, Lai YH, Liang JT, Tsao JY. Comparison of the effects of a supervised exercise program and usual care in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2014; 37(2): E21-9
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1-34.

19. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
20. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 150-3.
21. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol* 2012; 10: 171-177.
22. De Morton N. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* 2009; 55: 129-133.
23. Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Editorial board of the Cochrane Collaboration back review group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration back review group. *Spine* 2003; 28:1290-9.
24. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, Rørth D. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy, randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3410.
25. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9: 56-63.
26. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Cuesta-Vargas AI, Del Moral-Avila R, Fernández-de-Las-Peñas C, Arroyo-Morales M. The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(2): 221-30.
27. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors, cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1660-1668.
28. Courneya KS, Sella CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, Reiman T. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4605-4612.
29. Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C, Mathias M. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Support Care Cancer* 2004; 12: 774-779.
30. Ergun M, Eyigor S, Karaca B, Kisim A, Uslu R. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013; 22(5): 626-37.
31. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 340-347.
32. Milne HM, Wallman KE, Gordon S, Courneya KS. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors, a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 279-288.
33. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, Ritchie D. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer, pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 334: 517.
34. Saarto T, Penttinen HM, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Hakamies-Blomqvist L, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2012; 32: 3875-3884.
35. Segal RJ, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, Reid R. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 657-65.
36. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, Slovinec ME. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 344-351.
37. Winters-Stone KM, Dobek J, Bennett JA, Nail LM, Leo MC, Schwartz A. The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Surviv* 2012; 6(2): 189-99.
38. Oechsle K, Aslan Z, Suesse Y, Jensen W, Bokemeyer C, de Wit M. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. *Support Care Cancer* 2014; 22(1): 63-9.
39. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med* 2002; 32: 741-760.
40. Ferrer RA, Huedo-Medina TB, Johnson BT, Ryan S, Pescatello LS. Exercise interventions for cancer survivors: A meta-analysis of quality of life outcomes. *Ann Behav Med* 2011; 41: 32-47.
41. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, Cheng KK. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344:e70.
42. Jones LW, Courneya KS. Exercise counseling and programming preferences of cancer survivors. *Cancer Pract* 2002; 10: 208-215.
43. Labourey JL. Physical activity in the management of cancer-related fatigue induced by oncological treatments. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50: 445-449.
44. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto, BM. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1409-1426.
45. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin B, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423-1234.
46. Mitchell SA. Cancer-related fatigue: state of the science. *PM&R* 2010; 2: 364-383.
47. Clarkson PM, Kaufman SA. Should resistance exercise be recommended during breast cancer treatment? *Medical Hypotheses* 2010; 75:192-195.
48. Minton O, Berger A, Barsevick A, Cramp F, Goedendorp M, Mitchell SA, Stone PC. Cancer-related fatigue and its impact on functioning. *Cancer* 2013; 119: 2124-2130.
49. Löf M, Bergströma K, Weiderpass E. Physical activity and biomarkers in breast cancer survivors: A systematic review. *Maturitas* 2012; 73:134-142.
50. Allavena P, Germano G, Marchesi F, Mantovani A. Chemokines in cancer related inflammation. *Exp Cell Res* 2011; 317: 664-673.



Revisión

Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa

Luis Rodrigo Cataldo^{1,2a}, Víctor Antonio Cortés¹, José Eduardo Galgani^{1,3b}, Pablo Roberto Olmos¹ y José Luis Santos^{1c}

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Chile. ³UDA-Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ^aBioquímico, MSc. Estudiante de Doctorado. Universidad de los Andes. ^bNutricionista, PhD. ^cBiólogo, PhD MSc. Chile.

Resumen

La función más conocida de la serotonina (5-Hidroxi-triptamina, 5HT) se refiere a su acción en el Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo, la mayoría de la 5HT corporal se genera periféricamente, principalmente en las células enterocromafines del intestino. Se ha descrito que la célula β -pancreática posee un sistema serotoninérgico propio que le permite sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores, de los que se conocen numerosos subtipos agrupados en 7 familias (Htr1-7). Interesantemente, la 5HT se libera conjuntamente con la insulina y sólo recientemente se ha descifrado parte de su significado biológico, que incluiría una compleja combinación de efectos intra y extracelulares que eventualmente podrían jugar un papel en la regulación de la secreción de esta hormona. De forma fisiológica, la expresión de las enzimas involucradas en la síntesis de 5HT y de sus receptores se modifica marcadamente en células β durante la gestación, en coincidencia con un incremento en el potencial secretor de insulina (vía la acción del receptor ionotrópico Htr3a) y un aumento en la masa de células β (vía la acción de receptores Htr1d y Htr2b). En otros tejidos, se ha sugerido que la 5HT procedente del intestino promueve la gluconeogénesis hepática y la lipólisis en adipocitos durante el ayuno, por medio de su acción sobre el receptor Htr2b. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la 5HT periférica podría tener un rol importante en la homeostasis de la glucosa por medio de la expresión y activación diferencial de receptores de superficie en células clave, tales como hepatocitos, adipocitos y células β -pancreáticas.

(Nutr Hosp. 2014;30:498-508)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7531

Palabras clave: Serotonina. Diabetes. Células beta-pancreáticas. Secreción de insulina.

Correspondencia: José Luis Santos.

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.

Edificio de Gastroenterología.

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Alameda 340, Santiago.

E-mail: jsantos@med.puc.cl

Recibido: 21-IV-2014.

Aceptado: 18-VI-2014.

Abstract

ROLE OF PERIPHERAL SEROTONIN IN THE INSULIN SECRETION AND GLUCOSE HOMEOSTASIS

The most studied roles of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT) have been related to its action in the Central Nervous System (CNS). However, most of 5HT is produced outside the CNS, mainly in the enterochromaffin cells of the gut. Additionally, other tissues such as the endocrine pancreas, particularly β -cells, have its own serotonin system able to synthesize, secrete and respond to extracellular 5HT through cell surface receptors subtypes that have been grouped in 7 families (HTR1-7). Interestingly, 5HT is stored in granules and released together with insulin from β -cells and its biological significance is likely a combination of intra and extracellular actions. The expression of enzymes involved in 5HT synthesis and their receptors varied markedly in β -pancreatic cells during pregnancy, in parallel with an increase in their insulin secretion potential (probably through the action of Htr3a) and an increase in β -cell mass (through the action of Htr2b and Htr1d). In addition, it has been suggested that gut-derived 5HT may promote hepatic gluconeogenesis during prolonged fasting through Htr2b receptor. Taken together, these findings suggest that peripheral 5HT plays an important role in the regulation of glucose homeostasis through the differential expression and activation of 5-HT membrane receptors on the surface of hepatocytes, adipocytes and pancreatic β -cells.

(Nutr Hosp. 2014;30:498-508)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7531

Key words: Serotonin, diabetes, pancreatic beta cells (or pancreatic β cells), insulin secretion.

Listado de Abreviaturas

5HT: 5-hidroxitriptamina, serotonina.
 5HTP: L-5-hidroxitriptófano.
 TPH2: Triptófano hidroxilasa isoforma 2.
 TPH1: Triptófano hidroxilasa isoforma 1.
 Ddc: L-Dopa Decarboxilasa.
 SNC: Sistema Nervioso Central.
 SNE: Sistema Nervioso Enterico.
 TDO: Triptófano 2,3-Dioxigenasa.
 IDO: Indolamina 2,3-Dioxigenasa.
 TTGO: Test de Tolerancia a la Glucosa Oral.
 5-HIAA: Ácido 5-hidroxiindolacético.
 SERT: Transportador de membrana de serotonina.
 VMAT1/2: Transportador Vesicular de Monoaminas isoforma 1/2.
 Htr: Receptor de Hidroxitriptamina.
 ARN: Ácido Ribonucleico.
 AADC: Decarboxilasa de Aminoácidos Aromáticos.
 LAAT: Transportador de Aminoácidos tipo L.
 PKC: Proteína Quinasa C.
 PLC: Fosfolipasa C.
 AC: Adenilato Ciclasa.
 PIP2: Fosfatidil Inositol bifosfato.
 IP3: Inositol Trifosfato.

Introducción

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5HT) es una monoamina derivada del aminoácido esencial Triptófano (figura 1). La primera reacción en la síntesis de 5HT es catalizada por la enzima Triptófano Hidroxilasa, que convierte L-triptófano en L-5-hidroxitriptófano (5HTP). En el año 2003, se descubrió una segunda isoforma de Tph llamada Tph2 (en humanos, TPH2), cuya expresión está restringida casi exclusivamente a neuronas, mientras que Tph1 (antes llamada simplemente Tph) se expresa en tejidos no neuronales¹. La segun-

da reacción biosintética está catalizada por la enzima L-Dopa Decarboxilasa (Ddc), que transforma 5HTP en 5HT. Esta enzima también participa en la síntesis de catecolaminas, al transformar L-Dopa en dopamina¹. La ruta de síntesis de 5HT está muy conservada durante la evolución, desde la aparición de la Tph por duplicación del gen de la Tirosina Hidroxilasa hace 450 millones de años². Se ha detectado la presencia de 5HT en el cigoto del ratón y se piensa que esta monoamina se encuentra en prácticamente todos los organismos eucariontes multicelulares². En el Sistema Nervioso Central (SNC), la 5HT es sintetizada en las neuronas del núcleo del rafe del tronco encefálico, conectando desde allí con múltiples áreas encefálicas, afectando funciones tan diversas como el ánimo, memoria, agresividad, miedo, sueño, apetito, adicciones y comportamiento sexual³.

Aunque la mayor parte de la literatura sobre 5HT se ha focalizado en su acción sobre el SNC, se estima que la gran mayoría de la 5HT corporal se encuentra fuera del SNC, siendo producida principalmente en las células enterocromafines del intestino³. Estas células, que expresan Tph1, producen 5HT a partir de triptófano frente a estímulos mecánicos o químicos como los que ocurren durante la ingesta de alimentos^{4,5}. Una pequeña proporción de 5HT en el intestino se sintetiza también en las neuronas del plexo mioentérico del Sistema Nervioso Entérico (SNE) que expresan Tph2 al igual que las neuronas del SNC, cumpliendo un papel fundamental en la motilidad intestinal⁶. Adicionalmente, se han descrito sistemas microserotoninérgicos fuera del SNC y en tejidos extra-intestinales, que se caracterizan por tener la capacidad de sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores, de los que se conocen numerosos subtipos expresados en diferentes tejidos⁶.

En esta revisión, se discute la acción de la 5HT periférica (fuera del sistema nervioso central) sobre la homeostasis de la glucosa y la secreción de insulina, así como su posible implicancia para la diabetes mellitus

Fig. 1.—Biosíntesis de la Serotonina (5-hidroxitriptamina o 5HT).

El aminoácido esencial L-triptófano es hidroxilado en el carbono 5 del anillo aromático por la enzima de etapa limitante de la síntesis de 5HT, Triptófano Hidroxilasa 1 (neuronal, codificada por el gen TPH1 en humanos) o Triptófano Hidroxilasa 2 (fuera del sistema nervioso central, enzima codificada por el gen TPH2 en humanos). Esta reacción requiere de tetrahidrobiopterina como cofactor. El producto de esta reacción, 5-hidroxitriptófano, es posteriormente decarboxilado por la enzima Dopa Decarboxilasa, (DDC), que también cataliza la reacción que transforma L-Dopa en dopamina. Dada su capacidad de transformar diferentes aminoácidos en sus correspondientes aminas, esta enzima también es llamada de forma más correcta, Decarboxilasa de Aminoácidos Aromáticos (AADC), requiriendo piridoxal-fosfato como cofactor. El producto final de la reacción de la enzima AADC en esta ruta es la 5-hidroxitriptamina (5HT), también conocida como serotonina.

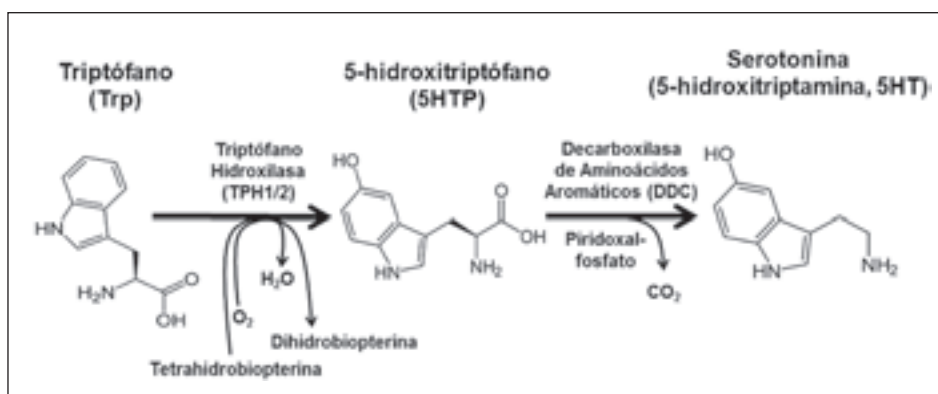
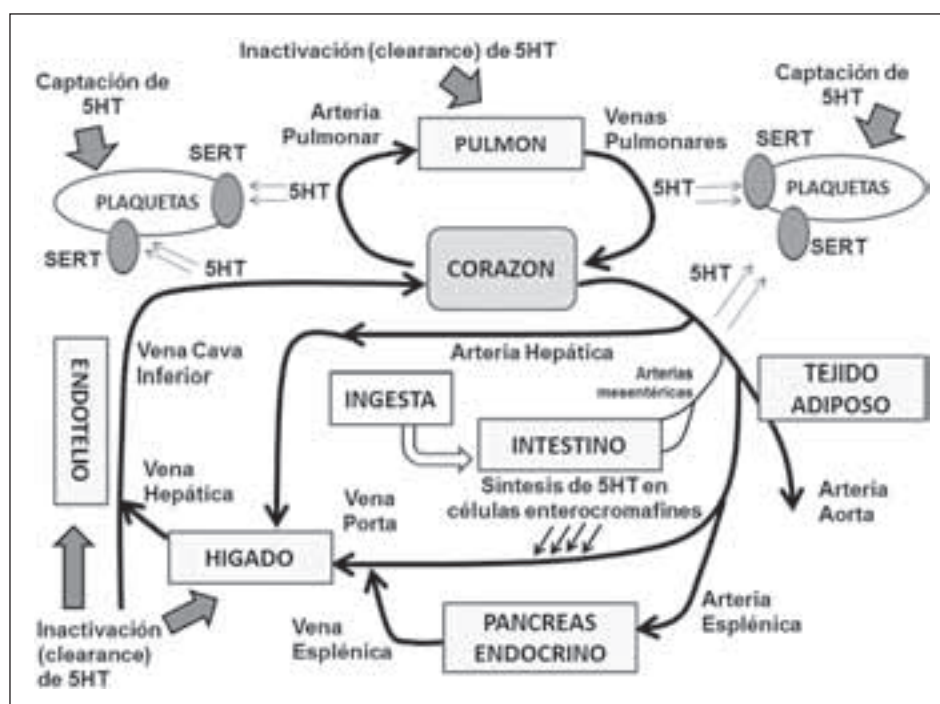


Fig. 2.—Esquema de la Distribución de 5HT fuera del sistema nervioso central.

La serotonina (5HT) se sintetiza en las células enterocromafines del intestino a partir del aminoácido esencial L-triptófano por la acción de las enzimas TPH2 y AADC. Una vez sintetizada tras episodios de comida, la 5HT es captada e inactivada (o “aclarada”) por el propio epitelio intestinal, el endotelio, el hígado y el pulmón, siendo el remanente de 5HT en el plasma captado por las plaquetas, que lo almacenan en los llamados gránulos densos. La inmensa mayoría de la 5HT circulante se encuentra almacenado en las plaquetas, que pueden captar 5HT, pero no pueden sintetizarla. Dado la extensiva captación e inactivación de 5HT en el periodo postprandial, es improbable que 5HT pueda actuar directamente sobre la célula β como una señal de ingesta. En este sentido, se han descrito diversos sistemas microserotoninérgicos fuera del sistema nervioso central y fuera del intestino, que son capaces de sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores. Uno de estos sistemas es la propia célula β de páncreas endocrino. Otro sistema microserotoninérgico fuera de sistema nervioso central está representado en el tejido adiposo.



tipo 2 y la diabetes gestacional. Además, elaboramos la hipótesis por la que la modificación en el perfil de receptores de 5HT expresados en distintos estados fisiológicos como la gestación y el ayuno, regula la acción de 5HT, teniendo un efecto importante sobre la homeostasis de la glucosa al actuar en órganos tales como el hígado, el intestino, el tejido adiposo y el páncreas endocrino.

Distribución de la 5HT fuera del Sistema Nervioso Central

La 5HT formada en las células enterocromafines de la mucosa intestinal es secretada hacia el torrente sanguíneo entero-portal donde es incorporada y metabolizada inicialmente por el propio epitelio intestinal, e inactivada fundamentalmente por el hígado y el pulmón^{5, 7, 8} (figura 2). La 5HT remanente es incorporada y almacenada en los gránulos densos de las plaquetas, que es secretada durante la activación plaquetaria y que juega un cierto papel en promover la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, facilitando la hemostasis³. Las plaquetas no pueden sintetizar 5HT, pero son capaces de acumular esta monoamina durante su corto tiempo en la circulación (vida media de plaquetas: 5 días). Se ha calculado que la 5HT plaquetaria representa la gran mayoría de la 5HT circulante, con una concentración intragranular que podría alcanzar concentraciones del orden de milimolar², en contraste

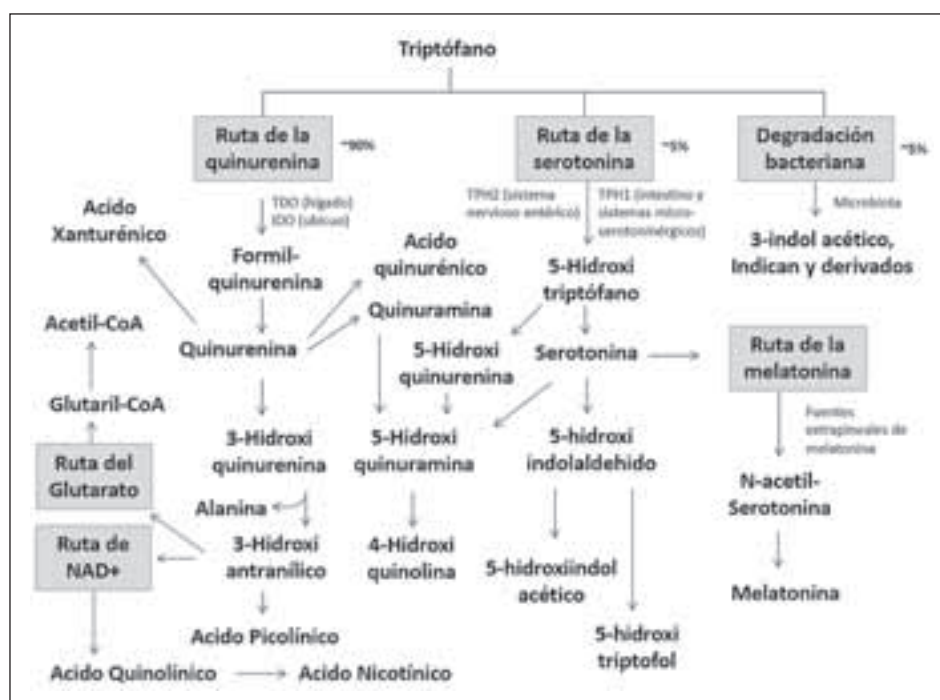
con los niveles plasmáticos extraplaquetarios, donde la concentración es extremadamente baja (<3 nmol/L)^{2, 9, 10}. En conjunto, se estima que la concentración de 5HT en plaquetas es unas 25.000 veces superior que la del plasma libre de plaquetas¹¹.

Es importante remarcar que, la expresión diferencial de TPH1/TPH2 en el SNC y en órganos periféricos, unido a la imposibilidad de 5HT de atravesar la barrera hematoencefálica, implica que los sistemas serotoninérgicos del SNC y la periferia constituyen dos sistemas funcionalmente independientes¹. Se ha reportado que la 5HT también puede ser sintetizada en forma local en algunos tejidos, configurando los llamados “sistemas microserotoninérgicos”. En este sentido, se ha propuesto que la 5HT tendría acciones periféricas relevantes sobre el metabolismo y regeneración de hueso, hígado, tejido adiposo, sistema cardiovascular y páncreas endocrino^{6, 12-15}. La 5HT también es el punto de partida de la síntesis de melatonina (figura 3), una hormona de marcado ritmo circadiano que se produce fundamentalmente en la glándula pineal, para la que también se han descrito numerosos lugares de síntesis extrapineales¹⁶.

Aspectos Nutricionales de la 5HT fuera del Sistema Nervioso Central

El triptófano, precursor de la 5HT, es un aminoácido esencial que se encuentra en una proporción relativa-

Fig. 3.—Esquema del metabolismo del triptófano fuera del sistema nervioso central. La expresión diferencial de TPH1 y TPH2 en el sistema nervioso central y en órganos periféricos, unido a la imposibilidad de 5HT de atravesar la barrera hematoencefálica, implica que los sistemas serotoninérgicos del sistema nervioso central y la periferia constituyen dos sistemas funcionalmente independientes. En la periferia, una vez cubiertas las necesidades de triptófano para la síntesis de proteínas, una pequeña proporción de este aminoácido proveniente de la dieta es usada por la microbiota intestinal para producir 3-indolacético y otros compuestos derivados del triptófano. La gran mayoría del triptófano disponible entrará en la ruta de las quinureninas, que opera tanto en el hígado, mediante la acción de la enzima Triptófano 2,3-Dioxigenasa (TDO) produciendo metabolitos que son medibles en plasma, como el ácido quinurénico, y NAD₊. En otros tejidos, el triptófano es metabolizado en esta ruta por la enzima Indolamina 2,3-Dioxigenasa (IDO). Finalmente, una pequeña proporción del triptófano disponible se transformará en serotonina en las células enterocromafines del intestino y en los sistemas microserotonérgicos. Modificado de la cita 18. Esquema completo disponible en http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map00380



mente baja en la mayor parte de las proteínas, en relación con otros aminoácidos esenciales¹⁷. El triptófano de la dieta se metaboliza minoritariamente (4-5%) por bacterias intestinales para producir compuestos indólicos¹⁸. Una vez absorbido mediante los sistemas de transporte propios del enterocito SLC6A19 (membrana apical) y SLC6A10 (membrana basolateral)¹⁸, la mayoría del triptófano se dirige hacia la ruta de la quinurenina, constituyendo esta ruta el nexo con reacciones catabólicas. Esta ruta se inicia en el hígado por la enzima Triptófano 2,3-Dioxigenasa (TDO) produciendo quinureninas y NAD₊, mientras que en otros tejidos periféricos el triptófano es metabolizado por la Indolamina 2,3-Dioxigenasa (IDO). Alternativamente y dependiendo de los requerimientos celulares, el triptófano se deriva hacia la síntesis de proteínas en un porcentaje variable^{17, 18}. Finalmente, una pequeña proporción del triptófano se destinará hacia la síntesis de 5HT, que ocurre fundamentalmente en las células enterocromafines del intestino³. La figura 3 muestra las diferentes rutas metabólicas en las que el triptófano está involucrado fuera del sistema nervioso central.

Es importante mencionar que el triptófano circulante en la sangre dispone de un sistema de transporte relativamente ineficiente en relación a otros aminoácidos neutros-aromáticos de gran tamaño, que compiten con el triptófano por su incorporación al SNC a través de la barrera hematoencefálica¹⁹. Este hecho se ejemplifica en la dificultad del triptófano para incrementar

la síntesis de 5HT en el SNC tras la ingesta de alimentos ricos en proteínas, que incluyen triptófano así como otros aminoácidos competidores por el mismo transportador¹⁹. Este mismo fenómeno de competencia podría teóricamente suceder también en otros tejidos, aunque no existe una caracterización exacta de los sistemas de transporte de triptófano en diferentes tipos celulares²⁰.

El triptófano es el único aminoácido que circula unido a la albumina en el plasma. En este sentido, el incremento de insulina que ocurre tras la ingesta de hidratos de carbono, se traduce en una mayor incorporación de aminoácidos desde plasma hacia los tejidos sensibles a la insulina. Sin embargo, el triptófano, al estar unido a la albúmina, se transporta en menor proporción hacia estos tejidos y por tanto, el aumento de insulina genera un incremento de su cantidad relativa en el plasma en relación a otros aminoácidos neutros de gran tamaño²¹. Por otra parte, la reducción drástica en la ingesta de triptófano, como ocurre en el test de depleción de triptófano¹⁹, lleva a una disminución en los niveles de 5HT en el SNC, sin que aparentemente se afecten los niveles de esta monoamina en la mucosa intestinal²⁰.

En un estudio reciente del perfil metabólico plasmático tras un Test de Tolerancia a la Glucosa Oral (TTGO) estándar²², se encontró que dentro de los más de cien metabolitos analizados, un gran número de éstos cambiaron su concentración plasmática al compa-

rar la condición basal con la muestra obtenida a las 2 horas después de la ingesta oral de glucosa²². De forma sorprendente, el segundo metabolito cuya reducción fue más notoria en el plasma, tras la drástica disminución de los niveles de β -hidroxibutirato, fue precisamente la 5HT^{22, 23}, junto con una reducción modesta en los niveles plasmáticos del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito resultante de la inactivación de 5HT por la monoamino oxidasa. No se conocen las razones por las que la concentración circulante de 5HT y el 5HIAA podrían modificarse tras el consumo de glucosa, existiendo adicionalmente estudios con conclusiones opuestas, que muestran tanto aparentes incrementos como reducciones de 5HT periférica durante el TTGO^{24, 25}. Se puede especular que las distintas conclusiones de estos estudios podrían deberse a diferencias en el tipo de muestra biológica usada (plasma versus plasma pobre en plaquetas o plaquetas)^{9, 10}, a la influencia de la ingesta de diferentes tipos de alimentos previos al TTGO y/o al consumo de fármacos que podrían afectar el metabolismo de 5HT, como por ejemplo los antidepresivos inhibidores de la recaptación de 5HT^{22, 24, 25}. Por estas razones, los posibles cambios en 5HT y 5HIAA circulante tras una carga de glucosa representan un tema de investigación actual pendiente de resolver.

Incluso considerando la multiplicidad de factores que influyen en el metabolismo de triptófano y 5HT ya mencionados, se han descrito alimentos y proteínas que podrían promover la síntesis de 5HT por su alto contenido en triptófano y bajo contenido en otros aminoácidos neutros-aromáticos de gran tamaño (por ejemplo, α -lactoalbúmina)¹⁹. Además, también se conoce que la propia 5HT se encuentra en alimentos de origen vegetal tales como las bananas y las nueces, lo que se traduce en un incremento en los niveles de 5-HIAA urinario tras la ingesta de estos alimentos²⁶. En concordancia con lo anterior, también se ha reportado la presencia de altos niveles de 5-HIAA y N-Acetil-5HT (intermediario de la síntesis de melatonina a partir de 5HT) en la orina de participantes de ensayos nutricionales en los que se incorporó la ingesta regular de nueces²⁷. De forma sorprendente, también se han descrito extractos de plantas que contienen compuestos que muestran actividad de inhibidores de recaptación de 5HT vía el transportador de membrana SERT (codificado por Slc6a4), que actúa comunicando los niveles de 5HT extra e intracelulares, y que podrían actuar tanto a nivel neuronal como a nivel de los múltiples tejidos que expresan SERT en la periferia¹⁹.

El sistema microserotoninérgico de la célula β -pancreática

A pesar de provenir de capas embrionarias diferentes, se ha descrito la existencia de un programa genético común entre las células β -pancreáticas y las neu-

ronas del núcleo del rafe productoras de 5HT¹⁴. Se ha demostrado que las células β constituyen un sistema microserotoninérgico con la capacidad de sintetizar, transportar, almacenar, degradar y secretar 5HT, así como responder a la acción de 5HT extracelular vía receptores de superficie celular¹⁴ (figura 4). De forma interesante, las células β del ratón parecen expresar tanto Tph1 como Tph2. Adicionalmente, se ha demostrado que la captación del precursor 5HTP es específica del páncreas endocrino, sin que exista incorporación de este precursor por parte del páncreas exocrino²⁸. También se ha propuesto que el transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2, codificado por Slc18a2), necesario para el almacenamiento de 5HT en gránulos intracelulares, es un importante factor regulador en los estados finales de la diferenciación de las células β ²⁹. La tabla 1 muestra los genes relacionados con el sistema serotoninérgico y su expresión relativa en islotes y en líneas celulares de ratón, según los datos provenientes de <http://www.tlbase.org/page/AtlasHome>.

5HT en la célula β -pancreática: ¿efecto intracelular o extracelular?

Desde la década del '70, se conoce que la 5HT es liberada junto con la insulina desde los gránulos de secreción de las células β , exportándose ambas al medio extracelular tras la estimulación por glucosa^{30, 31}. Sin embargo, aún se desconoce en gran parte la relevancia y los mecanismos exactos por los que la 5HT tendría relación en la funcionalidad/proliferación de las células β . Se ha propuesto que la 5HT liberada podría alcanzar localmente altas concentraciones extracelulares en un periodo corto de tiempo (hasta 600 μ molar)^{2, 32}, muy superiores a las del plasma, que normalmente se encuentran en el rango de concentración nanomolar^{9, 10}. De esta forma, 5HT podría activar receptores específicos expresados en la superficie de las células β o en otras células en el islote de Langerhans, mediante mecanismos autocrinos o paracrinos. En este sentido, se ha sugerido que los receptores de 5HT expresados en la célula β podrían responder tanto a 5HT procedente del páncreas endocrino, como a 5HT procedente de terminales del sistema nervioso autónomo o del sistema nervioso entérico^{33, 34}.

Se han descrito numerosos subtipos de receptores de 5HT englobados en 7 familias (Htr1-Htr7)³³. Estos receptores se pueden clasificar a su vez en grupos según las distintas vías de señalización que activan. Excepto los receptores de tipo Htr3, que son canales ionotrópicos, el resto de receptores de 5HT están acoplados a proteína G (tabla 1). Es importante mencionar que los efectos esperados de la activación de estos receptores por su unión a 5HT dependerán del tipo de receptores expresados (actuando vía proteínas Gs, Gi o Gq), de la cantidad relativa de ellos, así como de sus constantes de afinidad con la 5HT. En este sentido, se ha asociado la activación de numerosos receptores acoplados a

Tabla I
Nivel de expresión de genes relacionados con el metabolismo de la serotonina en el páncreas endocrino del ratón

<i>Gen</i>	<i>Función</i>	<i>Islotes pancreáticos de ratón</i>	<i>Líneas celulares β-pancreáticas de ratón</i>
Htr1a	Receptor de 5-HT1a (acoplado a proteína G α i)	Moderada	Baja
Htr1b	Receptor de 5-HT1b (acoplado a proteína G α i)	Moderada	Moderada
Htr1d	Receptor de 5-HT1d (acoplado a proteína G α i)	Baja	Moderada
Htr1f	Receptor de 5-HT1f (acoplado a proteína G α i)	Muy Baja	Nula
Htr2a	Receptor de 5-HT2a (acoplado a proteína G α q)	Sin Datos	Sin datos
Htr2b	Receptor de 5-HT2b (acoplado a proteína G α q)	Muy Alta	Baja
Htr2c	Receptor de 5-HT2c (acoplado a proteína G α q)	Nula	Nula
Htr3a	Receptor de 5-HT3a (canal catiónico)	Moderada	Moderada
Htr3b	Receptor de 5-HT3b (canal catiónico)	Nula	Nula
Htr4	Receptor de 5-HT4 (acoplado a proteína G α s)	Baja	Muy Baja
Htr5a	Receptor de 5-HT5a (acoplado a proteína G α i)	Baja	Muy Baja
Htr6	Receptor de 5-HT6 (acoplado a proteína G α s)	Baja	Baja
Htr7	Receptor de 5-HT7 (acoplado a proteína G α s)	Baja	Baja
Tph1	Triptófano Hidroxilasa 1	Nula	Baja
Tph2	Triptófano Hidroxilasa 2	Nula	Moderada
Ddc	Dopa Decarboxilasa	Muy Alta	Muy Alta
Slc6a4	Transportador de monoaminas de membrana plasmática (SERT)	Nula	Nula
Slc18a1	Transportador de monoaminas vesicular (VMAT1)	Alta	Moderada
Slc18a2	Transportador de monoaminas vesicular (VMAT2)	Alta	Moderada
Slc7a5	Transportador de aminoácidos neutros de cadena larga (LAT1)	Alta	Muy Alta
Slc7a6	Miembro 6 de la familia 7 de transportadores de soluto (LAT2)	Alta	Moderada
Maoa	Monoamino-oxidasa A	Alta	Alta
Maoa	Monoamino-oxidasa B	Muy Alta	Muy Alta

proteína G de la célula β con efectos sobre la secreción de insulina³⁵. Se ha sugerido que las señales que convergen en una mayor activación de proteína Gs (por ejemplo con el receptor de GLP-1) o Gq (por ejemplo con el receptor M3 de acetilcolina), ejercerían efectos positivos sobre la sobrevida y/o capacidad secretora de las células β ³⁶, mientras que existiría un efecto inhibitorio de 5HT extracelular sobre la secreción de insulina vía su acción sobre receptores de tipo Gi (por ejemplo con el receptor α 2-adrenérgico).

Se desconoce en gran medida la acción de los receptores de 5HT sobre la secreción de insulina, aunque es probable que esta monoamina tenga un efecto neto de reducción de la secreción de insulina³². Incluso sería posible plantear que el incremento crónico de la liberación 5HT (e insulina) generada desde la célula β -pancreática en estados de hiperinsulinemia previos

a la diabetes tipo 2, podría contribuir al deterioro de la función β -pancreática. La función del receptor Htr2c ha sido estudiada extensamente en relación al control de la ingesta en el hipotálamo³⁷, y también recientemente como receptor expresado en la célula β ³⁴. Se ha descrito que el ácido palmítico, cuya concentración plasmática se encuentra crónicamente elevada en la diabetes tipo 2³⁸, induciría un incremento de la expresión de 5Htr2c, provocando una reducción en la secreción de insulina en la línea celular β -pancreática MIN6, la que se restituye a sus niveles normales cuando la expresión de este receptor es reprimida mediante el uso de un ARN de interferencia³⁴. Se ha propuesto, que durante la gestación, existiría un efecto promotor sobre la proliferación y secreción de insulina por parte de los receptores Htr2b (de tipo Gq) y Htr3a (ionotrópico), respectivamente^{39, 40}. Por otro lado, se ha

especulado con una acción inhibitoria de los receptores Htr1d y Htr1a (de tipo Gi) sobre la secreción de insulina^{32, 39}. La relevancia de la señalización de los receptores de 5HT en las células β humanas permanece poco estudiado. Recientemente, se ha demostrado la expresión de HTR1A en el páncreas endocrino humano⁴¹.

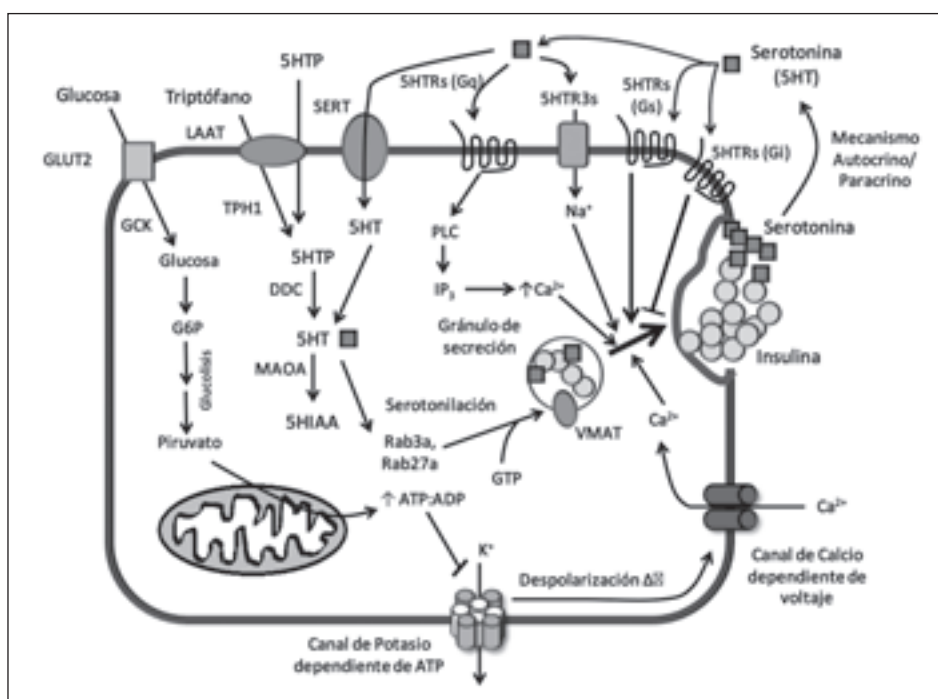
Además de la acción de 5HT extracelular vía receptores de superficie celular, se ha propuesto que esta monoamina podría jugar un papel relevante como un efector metabólico intracelular, favoreciendo la secreción de insulina^{2, 32}. En este sentido, el ratón deficiente en Tph1 (Tph1-KO) carece de 5HT periférica y muestra defectos en la secreción de insulina, que se revierten al administrar 5HTP, sugiriendo un papel positivo de 5HT intracelular en la regulación de la secreción de insulina³². El mecanismo involucrado podría estar

basado en la modulación de la actividad de GTPasas de pequeño tamaño molecular de la familia Rab, mediante un proceso de modificación postraduccional denominado “serotonilación”, el que implica la unión covalente de serotonina a proteínas blanco mediante la acción de las enzimas transglutaminasas. Este proceso permitiría la apropiada acción de las proteínas involucradas en la maquinaria de secreción de las vesículas cargadas de insulina³².

La hipótesis de acción intracelular de 5HT (promoviendo la secreción de insulina) podría ser planteada de forma alternativa o complementaria a la hipótesis de la acción extracelular de 5HT a través de sus receptores. La complejidad de las acciones de 5HT en la célula β queda de manifiesto al considerar que el transportador de 5HT (SERT; codificado por Slc6a4) podría actuar equilibrando los niveles de 5HT extra e

Fig. 4.—Esquema de la célula β -pancreática y los componentes del sistema serotoninérgico.

En el estado postprandial, la entrada de glucosa vía un transportador independiente de insulina (Glut2 en ratones, y posiblemente GLUT1/GLUT3 en humanos), permitirían la metabolización de esta aldohexosa a través de la glucólisis, ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa. El aumento de la razón ATP/ADP induciría el bloqueo del canal de potasio y la posterior despolarización de la membrana plasmática, lo que permitiría la entrada de calcio extracelular y la posterior exocitosis de los gránulos de insulina. Numerosas acciones de hormonas y nutrientes a través de receptores, transportadores y rutas metabólicas han mostrado diferente grado de influencia en este proceso de secreción de insulina. Los precursores de 5HT, L-triptófano y 5HTP, entrarían en la célula β a través del transportador LAAT, donde podrían ser transformados en 5HT a través de las enzimas TPH1/2 y AADC. Posteriormente y por la acción de transglutaminasas, la 5HT podría actuar intracelularmente al modificar (“serotonilar”) covalentemente proteínas GTPasas de pequeño tamaño, específicamente Rab3a y Rab27a, las cuales juegan un papel importante en el proceso de secreción de insulina. La 5HT sería almacenada en vesículas de secreción junto a la insulina a través de los transportadores vesiculares (VMAT1/2). Posteriormente, las células β secretarían conjuntamente tanto 5HT como insulina. En este sentido, la 5HT extracelular podría ejercer una acción promotora o inhibitoria en la secreción de insulina y en la proliferación de las células β al actuar de forma autocrina/paracrina, con un efecto que dependerá del tipo de receptores de 5HT que sean activados. En principio, la célula β podría expresar cualquiera de los 14 subtipos de receptores de 5HT descritos hasta el momento, que se agrupan en al menos 4 subfamilias. La subfamilia de receptores HTR3 representan canales catiónicos cuya activación permite una mayor sensibilidad a la depolarización de membrana, y por tanto facilitan la secreción de insulina. La subfamilia de receptores HTR1 y HTR5, son receptores de siete dominios transmembrana que están acoplados a la proteína G α_i , que inhiben la Adenilato Ciclasa (AC), lo que dificulta a su vez la secreción de insulina. Las subfamilias de receptores HTR4, HTR6 y HTR7 están acoplados a la proteína G α_s , que estimularían AC y promoverían la secreción de insulina. Los receptores de la subfamilia HTR2, están acoplados a proteína G α_q estimulando la actividad de la fosfolipasa C (PLC). Esta enzima transforma los fosfolípidos de membrana (PL) tales como el fosfatidil-inositol 4',5'-bifosfato (PIP2), en los segundos mensajeros; Diacilglicerol (DAG) e Inositol Trifosfato (IP3). DAG actuaría activando a la Proteína Quinasa C (PKC), mientras que IP3 podría actuar vía receptores específicos del retículo endoplásmico en la liberación de calcio. Se ha descrito que la activación de receptores de tipo G α_q se relaciona tanto con estimulación de la liberación de insulina, como con su inhibición. Eventualmente, la 5HT extracelular podría reincorporarse nuevamente en la célula β a través del transportador SERT, fenómeno sugerido en varios reportes, pero aún no evidenciado.



intracelulares, pudiendo modular los diferentes efectos de 5HT, positivos o negativos, en la secreción de insulina³². En este sentido, se ha descrito un ratón KO deficiente en SERT que desarrolla un fenotipo de obesidad de inicio tardío y diabetes que, sin embargo, parece estar relacionado principalmente con su efecto sobre la resistencia a la insulina y no sobre la secreción de esta hormona⁴².

Papel de 5HT en la proliferación/funcionalidad de las células β -pancreáticas durante la gestación

La gestación se caracteriza por una resistencia fisiológica a la insulina que es compensada por un aumento en la masa de células β y una mayor secreción de esta hormona^{39, 43, 44}. La diabetes gestacional resulta de la incapacidad relativa de las células productoras de insulina para compensar la mayor demanda de insulina del organismo durante el embarazo. Estudios *in vivo* han mostrado que la 5HT podría estar implicada en la promoción de la proliferación celular y secreción de insulina durante la gestación del ratón, en respuesta a la acción de la prolactina sobre las células β ³⁹. En ratones, se ha demostrado que durante la gestación se produce una regulación positiva de la expresión de Tph1 inducida por la acción de la prolactina sobre su receptor en las células β , que lleva a un importante aumento en la expresión de Tph1 de hasta 60 veces sobre el nivel normal, así como una mayor expresión de Tph2 (~13 veces sobre el nivel normal) y Ddc (1,5 veces sobre el nivel normal)^{39, 45, 46}. Todo ello lleva a un drástico aumento del contenido celular de 5HT en las células β (>420 veces sobre el nivel normal), así como a un incremento significativo de 2,1 veces en la concentración de 5HT en sangre total³⁹. Adicionalmente, se comprobó que dietas pobres en triptófano (precursor de 5HT) aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa durante la gestación en el ratón³⁹, sugiriendo que niveles insuficientes de 5HT podrían impedir la remodelación normal del páncreas endocrino en el embarazo y contribuir al desarrollo de diabetes gestacional.

Paralelamente, también durante la gestación, se observó un notable cambio en el perfil de expresión de receptores de 5HT en células β ³⁹, incrementando notablemente la expresión de Htr2b y disminuyendo la expresión de Htr1d, lo que coincide con el periodo de mayor masa de los islotes y niveles elevados de insulina circulante. Al final de la gestación, este patrón de expresión se revierte, coincidiendo con la normalización de la masa de células β y de la insulina circulante³⁹. Se ha descrito recientemente que el ratón deficiente en el receptor ionotrópico Htr3a presenta un mayor riesgo de diabetes gestacional, y una menor secreción de insulina durante la gestación, lo que se ha relacionado con la capacidad de este receptor de modular el umbral de despolarización necesario para la secreción de insulina en respuesta a glucosa⁴⁰.

Aspectos fisiológicos de la 5HT Circulante en la Homeostasis de la Glucosa

Recientemente se ha demostrado que la 5HT procedente del intestino podría ejercer un papel fisiológico en la adaptación al ayuno prolongado, coordinando la homeostasis de la glucosa y de los ácidos grasos, tanto en el hígado como en el tejido adiposo⁴⁷. Estudios *in vivo* que utilizan ratones KO de Tph1 en el intestino, muestran que, durante el ayuno, se produce un aumento de la síntesis intestinal y los niveles circulantes de 5HT, con aumentos de esta monoamina equiparables a los de otros marcadores plasmáticos clásicos de ayuno (glucagón, β -hidroxibutirato, glicerol y ácidos grasos libres). De forma interesante, se demostró que el ayuno prolongado genera un cambio en el perfil de expresión de receptores de 5HT en hígado y tejido adiposo, ambos órganos centrales para el control del metabolismo energético. En estos tejidos, el ayuno induce un aumento en la expresión del receptor Htr2b, lo que parece favorecer la lipólisis en el tejido adiposo y la gluconeogénesis hepática, e inhibe la captación de glucosa en el hígado⁴⁷. Asimismo, una molécula inhibidora de Tph1 que no cruza la barrera hematoencefálica (LP533401), parece reducir sustancialmente los niveles de 5HT circulante y se asocia con una menor hiperglicemia, confiriendo una posible protección frente a los efectos metabólicos adversos de la obesidad y la diabetes inducida por una dieta rica en grasas⁴⁷.

La 5HT periférica parece ejercer su acción sobre diferentes tejidos, rutas metabólicas y órganos endocrinos que participan en la homeostasis de la glucosa, lo que puede explicar los efectos contradictorios reportados en la literatura, que a su vez, hacen complejo comprender su relevancia fisiológica⁴⁸. Se ha reportado que la administración endovenosa de 5HT en ratones genera hipoglicemia e hiperinsulinemia en periodos cortos, lo que podría estar relacionado con una mayor secreción de insulina, mientras que otros estudios han encontrado hiperglicemia e hiper glucagonemia, como consecuencia de un incremento de la adrenalina producida por la glándula adrenal⁴⁸. Por otro lado, los episodios de estrés agudo se han relacionado con una reducida capacidad de captación de 5HT por parte de las plaquetas, lo que podría suponer un aumento de los niveles extraplaquetarios de esta monoamina, posiblemente también como consecuencia de una incrementada actividad adrenérgica post-estrés⁴⁹. En este sentido, es necesario advertir nuevamente sobre el potencial sesgo en la medición de los niveles extraplaquetarios de 5HT circulante, dadas las enormes diferencias en concentración de 5HT entre plaquetas y el plasma libre de plaquetas^{9, 10}.

También se ha propuesto un posible papel de 5HT en la homeostasis de la glucosa al actuar sobre el metabolismo del glicógeno hepático en el estado postprandial⁵⁰, concluyendo que la acción de 5HT varía dependiendo del perfil de receptores expresados, de tal

modo que la 5HT estimularía la síntesis de glicógeno a través de los receptores Htr1/2a, pero la inhibiría a través del receptor Htr2b. Por otro lado, Hampson y colaboradores⁵¹ propusieron que la 5HT podría estimular la síntesis de glucógeno hepático en concentraciones nanomolares e inhibir dicha síntesis en concentraciones micromolares. Un efecto dual y opuesto de 5HT al actuar sobre diferentes receptores como el descrito en el hígado, sería análogo al observado en otros tejidos como el lecho vascular, en el que la 5HT tendría un efecto relajante del tono vascular a través de los receptores 5HT1A y un efecto vasoconstrictor a través de los receptores HTR2B⁵². Estas observaciones indican que la acción de 5HT puede tener efectos diferentes o incluso opuestos dependiendo del tipo de receptores que sean activados.

En humanos, el síndrome carcinoide es una patología asociada con altos niveles de 5HT circulante, pudiendo incrementarse hasta en 100 veces los valores sanguíneos normales⁵³. Esto debido a la presencia de metástasis de tumores de células enterocromafines, las principales productoras de 5HT en el cuerpo humano⁵⁴. En esta enfermedad, se ha descrito intolerancia a la glucosa y bajos niveles de insulina circulante, entre otras manifestaciones patológicas⁵⁴, sugiriendo que niveles excesivos de 5HT podrían disminuir la secreción y/o acción de insulina en humanos. Otras líneas de investigación han descrito efectos directos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sobre la reducción de la secreción de insulina en líneas celulares β -pancreáticas⁵⁵. No obstante, numerosos estudios epidemiológicos muestran resultados discordantes acerca de la acción de estos fármacos sobre el control metabólico de la glucosa⁵⁶.

Además de hiperglicemia, la diabetes tipo 2 se caracteriza por presentar un elevado nivel de ácidos grasos circulantes, y se asocia frecuentemente con obesidad³⁸. Es interesante mencionar que el tejido adiposo es un órgano que también constituye un sistema microserotoninérgico¹⁵. Se ha demostrado que los adipocitos responden frente a un aumento de la 5HT circulante y generan un importante incremento de la expresión del transportador de serotonina, modificando la producción de adipoquinas¹⁵. Adicionalmente, se ha descrito que los metabolitos derivados de 5HT como el 5HIAA y 5-metoxi-indolacético podrían activar factores de transcripción adipogénicos tales como PPAR γ y actuar promoviendo la acumulación de lípidos^{57, 58}. Por otro lado, Kinoshita et al.⁵⁹, mostraron que 5HT y Tph1 participan en la diferenciación de adipocitos, y que esta diferenciación se encuentra regulada por la expresión de 5htr2c y el micro-RNA mi-448, localizado en una región no-codificante del gen de este receptor.

En resumen, la mayor parte de la 5HT corporal se sintetiza en las células enterocromafines del intestino. La expresión diferencial de las enzimas clave en la síntesis de 5HT (TPH1/TPH2) en el SNC y en órganos periféricos, unido a la imposibilidad de 5HT de atravesar la barrera hematoencefálica, implica que los

sistemas serotoninérgicos del SNC y la periferia constituyen dos sistemas funcionalmente independientes. Adicionalmente, el descubrimiento de sistemas microserotoninérgicos como el descrito para el páncreas endocrino, implica que las células β del páncreas son capaces de sintetizar, transportar, almacenar, degradar y secretar 5HT, así como responder a su acción extracelular vía receptores. Recientes hallazgos fisiológicos sugieren que la 5HT periférica podría tener un rol en la regulación de la homeostasis de la glucosa especialmente durante el ayuno, la gestación y la ingesta de hidratos de carbono, actuando sobre células clave, tales como células enterocromafines, hepatocitos, adipocitos y células β . Sin embargo, queda por dilucidar los mecanismos que subyacen los efectos de la 5HT sobre la funcionalidad de la célula β y descifrar cómo la modulación en la expresión de los receptores de esta monoamina en distintos estados fisiológicos o patológicos podría formar un complejo sistema de regulación en la secreción y/o proliferación de estas células.

Agradecimientos

Financiado por el proyecto Fondecyt Regular N° 1120586 (Jefe de proyecto Dr. José Luis Santos).

Estudios de Doctorado parcialmente financiados por CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2014 - 21140087.

Referencias

- Walther DJ., Peter JU., Bashammakh S., Hortnagl H., Voits M., Fink H., et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299(5603): 76.
- Walther DJ., Stahlberg S., Vowinkel J. Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoamination deregulation diseases. *FEBS Journal* 2011; 278 (24): 4740-55.
- Berger M., Gray JA., and Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009; 60: 355-66.
- Bertrand RL., Senadheera S., Markus I., Liu L., Howitt L., Chen H., et al. A Western Diet Increases Serotonin Availability in Rat Small Intestine. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 36-47.
- Mawe GM., Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (8): 473-86.
- Amireault P., Sibon D., Cote F. Life without peripheral serotonin: insights from tryptophan hydroxylase 1 knockout mice reveal the existence of paracrine/autocrine serotonergic networks. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4 (1): 64-71.
- Thomas D., Vane J. 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog. *Nature* 1967; 216 (5113): 335-8.
- Anderson GM., Stevenson JM., Cohen DJ. Steady-state model for plasma free and platelet serotonin in man. *Life Sci* 1987; 41 (15): 1777-85.
- Brand T., Anderson GM. The Measurement of Platelet-Poor Plasma Serotonin: A Systematic Review of Prior Reports and Recommendations for Improved Analysis. *Clinical Chemistry* 2011; 57 (10): 1376-86.
- Young SN., Anderson GM. Bioanalytical inaccuracy: a threat to the integrity and efficiency of research. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35 (1): 3-6.

11. Audhya T, Adams JB, Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1820 (10): 1496-501.
12. Nocito, A., Dahm, F., Jochum, W., Jang, J. H., Georgiev, P., Bader, M., et al. Serotonin mediates oxidative stress and mitochondrial toxicity in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 608-18.
13. Rosen CJ. Serotonin rising -- the bone, brain, bowel connection. *N Engl J Med* 2009; 360 (10): 957-9.
14. Ohta Y., Kosaka Y., Kishimoto N., Wang J., Smith SB., Honig G., et al., Convergence of the insulin and serotonin programs in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2011; 60(12): 3208-16.
15. Stunes AK, Reseland JE, Hauso O, Kidd M, Tommeras K, Waldum HL, Syversen U, Gustafsson BI. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 551-558.
16. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014 [Epub ahead of print].
17. Le Floc'h N., Otten W., Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids* 2011; 41(5): 1195-205.
18. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AAM. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1239-1249.
19. Hulsken S., Martin A., Mohajeri MH., Homberg JR. Food-derived serotonergic modulators: effects on mood and cognition. *Nutrition Research Reviews* 2013; 26 (2): 223-234.
20. Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, van Donkelaar EL, Dekker J, Buurman WA, Masclee AA. Does acute tryptophan depletion affect peripheral serotonin metabolism in the intestine? *Am J Clin Nutr* 2012; 95(3): 603-608.
21. Herrera CP, Smith K, Atkinson F, Ruell P, Chow CM, O'Connor H, Brand-Miller J. High-glycaemic index and -glycaemic load meals increase the availability of tryptophan in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2011; 105(11): 1601-1606.
22. Ho JE., Larson MG., Vasan RS., Ghorbani A., Cheng S., Rhee EP., et al. Metabolite Profiles During Oral Glucose Challenge. *Diabetes* 2013; 62 (8): 2689- 98.
23. Bain JR, Muehlbauer MJ. Metabolomics Reveals Unexpected Responses to Oral Glucose. *Diabetes* 2013; 62: 2651-2653.
24. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34-43.
25. Lechin F, van der Dijs B, Lechin M, et al. Effects of an oral glucose load on plasma neurotransmitters in humans: involvement of REM sleep? *Neuropsychobiology* 1992; 26: 4-11.
26. Kema IP, Schellings AM, Meiborg G, Hoppenbrouwers CJ, Muskiet FA. Influence of a serotonin- and dopamine-rich diet on platelet serotonin content and urinary excretion of biogenic amines and their metabolites. *Clin Chem* 1992; 38 (9): 1730-36.
27. Tulipani S, Llorach R, Jauregui O, Lopez-Uriarte P, Garcia-Aloy M, Bullo M., et al. Metabolomics Unveils Urinary Changes in Subjects with Metabolic Syndrome following 12-Week Nut Consumption. *J Proteome Research* 2011; 10 (11): 5047-58.
28. Di Galleonardo V., Signore A., Scheerstra EA., Visser AK., van Waarde A., Dierckx RA., et al. 11C-hydroxytryptophan uptake and metabolism in endocrine and exocrine pancreas. *J Nucl Med* 2012; 53 (11): 1755-63.
29. Sakano D., Shiraki N., Kikawa K., Yamazoe T., Kataoka M., Umeda K., et al. VMAT2 identified as a regulator of late-stage β -cell differentiation. *Nat Chem Biol* 2014; 10 (2): 141-8.
30. Gylfe, E. Association between 5-hydroxytryptamine release and insulin secretion. *J Endocrinol* 1978; 78(2): 239-48.
31. Richmond J.E., Codignola A., Cooke IM., Sher E., et al. Calcium- and barium-dependent exocytosis from the rat insulinoma cell line RINm5F assayed using membrane capacitance measurements and serotonin release. *Pflugers Arch* 1996; 432(2): 258-69.
32. Paulmann N., Grohmann M., Voigt JP., Bert B., Vowinkel J., Bader M., et al. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS Biol* 2009; 7(10): e1000229.
33. Lam DD. and Heisler LK. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9 (5): 1-24.
34. Zhang Q., Zhu Y., Zhou W., Gao L., Yuan L., Han X., et al. Serotonin Receptor 2C and Insulin Secretion. *PLoS One* 2013; 8 (1): e54250.
35. Ahren B. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discovery* 2009; 8 (5): 369-85.
36. Jain S., Ruiz de Azua I., Lu H., White MF., Guettier JM., Wess J., et al. Chronic activation of a designer G(q)-coupled receptor improves beta cell function. *J Clin Invest* 2013; 123 (4): 1750-62.
37. Bonasera SJ and Tecott LH. Mouse models of serotonin receptor function: toward a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol Ther* 2000; 88(2): 133-42.
38. Xu F, Tavintharan S, Sum CF, Woon K, Lim SC, Ong CN. Metabolic signature shift in type 2 diabetes mellitus revealed by mass spectrometry-based metabolomics. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): E1060-E1065.
39. Kim H., Toyofuku Y., Lynn FC., Chak E., Uchida T., Mizukami H., et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010; 16 (7): 804-8.
40. Ohara-Imaizumi M., Kim H., Yoshida M., Fujiwara T., Aoyagi K., Toyofuku Y., et al. Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β cells during pregnancy. *Proc Nat Acad Sci USA* 2013; 110 (48): 19420-5.
41. Asad S., Nikamo P., Gyllenberg A., Bennet H., Hansson O., Wierup N. HTR1A a Novel Type 1 Diabetes Susceptibility Gene on Chromosome 5p13-q13. *PlosOne* 2012; 7 (5): e35439.
42. Chen X., Margolis KJ., Gershon MD., Schwartz GJ., Sze JY. Reduced serotonin reuptake transporter (SERT) function causes insulin resistance and hepatic steatosis independent of food intake. *PLoS One* 2012; 7 (3): e32511.
43. Rieck S. and Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21 (3): 151-8.
44. Sorenson RL. and Brelje TC. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res* 1997; 29 (6): 301-7.
45. Rieck S, White P, Schug J, Fox AJ., Smirnova O., Gao N., et al. The transcriptional response of the islet to pregnancy in mice. *Mol. Endocrinol* 2009; 23 (10): 1702-12.
46. Schraenen A., Lemaire K., de Faudeur G., Hendrickx N., Granvik M., Van Lommel L., et al. Placental lactogens induce serotonin biosynthesis in a subset of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2589-99.
47. Sumara G., Sumara O., Kim JK., Karsenty G. Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. *Cell Metab* 2012; 16 (5): 588-600.
48. Watanabe H, Rose MT, Aso H. Role of peripheral serotonin in glucose and lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2011; 22 (3): 186-91.
49. Naesh O, Hindberg I, Bruun AB. Decreased reuptake of serotonin in human platelets after surgery. *Clin Physiol* 2001; 21: 39-43.
50. Tudhope SJ, Wang CC., Petrie JL., Potts L., Malcomson F, Kieswich J., et al. A novel mechanism for regulating hepatic glycogen synthesis involving serotonin and cyclin-dependent kinase-5. *Diabetes* 2012; 61 (1): 49-60.
51. Hampson LJ., Mackin P., Agius L. Stimulation of glycogen synthesis and inactivation of phosphorylase in hepatocytes by serotonergic mechanisms, and counter-regulation by atypical antipsychotic drugs. *Diabetologia* 2007; 50 (8): 1743-51.
52. Shingala JR, Balaraman R. Antihypertensive effect of 5-HT1A agonist buspirone and 5-HT2B antagonists in experimentally induced hypertension in rats. *Pharmacology* 2005; 73(3): 129-139.

53. Sirek A., Sirek O.V., Serotonin: A review. *Can.Med.Assoc. journal* 1970; 102 (8):846-9.
54. Feldman JM., Marecek RL., Quickel KE., Lebovitz HE. Glucose metabolism and insulin secretion in the carcinoid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35 (2): 307-11.
55. Isaac R., Boura-Halfon S., Gurevitch D., Shainskaya A., Levkovitz Y., Zick Y. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Inhibit Insulin Secretion and Action in Pancreatic beta Cells. *J Biol Chem* 2013; 288 (8): 5682-93.
56. Ye Z., Chen L., Yang Z., Li Q., Huang Y., He M., et al. Metabolic Effects of Fluoxetine in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Plos One* 2011; 6 (7): e21551.
57. Gres S, Canteiro S, Mercader J, Carpené C. Oxidation of high doses of serotonin favors lipid accumulation in mouse and human fat cells. *Mol. Nutr. Food Res* 2013; 57: 1089–1099
58. Gres S, Gomez-Zorita S, Gomez-Ruiz A, Carpené C. 5-hydroxytryptamine actions in adipocytes: involvement of monoamine oxidase-dependent oxidation and subsequent PPAR α activation. *J Neural Transm* 2013; 120(6): 919-926.
59. Kinoshita M, Ono K, Horie T, Nagao K, Nishi H, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Regulation of Adipocyte Differentiation by Activation of Serotonin (5-HT) Receptors 5-HT $2A$ R and 5-HT $2C$ R and Involvement of MicroRNA-448-Mediated Repression of KLF5. *Mol Endocrinol* 2010; 24(10):1978–1987



Revisión

Surgical infection and malnutrition

Daniel A de Luis¹, Jesus M Culebras², Rocio Aller¹ and Jose María Eiros-Bouza³

¹School of Medicine and Research Unit, Institute of Endocrinology and Nutrition, Hospital Rio Hortega, University of Valladolid. Valladolid. Spain. ²Member of the Royal Academy of Medicine and Surgery of Valladolid. and of the Institute of Biomedicine (IBIOMED) of the University of Leon. External Member of the Institute of Biochemical Research, Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Madrid, Spain. ³Department of Microbiology. Hospital Rio Hortega, University of Valladolid. Valladolid. Spain.

Abstract

Background: Malnutrition in surgical patients is associated with delayed recovery, higher rates of morbidity and mortality, prolonged hospital stay, increased health-care costs and a higher early re-admission rate.

Methods: Data synthesis after review of pertinent literature.

Results: The aetiology of malnutrition is multifactorial. In cancer patients, there is an abnormal peripheral glucose disposal, gluconeogenesis, and whole-body glucose turnover. Malnourished cancer patients undergoing major operations are at significant risk from perioperative complications such as infectious complications. Surgical aggression generates an inflammatory response which worsens intermediary metabolism.

Conclusions: Nutritional evaluation and nutritional support must be performed in all surgical patients, in order to minimize infectious complications. Enteral nutrition early in the postoperative period is effective and well tolerated reducing infectious complications, improving wound healing and reducing length of hospital stay. Pharmaconutrition is indicated in those patients, who benefit from enteral administration of arginine, omega 3 and RNA, as well as parenteral glutamine supplementation. When proximal sutures are used, tubes allowing early jejunal feeding should be used.

(Nutr Hosp. 2014;30:509-513)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7702

Key words: Infection disease. Nutrition. Surgery.

INFECCIÓN QUIRÚRGICA Y MALNUTRICIÓN

Resumen

Introducción: La malnutrición en pacientes quirúrgicos está relacionada con un retraso en la recuperación, tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, mayores costes de atención sanitaria y una tasa más elevada de re-hospitalización temprana.

Métodos: Síntesis de datos tras la revisión de la bibliografía pertinente.

Resultados: La etiología de la malnutrición es multifactorial. En pacientes con cáncer, existe una alteración en la utilización de la glucosa periférica, en la gluconeogénesis, y en la producción de glucosa en todo el cuerpo. Los pacientes con cáncer que se someten a operaciones mayores tienen un riesgo significativo de complicaciones perioperatorias, como es el caso de las complicaciones de tipo infeccioso. La agresión quirúrgica genera una respuesta inflamatoria que empeora el metabolismo intermedio.

Conclusiones: Es necesario realizar una evaluación nutricional y llevar a cabo un soporte nutricional en todos los pacientes quirúrgicos con el fin de minimizar las posibles complicaciones infecciosas. La nutrición enteral justo al inicio del periodo postoperatorio es bien tolerada y resulta eficaz a la hora de reducir complicaciones infecciosas, mejorando el proceso de curación de la herida y la duración de la estancia hospitalaria. La nutrición farmacológica está indicada en pacientes que reciben administración enteral de arginina, omega 3 y ARN, además de suplementación por vía parenteral. Cuando se utilizan suturas proximales, se deben emplear sondas que permitan una alimentación yeyunal temprana.

(Nutr Hosp. 2014;30:509-513)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7702

Palabras clave: Complicación infecciosa. Nutrición. Cirugía.

Correspondence: JM Culebras MD, PhD.
Institute of Biomedicine (IBIOMED).
University of Leon, Leon, Spain.
E-mail: Jesus@culebras.eu

Recibido: 22-VI-2014.
Aceptado: 22-VII-2014.

Introduction

Malnutrition is associated with delayed recovery, higher rates of morbidity and mortality, prolonged hospital stay and both increased healthcare costs and a higher early re-admission rate. This fact has a negative effect upon hospitalized patients.^{1,2,3}

The negative impact caused by malnutrition on a patient's outcome was long ago demonstrated. In 1936, Studley⁴ showed that a 20% weight loss of usual body weight was correlated to a significant increase in the mortality rate of patients undergoing surgery for duodenal ulcer. On the other hand, infection after surgery is a central cause for increased morbidity and mortality, too. Alterations in both innate and adaptive immune function contribute significantly to increased susceptibility to infections⁵. Finally, patients undergoing major gastrointestinal or cancer surgery, are at increased risk of developing complications, such as infectious complications.

Malnutrition and Metabolic consequences of operative stress

Malnutrition is a pathologic depletion of the body's lean tissues caused by starvation, or a combination of starvation and catabolic stress. The aetiology of this syndrome is multifactorial and multiple factors contribute to it: reduced nutrient intake, changes in the ability to smell and taste; mechanical causes, such as dysphagia or bowel obstruction; and treatment-related factors, such as surgery, chemotherapy and radiation therapy. Although decreased nutrient intake is partly responsible, a major contribution comes from the well described abnormalities in the host intermediary metabolism of carbohydrate, protein and fat⁶. In the particular case of cancer patients, there is an abnormal peripheral glucose disposal, gluconeogenesis, and whole-body glucose turnover, which confirm alterations in the carbohydrate metabolism of these patients. Futile cycling of glucose carbons (Cori cycle) has been shown to be increased in cancer patients⁷. The cachectic cancer patient not only utilizes nutrients ineffectively, but he also seems unable to adapt to the malnourished state by conserving lean body mass⁸, as healthy humans do. Malnourished cancer patients undergoing major operations are at significant risk from perioperative complications such as infectious complications (table I)⁹.

Malnutrition is characterized by atrophy and weakness of the skeletal muscles (including the respiratory muscles), reduced heart muscle mass, impaired wound healing, skin thinning with a predisposition to decubitus ulcers, immune deficiency, fatigue, apathy and hypothermia (table II).

During the last years a large body of data and research has given a clear image of the process of catabolic stress and its relation to nutrition in surgical

Table I
Incidence of infectious complications vs nutritional status

<i>Infectious complications</i>	<i>Well nourished %</i>	<i>Malnourished (Moderately and severely) %</i>
Pulmonary infection	4.1	5.9
Urinary infection	1.9	3.7
Wound infection	2.1	1.7
Sepsis	1.1	3.7
Intraabdominal abscess	0.4	2.1
Extraperitoneal abscess	0.2	0.8
Septic coagulopathy	0.2	0.4
Total	10.1	19.4

Table II
Clinical features of protein energy malnutrition

- Reduced body weight
- Reduced respiratory capacity
- Reduced cardiac capacity
- Muscle wasting
- Decreased strength
- Skin thinning
- Hair loss
- Decreased metabolic rate
- Hypothermia
- Apathy
- Edema
- Immunodeficiency

patients. Patients with severe tissue injury commonly develop a hypermetabolic response, termed the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which is defined by the presence of two or more of the following elements: fever (or profound hypothermia), tachypnea, tachycardia and leukocytosis. During the postoperative period the patient is in a catabolic state where energy and protein are utilized from the body's stores. Fat and protein stores become the primary reservoir, with an obligatory generation of the required glucose. Carbohydrate metabolism is altered during the uncomplicated postoperative period. Postoperative patients are typically hyperglycaemic and resistant to physiologic levels of insulin. Despite this finding, hepatic glucose production is elevated, with the principal source of the carbons being peripheral amino acids released from skeletal muscle. Protein wasting is believed to represent the metabolic cost of rapidly mo-

bilizing amino acids for wound healing and the synthesis of immune cells and proteins. Skeletal muscle is the primary source of the amino acids used during the postoperative state. These amino acids are utilized in the liver for conversion to glucose and for the protein necessary for the defence of the body's immune system, as well as for the maintenance of organ function. Alanine and glutamine are the primary amino acids released from the periphery, with uptake by the liver, gut and kidneys. Part of these changes are secondary to increasing levels of counterregulatory hormones (cortisol, glucagon, growth hormone)¹⁰. Moreover, surgical aggression generates an inflammatory response with changes in the concentration of acute-phase serum proteins (C-reactive protein, fibrinogen and ferritin), which worsens intermediary metabolism¹¹.

The stress of surgical intervention combined with the alterations of intermediary metabolism in severely ill patients produces significant risk, such as infectious complications. Both parenteral nutrition and enteral nutrition have been utilized in an effort to prevent and reverse these nutritional consequences in surgical patients.

Tools for diagnosis of protein energy malnutrition in surgical patients

In severe situations, diagnosis of malnutrition is evident from a physical examination, which reveals a combination of generalized fat and muscle loss typical of the disease, with a history of a weight loss and/or inadequate food intake. However, malnutrition is easiest to diagnose when fat stores are depleted, but it can occur without apparent fat loss in previously obese patients, in chronic protein deficiency without energy deficiency, and in high loss protein-catabolic states. The lean tissues are the fat-free, metabolically active tissues of the body, namely, the skeletal muscles, viscera, and the cells of the blood and immune system. They account for 35%–50% of the total weight of a healthy young adult. As the lean tissues are the largest body compartment, their rate of loss is the main determinant of total weight loss in most cases of malnutrition. For this reason, serial body weight measurements are very useful for assessing the evolution and severity of the disease (this is our first easy tool to assess malnutrition in surgical patients). A weight loss of 40%–50% is usually incompatible with survival, whereas milder lean tissue depletions induce important biochemical and functional abnormalities. These abnormalities, together with an immune system dysfunction, are evident after involuntary weight loss over 10% and they become highly physiologically obtrusive when weight loss exceeds about 15%.

Weight measurement, history of weight change and serial weight determinations are cheap and simple ways of measuring malnutrition. Although single weight determinations may be altered by abnormal body com-

partment distribution and water retention, body weight determination should always be registered. A way to classify the severity of malnutrition is simply by the degree of weight loss. For “normal” one can use the weight that would give a body mass index (BMI) of 23–24. In older adults, the lower end of the normal range for BMI is about 20, so one might consider malnutrition as mild or absent when the BMI is 20 or more (representing a weight deficit of 5%–15%), moderate when the BMI is over 16 but less than 20 (weight deficit of 16%–33%) and severe when the BMI is 16 or less (table III).

Biochemical parameters can be used to diagnose malnutrition, too. Serum albumin is an example. However some data must be taken to account. For example, serum albumin concentration is normal in successfully adapted malnutrition even when advanced, and it falls when adaptation fails. By contrast, serum levels of the hepatic secreted protein, prealbumin, are reduced in energy deficiency and adapted malnutrition, and may be used to screen for patients whose food intake is inadequate and who need a surgical intervention. Nevertheless, because albumin and prealbumin are negative acute-phase proteins, their serum levels fall in response to metabolic stress even in the absence of malnutrition. The rapid fall in serum albumin that occurs in acute severe inflammation is caused by its redistribution into an expanded extracellular fluid compartment. Despite its lack of specificity, hypoalbuminemia is an important finding in nutritional assessment. For example, a normal serum albumin concentration in a starving patient is a favourable prognostic finding. Hypoalbuminemia has an adverse prognostic implication, irrespective of whether it is due to metabolic stress or failed adaptation to malnutrition. As hypoalbuminemic patients are usually both catabolic and starving, the presence of hypoalbuminemia would mean that a careful nutritional assessment of these patients is necessary.

Finally, many formulae have been proposed for the classification of malnutrition but no fully satisfactory classification method currently exists¹². Probably, the most universally accepted method for evaluating malnutrition is the so-called subjective global assessment (SGA)¹³. SGA involves the assessment of 7 clinical parameters, followed by a personal judgement as to whether the patient has (A) no malnutrition, (B) possible

Table III
Degree of Protein Energy Malnutrition according to BMI (Body mass index: Body weight/height² (Kg/cm²))

Degree of PEM Body Mass Index

Normal, 24 or more
Mild, 20–24
Moderate, 16–20
Severe, 16 or less

or mild malnutrition, or (C) significant malnutrition (table IV).

Nutritional support in surgical patients:

The hypothesis that preventing or treating malnutrition will improve a surgical patient's clinical outcome, in particular infectious complications, is overwhelmingly biologically plausible, but in each case the anticipated benefit must be balanced against the risks of artificial feeding.

Oral nutrition is safest, cheapest and best. When nutritional needs cannot be met by modifications in the diet or its provision, forced feeding must be considered. When the alimentary tract cannot be used, the option of parenteral nutrition is available. In controlled clinical trials that involved this mode of nutrition therapy, the clinical outcome was improved in advanced malnutrition, but patients with only mild malnutrition fared worse when treated in this aggressive fashion¹⁴. However, enteric nutrition must be the main access route in surgical patients. The functional and structural integrity of the gastro intestinal tract depends on whether or not the gut is used for enteral feeding. Enteral feeding supports structural integrity and maintains mucosal mass, stimulates epithelial cell proliferation, as well as maintaining villus height and promoting the production of brush border enzymes. It also stimulates the secretion of a sufficient volume of IgA and bile salts, both of which help coat bacteria within the GI tract, preventing adherence. Finally, enteral feeding stimulates the production of mucus and promotes good intestinal contractility, helping to wash away the bacteria in a caudal direction. Alimentary exclusion, in the setting of a major insult or injury, may significantly increase systemic or bacterial challenge to the host¹⁵.

Table IV
Recognition of advanced protein energy malnutrition by subjective global assessment

- Unremitting weight loss greater than 10% in the previous 6 months, and especially in the last few weeks (failed adaptation)
- Food intake severely curtailed (objective evidence of starvation)
- Muscle wasting and fat loss
- Oedema or ascites
- Persistent gastrointestinal symptoms such as anorexia, nausea, vomiting or diarrhoea in the previous 2 weeks (strongly predicts inadequate food intake)
- Marked reduction in physical capacity (predicts poor intake and is evidence of its consequences)
- Presence of metabolic stress due to trauma, inflammation or infection (adaptation impossible)

In the last years, various nutritional formulas have been tested, using routines of access and administration schedules, to improve nutritional status in surgical patients and to decrease perioperative complications such as infectious complications. Diet containing supra-physiological quantities of glutamine, omega 3 fatty acids, arginine, nucleotides and antioxidants were developed more than 20 years ago¹⁶. These diets were called immune-enhancing diets, and these diets have been tested in multiple studies, mostly, in surgical and critically ill patients. Early reviews and meta-analyses suggested no change in mortality, but a decrease in postoperative infection rates and length of hospital stay with use of immunonutrition has been demonstrated (IN)^{17,18,19}. In a recent metaanalysis, Cerantola et al²⁰ showed significantly reduced overall complications with immunonutrition when used before surgery, both before and after operation or after surgery. For these three timings of IN administration, odds ratios (Ors) of postoperative infection were 0.36 (0.24 to 0.56), 0.41 (0.28 to 0.58) and 0.53 (0.40 to 0.71) respectively. Use of IN led to a shorter hospital stay: mean difference -2.12 (95 per cent c.i. -2.97 to -1.26) days. Perioperative IN had no influence on mortality. Some systematic reviews have demonstrated significant reduction of infection and wound complications and the benefits of this IN required both arginine and fish oil in enteral formulas^{21,22}. Specifically, in head and neck cancer surgery, formulas enhanced with arginine improved the infection rate^{23,24}. In this topic area, some questions have been answered and other remained unclear. For example, the volume of this immunoenhanced formulas has been recommended around 50-1000 ml during 5-7 days containing omega 3 fatty acids, arginine and RNA¹⁹. The quantity of formula administered is also a matter of debate. A dose of 25 kcal per kg per day is about standard¹⁸. However, the timing of supplementation remains controversial. Perioperative administration could be better than postoperative alone.

Guidelines of some Nutritional Societies have remarked the importance of specialized nutrition in gastrointestinal surgery²⁵. These recommendations can be summarized:

Administration of enteral nutrition early in the postoperative period is effective and well tolerated; reducing infectious complications, improving wound healing and reducing length of hospital stay.

Calorie-protein requirements do not differ from those in other critically-ill patients.

In patients intolerant to enteral nutrition, especially if the intolerance is due to increased gastric residual volume, prokinetic agents can be used to optimize calorie intake.

When proximal sutures are used, tubes allowing early jejunal feeding should be used.

Pharmaconutrition is indicated in those patients, who benefit from enteral administration of arginine, omega 3 and RNA, as well as parenteral glutamine supplementation.

Parenteral nutrition should be started in patients with absolute contraindication for use of the gastrointestinal tract or as complementary nutrition if adequate energy intake is not achieved through the enteral route.

However, the last item has been discussed recently, because Heidegger et al²⁶ have demonstrated that individually optimized energy supplementation with parenteral nutrition starting 4 days after ICU admission could reduce nosocomial infections and should be considered as a strategy to improve clinical outcome in surgical and medical patients in the intensive care units for whom enteral nutrition is insufficient.

In conclusion, nutritional evaluation and nutritional support must be two items to be performed in all surgical patients, in order to minimize infectious complications, in a heterogeneous group of subjects such as surgical patients^{27,28,29,30}.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- de Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Nutritional assessment: predictive variables at hospital admission related with length of stay. *Ann Nutr Metab* 2006;50:394-398.
- Culebras JM. Malnutrition in the 21st century: an epidemic affecting surgical outcome. *Surgical Infections* 2013; 14(3): 237-243.
- Fry DE. Fifty ways to cause Surgical site infections. *Surgical Infections* 2011;12(6):497-500.
- Martin Pena G. Comments about the article by: Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936. *Nutr Hosp* 2001; XVI:140-144.
- Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. The immunologic response to injury. *J Am Coll Surg* 2001;193:237-44.
- Casimiro C, García de Lorenzo A and Usan L: Nutricional and metabolic status and diet evaluation in institutionalized Spanish elderly patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 2001; 16:104-111.
- Heslin MJ and Brennan MF. Advances in perioperative nutrition: cancer. *World J Surg* 2000; 24:1477-1485.
- Wolfe BM, Culebras JM, Sim AJW, Ball MR and Moore FD. Substrate interaction in intravenous feeding. Comparative effects of carbohydrates and fat in amino acids utilization in fasting man. *Ann Surg* 1977; 186:518-540.
- Correia MIT and D Waitberg. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition* 2003;22:235-239.
- Wolfe BM, Culebras JM, Aoki TT, OConnor NE, Finney RJ, Kaczowka A and Moore FD. The effect of glucagon on protein metabolism in normal man. *SURGERY* 1979; 86:248-257.
- Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
- Collins S, Yates R: The need to update the classification of acute malnutrition. *Lancet* 2003;362:249.
- Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, Colman SL, Stewart S, Whitewell J et al. A comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982;306:969-972.
- Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group: Perioperative Total Parenteral Nutrition in Surgical Patients. *N Engl J Med* 1991; 325:525-532.
- Jabbar A, Chang WK, Dryden GW and McClave SA. Gut immunology and the differential response to feeding and starvation. *Nutr in Clin Pract* 2003;18:461-482.
- Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
- Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16(Suppl 1): 253-257.
- Akbarshahi H, Andersson B, Nordén M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery – potential for improvement? *Dig Surg* 2008; 25: 165-174.
- Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006; 30: 1592-1604.
- Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011 Jan;98(1):37-48.
- Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010 Jul-Aug;34(4):378-86.
- Culebras-Fernández JM, de Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A. Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hosp* 2001 May-Jun;16(3):67-77.
- Casas-Rodera P, Gómez-Candela C, Benítez S, Mateo R, Armero M, Castillo R, Culebras JM. Immuno-enhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr Hosp* 2008;23:105-10.
- Casas Rodera P, de Luis DA, Gómez Candela C, Culebras JM. Immuno-enhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a systematic review. *Nutr Hosp* 2012;27:681-90.
- Sánchez Álvarez C, Zabarte Martínez de Aguirre M, Bordejé Laguna L; Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: gastrointestinal surgery. *Nutr Hosp* 2011 ;26 Suppl 2:41-5
- Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, Thibault R, Pichard C. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381(9864):385-93.
- Zamora Elson M, Serón Arbeloa C, Labarta Monzón L, Garrido Ramírez de Arellano I, Lander Azcona A, Marquina Lacueva MI, López Claver JC, Escós Orta J. Nutritional support response in critically ill patients; differences between medical and surgical patients. *Nutr Hosp* 2012;27:1213-8.
- Gerlach AT, Thomas S, Murphy CV, Stawicki PS, Whitmill ML, Pourzanjani L, Steinberg SM, Cook CH. Does delaying early intravenous fat emulsion during parenteral nutrition reduce infections during critical illness? *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12(1):43-7.
- Hermesen JL, Sano Y, Gomez FE, Maeshima Y, Kang W, Kudsk KA. Parenteral nutrition inhibits tumor necrosis factor- α -mediated IgA response to injury. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9(1):33-40.
- Gianotti L, M. Braga. Revising concepts of artificial nutrition in contemporary surgery: from energy and nitrogen to immuno-metabolic support. *Nutr Hosp* 2011;26(1):56-67.



Revisión

Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: A review based on evidences

Renata Ferreira Silva¹ and Maria Rita Carvalho Garbi Novaes²

¹Nurse, Master's student in Health Sciences at the Foundation for Research and Education in Health Sciences - Brasília, Federal District, Brazil. ²Pharmaceuticals; PhD in Pharmacology from the University of Brasília and Post-doctorate in Ethics in Clinical Trials by University of Chile. Professor of Medicine, School of Health Sciences - ESCS / FEPECS, in the post-graduation Strictu Sense Sciences for Health FEPECS and at the University of Brasília, Brazil.

Abstract

Introduction: Enteral nutrition (EN) provides calories, macronutrients and micronutrients in adequate quantity and quality to meet the patient's needs. Some drugs when crushed and diluted may have their properties altered, including the reduction of bioavailability causing the reduction of the serum concentration of the drug; tube obstruction; drug-drug interaction or drug-nutrient interaction.

Methods: The study was conducted through review of submitted articles in the databases of the Virtual Health Library (VHL): MEDLINE (National Library of Medicine, USA), Lilacs (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences) PUBMED - NCBI (National Center for Biotechnology Information) and COCHRANE.

Results: For this survey, 42 articles were identified during database searching. After applying the inclusion and exclusion criteria, 08 articles were selected, obtained from the MEDLINE and Lilacs.

Discussion: Some interactions were found such as the aluminium hydroxide and lactulose with the enteral nutrition, which may result in a precipitation and reduction of drug bioavailability. Mineral oil will alter the absorption of fat-soluble vitamins and reduces the tube light. Others results were found as phenytoin, warfarin, captopril and furosemide with enteral nutrition may reduce the maximum serum concentration.

Conclusion: Drug interactions are more common in day-to-day activities than health professionals may suppose. Knowledge on the matter may also assist in reducing cases of obstruction of tubes, through which enteral nutrition and medications are administered. Thus, the multidisciplinary team, acting together, may have more beneficial effects to the patient.

(Nutr Hosp. 2014;30:514-518)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7488

Key words: Enteral nutrition. Drug interactions. Food interactions. Food-drug interactions.

Correspondence: Renata Ferreira Silva.
SQS 411 Bloco H Apto 205 - Asa Sul, Brasília/DF
CEP: 70277-080
E-mail: renataferreirasilva@yahoo.com.br

Recibido: 4-IV-2014.
Aceptado: 19-VI-2014.

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN LA NUTRICIÓN ENTERAL: UNA REVISIÓN BASADA EN EVIDENCIAS

Resumen

Introducción: La nutrición enteral (NE) aporta calorías, macronutrientes y micronutrientes en una cantidad y calidad adecuada para cubrir las necesidades del paciente. Algunos fármacos, al ser aplastados y diluidos, pueden ver sus propiedades alteradas, incluyendo la reducción de su biodisponibilidad que da lugar a una reducción de la concentración sérica del medicamento, obstrucción de la sonda, interacción con otros fármacos o interacción entre el fármaco y los nutrientes.

Métodos: El estudio fue llevado a cabo mediante revisión de artículos enviados a las bases de datos de la Biblioteca virtual de la Salud (Virtual Health Library -VHL): MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina, EE. UU.), Lilacs (Literatura Latino Americana en Ciencias de la Salud) PUBMED - Centro nacional para la información sobre biotecnología (NCBI -National Center for Biotechnology Information) y COCHRANE.

Resultados: Para este estudio, fueron identificados 42 artículos en la búsqueda en las bases de datos. Después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 08 artículos, procedentes de MEDLINE y de Lilacs.

Debate: Se encontraron ciertas interacciones como la del hidróxido de aluminio y lactulosa con la nutrición enteral, lo que podría dar lugar a una precipitación y reducción de la biodisponibilidad del fármaco. El aceite mineral altera la absorción de vitaminas liposolubles y reduce la luz del tubo digestivo. Se encontraron otros resultados como que la fenitoína, warfarina, captopril y furosemida con la nutrición enteral podrían reducir la máxima concentración sérica.

Conclusión: Las interacciones farmacológicas son más comunes en las actividades cotidianas de lo que los profesionales de la salud podrían suponer. El conocimiento de la materia también podría ayudar a reducir casos de obstrucción de las sondas que sirven para la nutrición enteral y también para la administración de medicación. Así, el equipo multidisciplinar, actuando en conjunto, resultaría una estrategia más beneficiosa para el paciente.

(Nutr Hosp. 2014;30:514-518)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7488

Palabras clave: Nutrición enteral. Interacciones farmacológicas. Interacciones de los alimentos. Interacciones entre fármacos y alimentos.

Introduction

Nutritional therapy constitutes a set of procedures aimed at maintaining or restoring the nutritional status of the patient by administering food artificially. The critically ill patient requires the use of nutritional therapy (enteral or parenteral), mainly to minimize the reduction of physiological stress and adverse effects of protein catabolism^{1,2}.

Enteral nutrition (EN) is performed by means of a nasogastric tube or ostomies, through which calories and nutrients are provided in adequate quantity and quality, according to the patient's needs. This nutritional therapy is indicated when oral food intake is undesirable or insufficient to maintain the nutritional status, so as to prevent the patient from malnutrition process¹⁻⁴. Enteral nutrition is regulated by Resolution 63/2000 of the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA)¹.

The medication administration by tubes is a common practice in the hospital routine, which should be taken into account in order to choose the best pharmaceutical form of drug administration or to select or the drugs which may be crushed, given the high incidence of patients who use multiple medications. Some drugs when crushed and diluted alter some of their effects, including the reduction of bioavailability causing the reduction of the serum concentration of the drug; tube obstruction; the drug-drug interaction when there are simultaneous administration of two or more drugs; or the drug-nutrient interaction^{5,6}.

Insofar as changes occur, there may be an interference in the therapy proposed to the patient, since many drugs have pharmaceutical forms which permit a slow release in the body, or whose formulation is intended to be release in another portion of the gastrointestinal tract other than the stomach. Some drugs may alter the absorption of nutrients; even to the point of inhibiting the metabolic process of the latter, as well as the concomitant intake of food may affect the bioavailability of the drug through interactions^{6,7}.

Aiming for the promotion of rational and safe use of medications concomitant to enteral and parenteral nutritional therapy, the formation of a multidisciplinary team of Nutritional Therapy (MTNT) became mandatory in Brazilian hospitals, composed mainly by nurse, pharmaceutical, physician, nutritionist, and other professionals¹.

For the professional nurse, in the condition of responsible for the supervision and/or administration of drugs via enteral feeding tubes, it is important to hold knowledge about those interactions, conduct training with the team for the correct administration of drugs, provide protocols to be followed and thus support the decisions for a safe patient care⁸⁻¹⁰.

The objective of this study was to analyze clinically relevant possible interactions, between drugs and nutrients in enteral nutrition in order to increase safety and in the concomitant administration medications with nutritional therapy.

Methods

The study was conducted through the review of submitted articles in the databases of the Virtual Health Library (VHL): MEDLINE (National Library of Medicine, USA), Lilacs (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences), PUBMED - NCBI (National Center for Biotechnology Information) and COCHRANE.

Health sciences descriptors were used - DECS and MeSH (Medical Subject Headings) in Portuguese: “*nutrição enteral*”, “*interações medicamentosas*”, “*interações medicamentos e interações medicamentos/alimento*”; in Spanish: “*nutrición enteral*”, “*interacciones medicamentosas*”, “*interacciones farmacológicas y interacciones entre medicamentos y alimentos*” and in English: “*enteral nutrition*”, “*drug interactions*”, “*drug/food interactions*”.

The inclusion criteria, included original and review articles related to medications use in hospitalized and/or household patients with enteral nutrition. Published articles from January 1990 to April 2013 with the following study designs were selected: literature review, prospective, retrospective, analytical and descriptive. Articles characterized as letters to the editor, reports or case series and sketches were excluded from the survey.

Results

For this survey 42 articles were identified during database searching. After applying the inclusion and exclusion criteria, 08 articles were selected, obtained from the MEDLINE and Lilacs. These were about those topics: drug-drug interactions, drug nutrient interactions, changes that occur when a new item is added and the stability of enteral nutrition. Table 1 presents the selected studies emphasizing the reference, the method, the casuistry, if drugs were added the observed chemical interactions and the observed clinical results.

Discussion

Studies about drug-nutrient and drug-drug interactions, have been growing in number and collaborating to increase effectiveness therapy. As REIS et al. 2010 showed in their study of descriptive nature, exploratory field with qualitative approach, in which the prescriptions of 24 hospitalized patients were analyzed, 62.5% used enteral nutrition for more than 10 days and 42% were using more than five drugs per day. The most commonly prescribed drugs were: mineral oil in liquid form; dimethicone, dipyrrone and paracetamol; in solid form: folic acid, pyrimethamine and sulfadiazine acid. Regarding to drugs which are administered concomitantly with enteral nutrition, the changes that occur are the following: (a) ciprofloxacin

- there is a reduction in the bioavailability of the drug, (b) chlorpromazine – there is precipitation and reduction in bioavailability of the drug, (c) phenytoin - the decrease in bioavailability is 50-75%, (d) aluminum hydroxide leads to the precipitation and reduction of the bioavailability of the drug, (e) lactulose - generates precipitated particles and reduction of absorption of nutrients, and (f) mineral oil – alters the absorption of fat-soluble vitamins, adheres to tube reducing the light even when washing with water there are no great results because they have different polarities. Omeprazole comes in capsule form and its release is gastric, and differentiated administration is required. The ferrous sulfate due to its viscosity may cause tube obstruction⁷.

The inclusion of interactions in the matter of drug administration and nutrition, motivate the management of recommendations for their effectiveness of the treatment proposed to the patient. Given this situation, the authors suggest some recommendations, such as to take into account the nutritional status of the patient, to avoid over or underestimation in nutrient retention and pay attention to the prescriptions, to prevent unexpected therapeutic response. With regard to medicines and nutrition, they advise stopping the administration of the diet one hour before and two hours after drug therapy to avoid the afore said changes, paying attention to the rhythm of dripping after restarting no as to administered the full volume and proposal energy⁷.

In vitro studies are conducted in order to promote greater confidentiality to what is already known on the clinical and laboratory evaluation. SILVA and LISBOA 2011, in their integrative literature review identified an in vitro study and clinical studies with warfarin, which showed the reduction in bioavailability of the drug when administered in conjunction with enteral nutrition. As recommendations, they suggest that attention to the possible risks in prescribing and administering medicines. The nurse, in the condition of responsible for the nursing staff, should be aware of these risks and always promote continuing education. Another study demonstrated the role of the pharmaceutical with the team evaluating the medical prescriptions, which resulted in the change of presentation of medicines, leading to decreased interactions and incompatibilities between drugs and enteral nutrition⁹.

SILVA et al. 2010, conducted a literature review, and selected seven out of 62 articles. The authors divided the drugs into three categories: antiepileptic drugs, antibiotics and anticoagulants. Among the antiepileptic drugs, there was the phenytoin whose serum levels are reduced when administered with enteral nutrition. In the antibiotics group, the moxifloxacin has its serum levels reduced by 5 % when crushed and administered by the tube, and by 12% when administered with nutrition; likewise, the ciprofloxacin reduces the maximum serum concentration, but the minimum serum concentration is similar intravenously. In the class of anti-

coagulants, in a study with warfarin, it was revealed that when there was no interruption of nutrition, INR (international normalized ratio - one of the parameters for evaluating the clotting) decreased by 73 % in comparison with the period nutrition was interrupted for the drug administration. It was suggested, therefore, enhancing the knowledge of the subject by the nursing staff and the proposition of management protocols ensuring an effective treatment¹¹.

GORZONI et al. 2010, through their retrospective observational study where medical prescriptions of patients were analyzed, with the inclusion criteria of patients undergoing enteral nutrition for more than 48 hours and the objective of defining the prevalence in the use of drugs that are incompatible with the tube used in the feed. 57 patients were selected in use of feeding tubes, with an average of 5.7 drugs administered by this means per patient. The most commonly prescribed medications, but with contraindications to be crushed for their administration are: captopril, clonidine, digoxin, spironolactone, phenytoin, furosemide, haloperidol, midazolam, prednisone, propranolol, and ranitidine. The location of drug release also alters the desired effect, for example, the drugs which are prepared for action in the stomach are not suitable for the tubes whose distal end is located in the small intestine, since there is an increase of bioavailability of the drugs with extensive first-pass metabolism by the liver. The study proposes specific cares while administering because some medications when crushed may release airborne particles and intoxicate those who are manipulating them. It is also important not to mix medications in the same dilution and to wash the tube before and after the completion of the medication¹².

LOPES et al. 2010, through an exploratory descriptive study of direct observational quantitative approach, conducted an analysis of the possible interactions between nutrients and drugs prescribed, through a list of medications with food, in order to make recommendations in their research. The intake of some drugs with food in some cases is recommended (for example, carvedilol, nifedipine, propranolol and diclofenac) but not in others, due to interferences both in the absorption of the drug as in the absorption of vitamins and minerals (for example, acetylsalicylic acid, omeprazole, ranitidine, mineral oil, aluminum hydroxide, spironolactone, laxatives and captopril). From the analysis performed in the study, a large number of interactions between foods and nutrients may be verified, which leads to an increase of interferences in the treatment or even an improvement in the therapeutic process, which requires the evaluation of each case individually.

SEHN et al. 2003 analyzed the prescriptions of patients of a hospital, in order to conduct the survey on drugs prescriptions and interactions. 81 varieties of drugs were found and 54 interactions were identified. From the prescriptions, 65 % had at least one potential drug interaction. The most frequent drug-drug inter-

actions were: furosemide / paracetamol, furosemide / captopril, dipyron / captopril, digoxin / metoclopramide, digoxin / captopril, digoxin / furosemide and acetylsalicylic acid / captopril. Regarding the serious interactions, were found: digoxin / amiodarone, digoxin / verapamil, spironolactone / potassium chloride and sulfamethoxazole + trimethoprim / cyclosporine. Given those findings, the conclusion was in favor of the use of computer programs to identify the interactions and assess the profile of prescriptions, as well as in favor of the continuing education of professionals, which demonstrate being important to reduce the interactions¹⁴.

LIMA and CASSIANI 2009 conducted an exploratory descriptive study with cross-sectional design, by investigating the prescriptions of patients who were hospitalized for six or more days in an intensive care unit at the University Hospital of Ceará. 102 patients were included in the study, by meeting the inclusion criteria. Among the patients, those who received nine or more drugs in the first and sixth day of hospitalization showed a higher number of drug interactions. Midazolam was the most frequent drug among the potential interactions identified. Among the pair of drugs that interacted more, fentanyl and midazolam were the ones more frequently identified. Actions that can be taken in order to minimize those interactions are as follows: observe signs and symptoms, monitor therapy response, adjust the timing of medications and avoid the combination. It is also important that health professionals learn how to identify, classify, be acquainted with the clinical management, so that the interactions may be avoided¹⁵.

MARTINS et al. 2013, through their descriptive, exploratory and quantitative study, analyzed the prescriptions from three ICUs within one month. As a result, some of the drugs with restrictions to be administered by tube were highlighted: *amiodarone* – to be avoided due to lack of study, *atenolol* – reduces the drug absorption when administered with nutrition, *phenobarbital* – to be avoided due to lack of specific data on administration by tubes. *Hydrochlorothiazide* – with nutrition, there is a reduction in the drug absorption, *hydroxyurea* – cytostatic, care with the handler, *nifedipine retard* – it should not be crushed so that not to lose the slow release or block the tube, *nimodipine* – reduces absorption of the drug with the nutrient. The recommendations the study proposes are: interruption of nutrition one hour before and two hours after for administration of the drugs that have interaction with nutrition; readjustment of the infusion pump when it is paralyzed for total caloric intake, rinsing the tube before and after administering medications, and avoiding grinding the drugs that have toxic effects on handler¹⁷.

Most studies relate the interactions present between drugs and enteral nutrition. It is important to understand those interactions, because the enteral feedings are administered continuously in the most of the cases,

and during this process medications are administered via tube without paralyzing the process of dieting, which is one of the main reasons to conduct studies related to this topic. Studies that evaluate the preparation and administration of medication are insufficient. It was also observed that all selected studies were performed by Brazilian authors in hospitals in Brazil.

Conclusion

From the evidence demonstrated in the chosen studies, it may be concluded that drug interactions are closer and more present in the day-to-day than health professionals could expect. The knowledge about this issue, especially when it comes to drugs that are given often to patients in such a hospital sector (ICU), is vital for the appropriate therapy to the patient and all staff involved in the process of nutritional therapy should be aware of the risks of interaction, from the time of prescription to the time of drug administration. Such knowledge may also assist in reducing cases of tube obstruction, through which enteral nutrition and medications are administered. Thus, the multidisciplinary team (doctor, nurse, pharmaceutical and nutritionist), acting together, may bring about more beneficial effects to the patient.

Acknowledgment

The School of Health Sciences – Foundation for Research and Education in Health Sciences, Distrito Federal – Brazil, founded this research through the process 00.394.700/0001-08.

References

1. Marchini JS, Okano N, Cupo P, Passos NMRRS, Sakamoto LM, Filho AB. Nutrição parenteral – princípios gerais, formulários de prescrição e monitorização. *Medicina, Ribeirão Preto* 31: 62 – 72, jan./mar. 1998.
2. Kurihayashi AY, Caruso L, Soriano FG. Terapia nutricional parenteral em UTI: aplicação dos indicadores de qualidade. *O Mundo da Saúde*, São Paulo;33(4):480-487, 2009.
3. Souza FIS, Teske M, Sarni ROS. Nutrição parenteral no recém – nascido pré – termo: uma proposta de protocolo prático. *Rev Paul Pediatr* 26(3):278-89, 2008.
4. Vasconcelos MIL, Tirapegui J. Aspectos atuais na terapia nutricional de pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). *Rev Bras de Cien Farmac* vol. 38, n. 1, jan/mar, 2002.
5. Hinrichsen SL, Vilela TAS, Lira MCC, Moura LCRV. Monitoramento do uso de medicamentos prescritos me uma unidade de terapia intensiva. *Rev enferm UERJ*, Rio de Janeiro, 17(2):159-64, abr/jun, 2009.
6. Zaban ALRS, Novaes MRCG. Perfil epidemiológico e aspectos econômicos da nutrição enteral domiciliar no Distrito Federal: uma análise histórica de 2000 a 2005. *Com. Ciências Saúde* 20(2):143-150, 2009.
7. Reis VGO, Cândido MF, Jesús RP, Mendes-Netto RS. Perfil de utilização de medicamentos administrados por sonda enteral en el hospital universitario. *Rev. Chil. Nutr* Vol. 37, n° 3, setembro, 2010.

8. Sánchez AIG, Almagro CGM, Aranzana MC, Continente AC, Hernández MAC. Atención farmacêutica em pacientes com nutrição enteral. *Farm. Hosp* 30:44-48, 2006.
9. Silva LD, Lisboa CD. Consequências da interação entre nutrição enteral e fármacos administrados por sondas: uma revisão integrativa. *Cogitare Enfermagem* Jan/Mar; 16(1):134-40, 2011.
10. Moura MRL, Reyes FGR. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev. Nutr* Campinas, 15(2): 223-238, maio/ago., 2002.
11. Silva LD, Schutz V, Praça BFM, Santos MER. Interações fármaco – nutrição enteral: uma revisão para fundamentar o cuidado prestado pelo enfermeiro. *Rev. Enferm. UERJ* Rio de Janeiro, abr/jun; 18(2):304-10, 2010.
12. Gorzoni ML, Torre AD, Pires SL. Medicamentos e sondas de nutrição. *Rev. Assoc. Med. Bras* 56(1): 17-21, 2010.
13. Lopes EM, Carvalho RBN, Freitas RM. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutriente em pacientes hospitalizados. *Einstein* 8(3 Pt 1): 298-302, 2010.
14. Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma* v. 15, nº 9-10, set-out, 2003.
15. Lima REF, Cassiani SHB. Potencial drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev. Latino-am Enfermagem* 17(2), mar-abril, 2009.
16. Martins MR, Soares AQ, Modesto ACF, Carvalho RF, Melo VV, Duarte IP. Análise de medicamentos administrados por sonda em unidades de terapia intensiva em hospital de ensino. *Rev. Eletr. Enf* [Internet]. Jan/mar; 15(1):191-6, 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v15i1.15848>.



Original / *Obesidad*

Estudio de prevalencia y asociación entre síntomas de asma y obesidad en la población pediátrica de Pamplona

Noelia Álvarez Zallo¹, Francisco Guillen Grima², Inés Aguinaga-Ontoso², Juana Hermoso-de-Mendoza-Cantón², Blanca Marín Fernández², Inmaculada Serrano-Monzó³ y Cristina Azcona San Julián⁴

¹Centro de Salud Ermitagaña, Pamplona. Navarra. ²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra. Pamplona. Navarra. ³Departamento de Enfermería Comunitaria y Materno-Infantil, Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. ⁴Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Resumen

Objetivos: El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de síntomas de asma y de sobrepeso-obesidad de niños de 6-7 años y adolescentes de 13-14 años del área metropolitana de Pamplona, así como analizar si los niños-adolescentes con sobrepeso u obesidad presentan un mayor riesgo de padecer asma y si el sexo modifica esta relación.

Métodos: Los datos de síntomas de asma e índice de masa corporal (IMC) de 4.413 niños y adolescentes se obtuvieron del cuestionario International Study of Allergies and Asthma fase III. Se realizó regresión logística no condicional para obtener las odds ratios ajustadas (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95 %) para sobrepeso-obesidad y síntomas de asma en ambos grupos, tomando como referencia el grupo de normopeso. Posteriormente se estratificó por sexo.

Resultados: la prevalencia de sobrepeso-obesidad en el grupo de 6-7 años fue de 23,9% y en el grupo de adolescentes de 11,5%. La prevalencia de síntomas de asma en ambos grupos de edad fue inferior a la media española.

Los niños de 6-7 años obesos presentaron mayor riesgo de síntomas de asma.

Al estratificar por sexo, se observó un aumento de riesgo en todos los síntomas de asma solo en niñas obesas.

En el grupo de adolescentes no se observó relación entre obesidad y asma.

Conclusiones: La obesidad en niños esta relacionada con los síntomas de asma. Las niñas obesas presentan un mayor riesgo y mayor gravedad de síntomas de asma que los niños.

(Nutr Hosp. 2014;30:519-525)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7434

Palabras clave: Asma. Sobrepeso. Obesidad. Niños. Adolescentes.

Correspondencia: Noelia Álvarez Zallo.
Centro de Salud Ermitagaña.
C/Ermitagaña 20, planta baja.
31008 Pamplona.
E-mail: noealza@gmail.com

Recibido: 16-III-2014.
1.ª Revisión: 2-V-2014.
2.ª Revisión: 24-V-2014.
Aceptado: 1-VI-2014.

Abstract

STUDY OF PREVALENCE AND ASSOCIATION BETWEEN ASTHMA SYMPTOMS AND OBESITY IN THE PEDIATRIC POPULATION OF PAMPLONA

Objectives: The objective of this study is to determine the prevalence of asthma symptoms and overweight-obesity in children aged 6-7 years and adolescents aged 13-14 years within the metropolitan area of Pamplona, and analyse the risk of asthma within the age groups and the influences if sex on this relationship

Methods: The study is based on data of asthma symptoms and body mass index of 4,413 children and adolescents obtained from the International Study of Asthma and Allergies phase III questionnaire. Unconditional logistic regression was used to obtain adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for overweight-obesity and asthma symptoms in both groups, taking as reference the group of normal weight. Afterwards, it was stratified by sex.

Results: The prevalence of overweight-obesity in the group aged 6-7 years was 23.9% and in the group of teenagers was 11.5%. The prevalence of asthma symptoms in both age groups was lower than the Spanish average.

The obese children aged 6-7 years had a higher risk of asthma symptoms. When it was stratified by sex, an increased risk in all asthma symptoms was observed only in obese girls. No relationship between obesity and asthma was observed in the adolescents group.

Conclusions: Obesity in children is related to asthma symptoms. Obese girls have an increased risk and more severe asthma symptoms than boys.

(Nutr Hosp. 2014;30:519-525)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7488

Key words: Asthma. Overweight. Obesity. Children. Adolescents.

Introducción

El sobrepeso-obesidad infantil y el asma infantil son dos de las enfermedades crónicas pediátricas más prevalentes en el mundo^{1,2}.

En 2010-2011 se realizó en España el estudio ALADINO (Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad) en el que se observó que el exceso de peso afecta a 44,5% de la población infantil de 6 a 10 años³. La prevalencia de asma en España es menor que la prevalencia de obesidad; el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III establece cifras de prevalencia de sibilancias recientes de 9,9% en los niños de 6-7 años y de 10,6% en los adolescentes de 13 y 14 años⁴. Por lo tanto, con estas cifras de prevalencia, se comprende la magnitud del problema de salud pública que suponen estas dos enfermedades.

La creciente prevalencia de ambas entidades sugiere que puedan estar en relación. En una reciente revisión sistemática de 48 estudios se observa que existe una débil, pero significativa asociación entre sobrepeso-obesidad y asma en la infancia⁵. Además, otros estudios afirman que la obesidad precede al asma y que está asociada a la persistencia e intensidad de los síntomas de asma^{6,7}.

La influencia del sexo en el niño obeso asmático es otro de los motivos de controversia. En algunos estudios se observa una relación entre obesidad y asma solo en niñas^{8,9} o solo en niños^{10,11}, y en otros sin embargo, la influencia del sexo sobre la obesidad y asma no esta clara^{5,12}.

La relación entre obesidad y asma todavía no esta bien definida. Se han propuesto múltiples mecanismos entre ellos el estado proinflamatorio que presenta el niño obeso asmático, el efecto de la obesidad en la función pulmonar o la presencia de comorbilidades como el reflujo gastroesofágico^{7,13}.

En este estudio se describe la prevalencia de sobrepeso-obesidad y asma en la población del área metropolitana de Pamplona. Además, se estudia si los niños-adolescentes con sobrepeso-obesidad presentan un mayor riesgo de padecer asma y si el sexo modifica esta relación.

Métodos

El Estudio ISAAC III es un estudio multicéntrico, internacional y transversal que estudia la prevalencia de síntomas de asma y alergia en niños (6 y 7 años) y adolescentes (13 y 14 años) de una muestra aleatoria de colegios en una determinada área geográfica. En España, se estudió a niños de 6-7 años de 10 áreas (A Coruña, Asturias, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, San Sebastián y Valencia) y adolescentes de 13-14 años de 11 áreas (las anteriores más Valladolid). Aquí presentamos los datos del área metropolitana de Pamplona.

Se invitó a todos los colegios e institutos del área metropolitana de Pamplona a participar en el estudio y 52 de ellas aceptaron participar. Los cuestionarios escritos, validados y traducidos al español y euskera y fueron cumplimentados en el domicilio por los padres o tutores de los niños y en el caso de los adolescentes, lo cumplimentaron ellos mismos en el centro escolar¹⁴.

La primera parte del cuestionario ISAAC III evalúa la prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eccema. La segunda parte valora los posibles factores de riesgo para el desarrollo de asma y alergias¹⁴. Para la finalidad de este estudio, se analizaron los ítems relacionados con los síntomas de asma, el peso, la altura y posibles factores de confusión como la presencia lactancia materna, la educación de la madre o la presencia de tabaco en el ambiente familiar. A excepción de peso y talla el resto de ítems evaluados presentan opción múltiple.

“Sibilancias alguna vez”, se definió como una respuesta positiva a la pregunta “¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho en el pasado? / ¿Alguna vez has tenido silbidos o pitidos en el pecho en el pasado?”

“Asma alguna vez” se definió como una respuesta positiva a la pregunta “¿Ha tenido su hijo, alguna vez, asma? / ¿Has tenido, alguna vez, asma?”

“Asma actual” fue definida como una respuesta positiva a la pregunta “¿En los últimos 12 meses, ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho? / ¿En los últimos 12 meses has tenido silbidos o pitidos en el pecho?”

“Asma severo” se definió mediante el cumplimiento de uno o varios criterios:

- cuatro o más de cuatro ataques de asma en los últimos 12 meses, o
- una o más noches por semana se ha despertado por la noche por los silbidos o pitos, o bien
- un episodio de sibilancias o pitos en el pecho tan importante como para no poder decir dos palabras seguidas sin tener que parar a respirar, en los 12 últimos meses.

La definición de asma severo se basa en análisis de estudios ISAAC anteriores, que muestran que la combinación de estos tres ítems, se correlaciona más estrechamente con la mortalidad e ingresos hospitalarios por asma, que el ítem de sibilancias actuales por sí solo^{15,16}.

“Asma inducido por el esfuerzo” se definió como una respuesta afirmativa a la pregunta: en los últimos 12 meses, ¿su hijo ha tenido tos seca durante o después del ejercicio? / ¿has tenido tos seca durante o después del ejercicio?¹⁶.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó según la fórmula: peso (en kilogramos)/talla²(en metros). Los datos de peso y talla de los niños de 6 y 7 años fueron cumplimentados por los padres, en cambio los datos de

los adolescentes de 13 y 14 años son auto-referidos. Se utilizaron los puntos de corte de IMC establecidos por Cole et al. avalados por la *International Obesity Task Force* (IOFT) para definir obesidad, sobrepeso y normopeso para cada grupo de edad y sexo¹⁷. Los puntos de corte de Cole et al para definir sobrepeso y obesidad entre los 2 y los 18 años se obtuvieron a partir de la extrapolación de los valores adultos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (25 y 30 kg/m² respectivamente). En este cuestionario no se recogieron datos del desarrollo puberal.

Un total de 2.407 niños fueron incluidos en el grupo de 6-7 años y 2.006 adolescentes en el grupo 13-14 años. Previamente se excluyeron todos los niños que no tuvieran 6-7 años, ni 13-14 años (n= 2.495) con el fin de tener una muestra de niños prepuberales y otra muestra de adolescentes en etapa puberal. Los niños-adolescentes sin datos disponibles de peso o talla (n = 1.697) también fueron excluidos.

Para cada grupo de edad se determinó la prevalencia de síntomas de asma y de sobrepeso-obesidad.

Se realizó regresión logística no condicional para obtener Odds Ratio (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de sobrepeso-obesidad y síntomas de asma en ambos grupos de edad, tomando como referencia el grupo de normopeso. Se ajustó por sexo, edad, lactancia materna, educación materna y uno o ambos padres fumadores, asimismo se realizó una

análisis estratificado por sexo, ajustando por todas las variables anteriores.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 20.0.

Este estudio fue realizado con una Ayuda a la Investigación del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra y fue aprobado por el Comité Ético del Departamento de Ciencias de la salud de la Universidad Pública de Navarra.

Resultados

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en el grupo de 6 y 7 años, fue de 5,2% y 18,7% respectivamente. En el grupo de adolescentes, 0,7% eran obesos y el 10,8% tenían sobrepeso (tabla I).

La prevalencia de “asma alguna vez” fue muy similar en ambos grupos de edad. Se observó una prevalencia de “asma alguna vez” de 10,1% en los niños y 10,6% en los adolescentes. El grupo de adolescentes tuvo una prevalencia más alta de “asma actual” (8,6%), “asma severo” (3,7%) y “asma inducido por el ejercicio” (11,6%), que el grupo de los niños (7,4%, 2,4% y 4,4%, respectivamente). En cambio, los niños presentaron una prevalencia de “sibilancias alguna vez” mayor que los adolescentes (22,7% y 12,9% respectivamente) (tabla I).

Tabla I
Principales características de los sujetos y prevalencia de síntomas de asma

	6-7 años (n=2.407)		13-14 años (n=2.006)	
	N	%	N	%
Genero				
Varón	1213	50,4%	1200	59,8%
Mujer	1194	49,6%	806	40,2%
IMC				
Normopeso	1831	76,1%	1775	88,5%
Sobrepeso	450	18,7%	217	10,8%
Obesidad	126	5,2%	14	0,7%
Sibilancias alguna vez				
Sí	547	22,7%	258	12,9%
No	1860	77,3%	1748	87,1%
Asma alguna vez				
Sí	244	10,1%	212	10,6%
No	2163	89,9%	1794	89,4%
Asma actual				
Sí	177	7,4%	172	8,6%
No	2230	92,6%	1834	91,4%
Asma severo				
Sí	58	2,4%	74	3,7%
No	2349	97,6%	1932	96,3%
Asma inducido por el ejercicio				
Sí	104	4,4%	226	11,6%
No	2263	95,6%	1719	88,4%

La obesidad en el grupo de niños de 6-7 años se asoció a un mayor riesgo de “sibilancias alguna vez” (OR: 1,80; IC 95%: 1,22-2,67), “asma alguna vez” (OR: 2,33; IC 95%: 1,43-3,77), “asma actual” (OR: 2,51; IC 95%: 1,50-4,21), “asma severo” (OR: 3,30; IC 95%: 1,55-7,01) y “asma inducido por ejercicio” (OR: 2,87; IC 95%: 1,53-5,38) comparado con los niños con sobrepeso o normopeso (tabla II).

En los adolescentes con sobrepeso sólo se observó un mayor riesgo de padecer “asma actual” (OR: 1,66; IC 95%: 1,00-2,76) que los adolescentes con normopeso u obesidad. Los adolescentes con obesidad no presentaron un mayor riesgo de presentar cualquier síntoma de asma en comparación con los adolescentes normopeso (tabla II).

La asociación entre la obesidad y los síntomas de asma cambió cuando se estratificó por sexo. Las niñas obesas, mostraron mayor riesgo de “sibilancias alguna vez” (OR: 1,93; IC 95%: 1,15-3,23), “asma alguna vez” (OR: 3,34; IC 95%: 1,78-6,24), “asma actual” (OR: 2,99; IC 95%: 1,55-5,78), “asma severo” (OR: 5,04; IC 95%: 2,00-12,67) y “asma inducido por ejercicio” (OR: 4,08; IC 95%: 1,83-9,06) que las niñas no obesas. En el grupo de varones no se observaron diferencias estadísticamente significativas, a excepción de los varones adolescentes con sobrepeso, en los que se observó más riesgo de padecer “sibilancias alguna vez” (OR: 1,61; IC 95%: 1,00-2,61) y “asma actual” (OR: 1,87; IC95%: 1,07-3,29) (tabla III).

Tabla II

*OR por regresión logística no condicional para sobrepeso-obesidad y síntomas de asma ajustado por sexo, lactancia materna, educación de la madre y uno o ambos progenitores fumadores.**

	6-7 años (n=2.407)		13-14 años (n=2.006)	
	<i>Sobrepeso</i> OR (IC 95%)	<i>Obesidad</i> OR (IC 95%)	<i>Sobrepeso</i> OR (IC 95%)	<i>Obesidad</i> OR (IC 95%)
Sibilancias alguna vez	1,18 (0,92-1,51)	1,80 (1,22-2,67)	1,51 (0,98-2,33)	1,38 (0,29-6,46)
Asma alguna vez	1,15 (0,82-1,63)	2,33 (1,43-3,77)	1,02 (0,61-1,69)	0,70 (0,09-5,55)
Asma actual	0,85 (0,56-1,31)	2,51 (1,50-4,21)	1,66 (1,00-2,76)	2,29 (0,48-10,79)
Asma severo actual	0,79 (0,37-1,70)	3,30 (1,55-7,01)	1,30 (0,60-2,82)	2,37 (0,30-19,02)
Asma inducido por ejercicio	1,16 (0,70-1,93)	2,87 (1,53-5,38)	1,27 (0,79-2,06)	1,53 (0,33-7,23)

*referencia: grupo de normopeso.

Tabla III

*OR por regresión logística no condicional para sobrepeso-obesidad y síntomas de asma estratificado por sexo, ajustado por lactancia materna, educación de la madre y uno o ambos progenitores fumadores.**

	6-7 años (n=2.407)		13-14 años (n=2.006)	
	<i>Sobrepeso</i> OR (IC 95%)	<i>Obesidad</i> OR (IC 95%)	<i>Sobrepeso</i> OR (IC 95%)	<i>Obesidad</i> OR (IC 95%)
Mujer				
Sibilancias alguna vez	1,06 (0,75-1,51)	1,93 (1,15-3,23)	1,11 (0,37-2,24)	5,85 (0,35-96,87)
Asma alguna vez	1,18 (0,69-1,99)	3,34 (1,78-6,24)	0,39 (0,05-2,92)	No estimable+
Asma actual	0,79 (0,42-1,46)	2,99 (1,55-5,78)	1,16 (0,34-4,00)	7,46 (0,44-125,58)
Asma severo actual	0,81 (0,27-2,45)	5,04 (2,00-12,67)	0,80 (0,10-6,21)	No estimable+
Asma inducido por ejercicio.	1,15 (0,53-2,48)	4,08 (1,83-9,06)	0,51 (0,12-2,22)	No estimable+
Varón				
Sibilancias alguna vez	1,31 (0,93-1,85)	1,63 (0,89-2,98)	1,61 (1,00-2,61)	0,78 (0,10-6,35)
Asma alguna vez	1,14 (0,72-1,80)	1,45 (0,66-3,17)	1,15 (0,68-1,92)	0,87 (0,11-7,09)
Asma actual	0,94 (0,52-1,71)	1,94 (0,84-4,50)	1,87 (1,07-3,29)	1,38 (0,17-11,28)
Asma severo actual	0,78 (0,27-2,29)	1,54 (0,35-6,77)	1,53 (0,65-3,59)	3,22 (0,39-26,22)
Asma inducido por ejercicio.	1,17 (0,59-2,31)	1,71 (0,50-5,00)	1,56 (0,93-2,64)	2,18 (0,44-10,72)

* no estimable por falta de muestra.

* referencia: grupo de normopeso.

Es importante destacar que las niñas obesas presentaron 5 veces más riesgo de “asma grave” y 4 veces más riesgo de “asma inducido por el ejercicio” que las niñas no obesas. Esta asociación no se observó en el grupo de los adolescentes, en parte debido a la ausencia de mujeres con obesidad (tabla III).

Discusión

La iniciativa ISAAC nació en 1991 para facilitar la investigación sobre el asma, la rinitis alérgica y eczema. Este estudio pretende aplicar una metodología estandarizada que permite analizar la prevalencia y la evolución de los síntomas de asma y alergias en niños. Dicho estudio internacional consta de tres fases, y los datos presentados aquí, corresponden a la tercera fase¹⁴.

Según el estudio ISAAC III, la media mundial de “asma actual” es de 11,5% en el grupo de niños y 14,1% en el grupo de adolescentes¹⁵. En España la prevalencia media de “asma actual” es de 9,9% en el grupo niños y 10,6% en el grupo de adolescentes. Pamplona presenta porcentajes menores en ambos grupos y es la Comunidad Autónoma con menor prevalencia de “asma actual” entre los niños de 6-7 años.⁴

Así mismo, la prevalencia de “asma severo” en Pamplona es baja comparada con la prevalencia mundial, que alcanza valores de 4,9% en el grupo de niños y 6,9% en el grupo de adolescentes¹⁵.

En relación a la prevalencia acumulada de asma o “asma alguna vez”, la prevalencia media navarra en el grupo de niños se sitúa por encima de la media mundial, pero es inferior a la media española. En cambio, en el grupo de adolescentes, la prevalencia de “asma alguna vez” se sitúa por debajo de los datos nacionales e internacionales^{4,15}.

En España existen variaciones geográficas notables en la prevalencia de síntomas de asma. Estos síntomas son más frecuentes en los niños y adolescentes que habitan en la costa norte del país sin embargo, en el interior del país, en nuestro caso, Pamplona, la frecuencia es claramente menor⁴. En Europa también se observa este gradiente norte-sur¹⁵. Estas variaciones geográficas pudieran estar en relación con el clima y su influencia en la distribución de alérgenos perennes y estacionales o su influencia sobre las infecciones respiratorias.

En este estudio se observa un exceso de peso del 23,9% en los niños y 11,5% en los adolescentes. Durá-Travé et al. publicaron un estudio metodológicamente comparable al aplicarse los estándares de IOTF, en el que determinaron que los niños de 6 años y los adolescentes de 14 años presentaban un exceso de peso corporal de 21,7% y 22,5% respectivamente¹⁸. Si comparamos nuestros datos con estudios transversales nacionales publicados en la última década, y que aplican los puntos de corte de Cole et al., observamos que las prevalencias de exceso de peso son similares en

nuestro grupo de niños, pero es notable la diferencia de prevalencias existentes en nuestro grupo de adolescentes^{19,20}. Esta discrepancia de prevalencias el grupo de adolescentes probablemente se deba a que los datos de peso y talla fueron cumplimentados por los propios adolescentes.

Además, observamos que la población infantil obesa tiene más riesgo de presentar cualquier síntoma de asma, y hasta 3 veces más riesgo de presentar asma más grave, que los niños con sobrepeso y normopeso. En cambio, en los adolescentes solo hemos encontrado un mayor riesgo de “asma actual” en los adolescentes con sobrepeso, no habiendo asociación en el resto de ítems. En los últimos años, se han descrito varios estudios que demuestran que la obesidad esta relacionada y precede al asma en el niño^{5,7,12}.

La asociación existente entre asma y obesidad y las características particulares del asma en el adulto obeso, sugieren la presencia de un fenotipo “obeso-asmático”. En el adulto, las características de este fenotipo están bien delimitadas, en cambio, en el niño “obeso-asmático”, no han sido tan exhaustivamente estudiadas²¹.

Los niños obesos asmáticos, presentan un asma de difícil control con exacerbaciones severas y frecuentes, con una mayor resistencia al tratamiento con corticoides²², y con reducción de la capacidad residual funcional pulmonar²³. Además, la asociación entre asma y obesidad parece ser más intensa en los niños no atópicos^{24,25}, sin encontrar relación entre obesidad y niveles de IgE total o específica²⁵. Asimismo, la obesidad se caracteriza por una inflamación crónica de bajo grado con elevación de la leptina²¹ que, a su vez, es también capaz de activar la vía Th1 e inhibir la vía Th2²⁶ característica del niño asmático atópico.

Por tanto, los niños obesos asmáticos podrían no tener la típica respuesta asmática alérgica, y una explicación de esta variación en la respuesta y en los síntomas, podría ser la polarización de la inflamación por la vía Th1²³.

La gravedad y el difícil control del asma en pacientes obesos mejora tras la pérdida de peso, tal y como demuestran diferentes estudios realizados en adultos^{27,28}. En cambio, en la población infantil existe escasa evidencia. Recientemente, Jensen ME et al.²⁹ han publicado el primer estudio controlado aleatorizado en niños. En este estudio se demuestra que, tras la intervención dietética y la pérdida de peso, los niños obesos asmáticos mejoran la función pulmonar estática y el control del asma. Previamente da Silva et al.³⁰, demostraron que los adolescentes obesos con o sin asma tras perder peso, presentan una mejoría de los parámetros proinflamatorios y de la función pulmonar.

Otro tema controvertido es la relación entre el asma, la obesidad y el sexo. En este estudio, las niñas de 6-7 años, tienen más riesgo de presentar síntomas de asma. En concreto, las niñas obesas tienen 5 veces más riesgo de “asma grave”, y 4 veces más riesgo de “asma inducido por el ejercicio”, que las niñas con normopeso.

En cambio, en el grupo de 13-14 años, solo los varones con sobrepeso tienen mayor riesgo de presentar "sibilancias alguna vez" y "asma actual".

En un reciente metanálisis con la inclusión de 48 artículos concluyeron que la influencia del sexo sobre la relación entre asma y obesidad no está bien definida⁵, en cambio en otro metanálisis, con la inclusión de 6 artículos, se observó mayor relación entre obesidad y asma en los varones¹⁰. Previamente Noal et al.¹² realizaron una revisión sistemática de la literatura publicada sobre obesidad y asma solo en adolescentes, que no mostró diferencias entre sexos en la relación de la obesidad y el asma.

No obstante, diferentes estudios y revisiones sistemáticas concluyen que las niñas presentan un mayor riesgo de asma sobretodo tras la pubertad^{8,9,31}. Las diferencias entre ambos sexos pueden estar en relación con los distintos cambios hormonales y en concreto por el efecto de los estrógenos en la mujer³¹. Castro-Rodríguez et al.⁸ describieron que las niñas que desarrollaron sobrepeso entre las edades de 6 y 11 años, eran más propensas a tener nuevos síntomas de asma entre los 11-13 años. En este mismo estudio se observó que el efecto de la obesidad sobre el asma era más intenso entre las mujeres que comenzaron la pubertad antes de los 11 años, en comparación con aquellas con desarrollo puberal más tardío. En 2005 Varraso et al.³² encontraron que el IMC elevado está asociado a mayor gravedad del asma en adultas con menarquia temprana comparado con adultas con menarquia no temprana.

No obstante, estos resultados discrepantes entre los diferentes estudios y metanálisis, se deban a que se utilizaron diferentes rangos etarios y no se tuvo en cuenta el desarrollo puberal quedando diluido el efecto del sexo.

En este estudio, solo se analizaron los adolescentes con 13 y 14 años con el fin de obtener una muestra de pacientes en etapa puberal, sin embargo, no se pudo obtener el estadio puberal, ni la presencia de menarquia temprana. Esta podría ser una de las razones por las que no se encontró asociación entre obesidad, asma y sexo en los adolescentes.

Una de las principales limitaciones de este estudio se encuentra dentro del grupo de adolescentes, ya que se observa una baja prevalencia de sobrepeso y obesidad (fundamentalmente en el grupo de mujeres) que no se correlaciona con las prevalencias publicadas de este grupo etario. Diferentes estudios establecen que los datos autoreferidos, a pesar de presentar una leve infraestimación del IMC, se correlacionan adecuadamente con el IMC siendo una herramienta útil tanto en adolescentes como en niños³³. No obstante, una revisión publicada en 2007 establece entre una cuarta parte y la mitad de los adolescentes con sobrepeso se perdería al utilizar los datos auto-referidos³⁴.

En conclusión, a pesar de la baja prevalencia de síntomas de asma en Navarra comparada con los datos recogidos a nivel mundial, hemos encontrado una asociación clara entre obesidad y síntomas de asma en

el grupo de 6-7 años, siendo más intensa en las niñas obesas.

Las conductas actuales como las dietas hipercalóricas y el descenso de la actividad física en los niños conllevarán a un aumento de las tasas del niño obeso asmático. Es importante que los pediatras conozcan las características particulares del niño obeso asmático y fomenten la pérdida de peso para mejorar el control del asma en estos niños. Asimismo, es importante fomentar que los niños realicen un estilo de vida saludable para prevenir el exceso de peso y su consecuente riesgo de desarrollar enfermedades, entre ellas el asma. No obstante, es fundamental seguir investigando para entender el mecanismo y las manifestaciones del asma en este subgrupo de pacientes, para poder realizar un tratamiento adecuado.

Referencias

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
2. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1257-64.
3. Estudio ALADINO: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2011. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2013.
4. Carvajal-Uruena I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol* 2005;41(12):659-66.
5. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M, et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet* 2013;113(1):77-105.
6. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-9.
7. Jensen ME, Wood LG, Gibson PG. Obesity and childhood asthma - mechanisms and manifestations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(2):186-92.
8. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1344-9.
9. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, Lau S. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy* 2007;37(4):476-84.
10. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14(3):222-31.
11. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes (Lond)* 2006;30(1):6-13.
12. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12(2):93-104.

13. Peroni DG, Pietrobelli A, Boner AL. Asthma and obesity in childhood: on the road ahead. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(4):599-605.
14. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(1):10-6.
15. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64(6):476-83.
16. Gonzalez-Barcala FJ, Pertega S, Perez-Castro T, Sampedro M, Sanchez-Lastres J, San-Jose-Gonzalez MA, et al. Obesity and asthma: an association modified by age. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(3):176-80.
17. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
18. Durá-Travé T, Hualde-Olascoaga J, Garralda-Torres I, Grupo Colaborador de Navarra. Exceso de peso corporal infantil en Navarra y su repercusión en la adolescencia. *Med Clin (Barc)* 2012 Feb 4;138(2):52-6.
19. Marrodan Serrano MD, Mesa Santurino MS, Alba Diaz JA, Ambrosio Soblecherro B, Barrio Caballero PA, Drak Hernandez L, et al. Diagnósis de la obesidad: actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(1):5-14.
20. Larranaga N, Amiano P, Arrizabalaga JJ, Bidaurrezaga J, Gorostiza E. Prevalence of obesity in 4-18-year-old population in the Basque Country, Spain. *Obes Rev* 2007;8(4):281-7.
21. Jensen ME, Collins CE, Gibson PG, Wood LG. The obesity phenotype in children with asthma. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(3):152-9.
22. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedon JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):741-9.
23. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest* 2012;141(4):895-905.
24. Garcia-Marcos L, Arnedo Pena A, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old. *Clin Exp Allergy* 2008;38(7):1174-8.
25. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Asthma* 2010;47(7):822-9.
26. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394(6696):897-901.
27. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA, Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63(8):671-6.
28. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012;106(5):651-60.
29. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43(7):775-84.
30. da Silva PL, de Mello MT, Cheik NC, Sanches PL, Correia FA, de Piano A, et al. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2012;47(1):8-17.
31. Sood A. Sex differences: implications for the obesity-asthma association. *Exerc Sport Sci Rev* 2011;39(1):48-56.
32. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):334-9.
33. Baile JJ, González-Calderón MJ. Precisión del índice de masa corporal, obtenido a partir de datos de peso y altura autoinformados en una muestra infantil española. *Nutr Hosp* 2014;29(4):829-31.
34. Sherry B, Jefferds ME, Grummer-Strawn LM. Accuracy of adolescent self-report of height and weight in assessing overweight status: a literature review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(12):1154-61.



Original / *Obesity*

Factors associated with obesity in Brazilian children enrolled in the School Health Program: a case-control study

Renata Félix Honório, MSc¹ and Maria Claret Costa Monteiro Hadler, PhD.²

¹Municipal Health Secretariat of Goiânia, Goiás, Brasil, Graduate Courses in Nutrition and Health, Faculty of Nutrition, Federal University of Goiás, Goiás, Brasil. ²Faculty of Nutrition, Federal University of Goiás, Goiás, Brasil, Professor of Graduate Courses in Nutrition and Health. Brazil.

Abstract

Case-control studies evaluating the factors associated with childhood obesity are scarce in Brazil. We aimed to analyze the factors associated with obesity in Brazilian schoolchildren enrolled in the School Health Program. A case-control study was conducted on 80 schoolchildren aged 7 to 9 years, 40 of them obese and 40 of normal weight according to the cut-off points established by the World Health Organization (2007). Weight, height and waist circumference were obtained. Socioeconomic, demographic, health, eating behavior and lifestyle data were collected by applying a questionnaire to the person responsible and by determining his/her nutritional status. A binary unconditional logistic regression model (univariate and multivariate) was used for data analysis. The prevalence of obesity was 7.21%. The final model showed that duration of breast-feeding ≥ 6 months of age (OR 5.3; 95% CI: 1.3-22.1), excess weight of the person responsible (OR 7.1; 95% CI: 1.2-40.2), a sedentary level of physical activity (OR 4.1; 95% CI: 1.1-15.5), and fast chewing (OR 7.4; 95% CI: 2.1-26.9) were significantly associated with childhood obesity. The factors associated with obesity in schoolchildren were duration of breast-feeding ≥ 6 months, persons responsible with excess weight, and sedentary children who chew fast. The present study contributes information to be used for the health actions planned by the School Health Program.

(Nutr Hosp. 2014;30:526-534)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7095

Key words: *Obesity. School health services. Chewing. Breastfeeding. Sedentary lifestyle.*

Resumen

FACTORES ASOCIADOS A LA OBESIDAD EN NIÑOS BRASILEÑOS INSCRIPTOS EN EL PROGRAMA DE SALUD EN LA ESCUELA: UN ESTUDIO DE CASO CONTROL

La obesidad infantil es un problema creciente de salud pública mundial. Objetivamos analizar los factores asociados a la obesidad en escolares del Programa Salud en la Escuela. Se realizó un estudio caso control con 80 escolares de 7 a 9 años de edad, entre los cuales 40 obesos y 40 eutróficos de acuerdo con los puntos de corte establecidos por la World Health Organization (2007), en 2011- 2012. Se obtuvo el peso, la altura y la circunferencia de la cintura. Se colectaron datos socioeconómicos, demográficos, de salud, comportamiento alimentar y de estilo de vida con aplicación de un cuestionario al responsable, y su evaluación nutricional. Se usó un modelo de regresión logística binario incondicional para el análisis de los datos. La prevalencia de obesidad fue de 7,21%. El modelo final mostró que el período de lactancia materna ≥ 6 meses de edad (OR 5,3; 95% CI: 1,3 – 22,1), el exceso de peso del responsable (OR 7,1; 95% CI: 1,2- 40,2), nivel de actividad física sedentario (OR 4,1; IC 95%: 1,1-15,5) y masticación rápida (OR 7,4; IC 95%: 2,1-26,9) se asociaron significativamente con la obesidad infantil. Este fue el primer estudio a identificar los factores asociados a la obesidad en niños de 7 a 9 años de edad y el más reciente a demostrar la prevalencia de obesidad entre escolares de una ciudad brasileña. Los factores asociados con la obesidad en escolares fueron el período de lactancia materna ≥ 6 meses, responsables con exceso de peso, y niños sedentarios que mastican rápidamente. Este estudio contribuye con subsidios para las acciones para la salud previstas en el Programa Salud en la Escuela.

(Nutr Hosp. 2014;30:526-534)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7095

Palabras clave: *Obesidad. Servicios de salud escolar. Masticación. Lactancia materna. Estilo de vida sedentario.*

Correspondence: Renata Félix Honório.
Rua Arlindo Bailão n. 87, Vila Caiçara.
CEP: 75400-000 Inhumas – Goiás.
E-mail address: renatafh78@yahoo.com.br

Recibido: 3-XI-2013.
1.ª Revisión: 20-I-2014.
Aceptado: 2-VI-2014.

Abbreviations

ESF: Family Health Strategy.
GO: Goiás – Brazilian State.
FSDNAF: Socioeconomic Demographic Nutritional and Physical Activity Form.
BMI: Body Mass Index.
INMETRO: National Institute of Metrology, Standardization and Industrial Quality.
NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveys.
PAQ-C: Physical Activity Questionnaire for Older Children.
PSE: School Health Program.
OR: Odds Ratio.
SPSS: Statistical Package for Social Sciences.
WHO: World Health Organization.

Introduction

Childhood obesity is an increasing problem worldwide, seen with alarm by public health professionals since children with excess weight tend to become obese adults, a situation representing a strong risk factor for chronic non-communicable diseases¹.

In the United States, the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) estimated an increase in the prevalence of obesity from 6.5% between 1976 and 1980 to 19.6% between 2007 and 2008 in children aged 6 to 11 years². During the next period (2009-2010) the prevalence was 18%³.

Over the last two decades, there has been a three-fold increase in excess weight among Brazilian children⁴. According to the Family Budget Survey (2008/2009), the weight of one in three children aged 5 to 9 years is above the recommendations of the World Health Organization (WHO) and of the Brazilian Ministry of Health⁵. The survey revealed that the prevalence of obesity among Brazilian children in this age range was 14.3%⁵.

The Brazilian Society of Pediatrics (2012) considers the age from seven to nine years to be one of the critical periods for the development of obesity, a worrisome fact due to the association of the condition with metabolic, hepatic, cardiovascular, pulmonary and orthopedic complications and with some types of cancer induced by obesity during adult age⁶.

Obese children may also develop immediate complications such as arterial hypertension⁷ type 1 diabetes⁸, metabolic syndrome⁹, and non-alcoholic hepatic steatosis¹⁰, in addition to psychosocial and behavioral consequences with an impact on the health and quality of life of the child¹¹.

A solution for the reduction of the increased prevalence of childhood obesity would be health promotion and prevention¹². Thus, in order to carry out promoting and preventive actions mediated by public policies in a transdisciplinary and intersectoral manner¹³, it is essential to understand the factors associated with obesity.

The Family Health Strategy (ESF in the Portuguese acronym) is a program of the Brazilian Health Ministry that serves individuals and families in a complete and continuous manner by developing actions aimed at the promotion, protection and recovery of health, with emphasis on the family in its physical and social environment. On this basis, the ESF interacts with the school and is linked to other health services, thus monitoring children who need health care together with the school community and the family¹⁴.

From this perspective, the School Health Program (PSE in the Portuguese acronym) establishes a link between health, school and family, facilitating population access to health promotion and to the prevention of diseases such as childhood obesity, with a consequent improvement of health conditions¹⁴.

Few case-control studies evaluating risk factors for obesity from 7 to 9 years of age are available in Brazil. Some of these factors have already been reported to be associated with obesity among children in other age ranges. Factors not previously included such as rapid mastication and taking meals with one's siblings have also been included.

The objective of the present study was to identify the factors associated with obesity in Brazilian children by comparing the sociodemographic, health and life style profiles and the eating behavior of obese and non-obese children assisted by PSE.

Methods

Study design and procedures

An unpaired case-control study was conducted from November 2011 to May 2012 in Goiânia, the capital city of the State of Goiás (GO), Brazil, with 1,302,001 inhabitants¹⁵ and with a Human Development Index of 0.832¹⁶.

The Municipal Health Secretariat divides Goiânia into seven sanitary districts with 168 Family Health teams. In 2011, 10 of these belonged to the PSE, divided into four districts (Northwest, North, Southeast and East)¹⁷.

According to the 2011 school census, Goiânia had 161 municipal schools and 107 state schools devoted to elementary education, with a total of 49,525 students enrolled in 2011, 86.4% of them belonging to the municipal network¹⁸.

Participants and sample

A cross-sectional study was first carried out to estimate the prevalence of obesity in schoolchildren of both sexes aged 6 to 9 years in 2011, enrolled in eight schools covered by the PSE and located in different regions of Goiânia. Two schools were excluded because they were not frequented by children in the age range under study.

Two other schools were excluded from the case-control study, one of them because it is a school in the rural zone and the other because of a teachers' strike during the study period.

Considering that the number of children enrolled in the PSE schools was 1638, with a 7.8% prevalence¹⁹, a 95% confidence level, an 80% test power, and a 0.78% absolute error, a sample size of 1204 children was obtained. The sampling calculations were performed using the Statcalc feature of the Epi-info 6.04d software.

During the nutritional screening performed between February and October 2011, 378 children were excluded because they were outside the age range under study or had some type of physical or mental deficiency, because they were transferred or because they failed to attend two visits to the school, with a total of 1249 children thus being evaluated. The flow diagram for sample selection and data collection is illustrated in figure 1.

Of the children evaluated, 90 (7.21%) were classified as obese and 966 (77.34%) as being of normal weight. After screening, 351 low-weight ($n=16$, 1.28%), overweight ($n=177$, 14.17%) and normal-weight

children with a $-2 \leq z$ score < -1 ($n=158$, 12.65%) were excluded (figure 1).

The inclusion criterion for the case-control study was children of both sexes aged 7 years to 9 years, 11 months and 29 days, who were obese with a z score $> +2$ or of normal weight with a $-1 \leq z$ score $\leq +1$ who frequented the six urban schools covered by the PSE em 2012. The children were weighted and measured once again in order to confirm the nutritional diagnosis.

The sample size for the case-control study was calculated considering the following parameters: 95% confidence interval, 80% test power, 40% expected frequency of exposure in the control group, and an Odds ratio of 4.0. On this basis, the sample size obtained was 41 cases and 41 controls at a 1:1 proportion.

However, 808 (64.69%) children with body mass index (BMI) for age between $-1 \leq z$ score $\leq +1$ were selected for the control group in order to avoid confounding bias between lower values with low weight.

Of the 90 cases of obesity, 35 did not satisfy the inclusion criteria and 15 were lost (figure 1). Forty of these were interviewed for assignment to the case group.

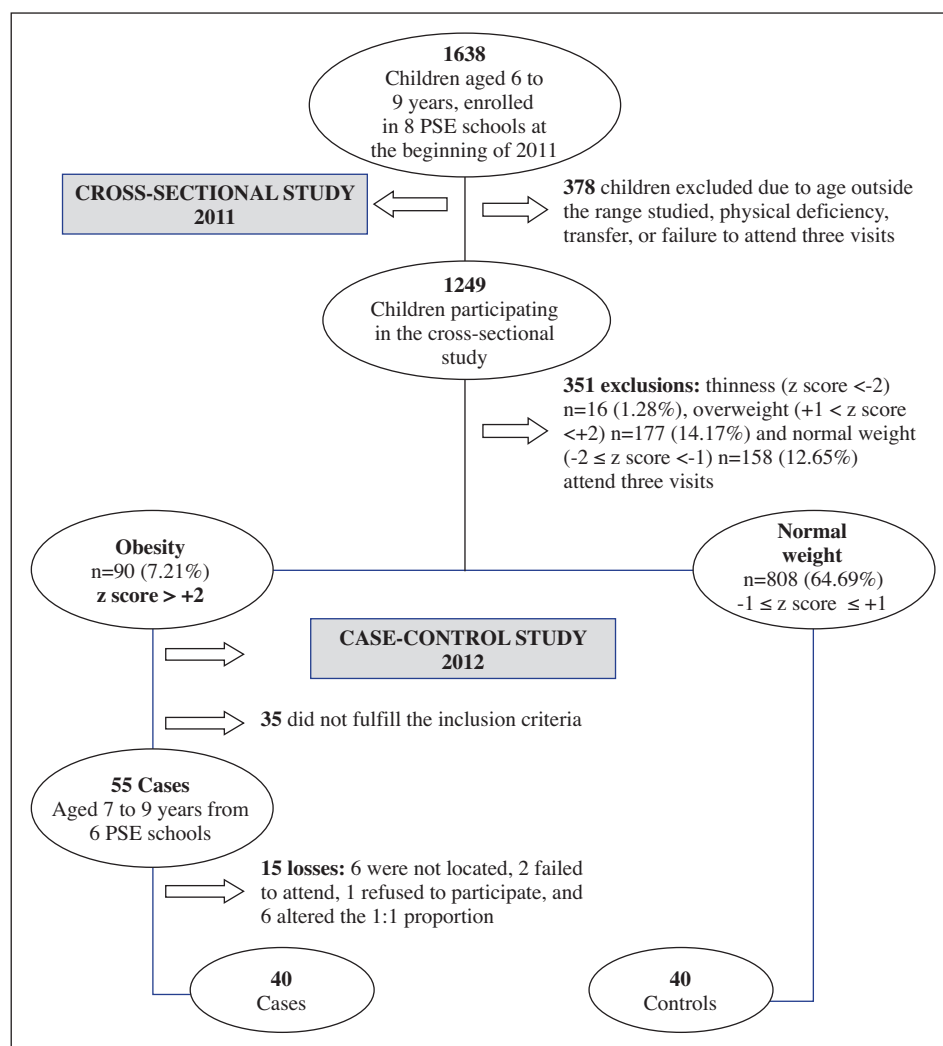


Fig. 1.—Flow diagram of the study and data collection, Goiânia, GO, Brazil, 2012. PSE, Portuguese acronym for School Health Program.

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki. Survey protocols, instruments and the process for obtaining informed consent for this study were approved by Human and Animal Research Ethics (n. 204/2010). Written informed consent term was obtained from all subjects.

Measurements

The children were submitted to anthropometric measurements in the schools by a trained team in order to guarantee a standardized determination of weight (kg) and height (cm) and of the prevalence of obesity based on the BMI (kg/m²), according to the cut-off points established by the World Health Organization²⁰ for sex and age. The results obtained were analyzed by calculating the Technical Error of Measurement²¹, which determines the inter- and intra-observer errors.

Weight (kg) was measured with a portable electronic scale (Kratos®) with a maximum capacity of 150 kg and precision of 50 g, calibrated by National Institute of Metrology, Standardization and Industrial Quality (INMETRO in the Portuguese acronym), with the child standing up with extended arms, wearing light clothing and no shoes. Height (cm) was measured with a Seca® stadiometer fixed to a wall with no baseboard using a retractable tape measure with precision of 0.1 cm, with the head of the child in the Frankfurt plane position, using standard techniques.

The data were analyzed using the WHO AnthroPlus software²². The age for nutritional evaluation was calculated as the difference between the date of data collection and the birth date.

The measurements were obtained in duplicate for each child, with care taken that the difference between evaluations would not exceed 0.5 cm, in order to guarantee precision. If this limit was exceeded, the measurement was repeated and the mean of the closest values was used.

The weight (kg) and height (m) of the persons responsible were also measured and their nutritional status was evaluated using the BMI based on the parameters defined for adults or elderly persons^{23, 24}.

The cases studied corresponded to children classified as obese whose BMI values for age were z score $>+2$. A randomized control classified as being of normal weight (z score ≥ -1 and z score $\leq +1$) was selected for each case considering the same criteria for eligibility as used for the cases, such as sex, closest age, same school, and same classroom.

Socioeconomic-demographic, nutritional and physical activity data

The selected children and the persons responsible for them were invited to come to the school to obtain

information about the study, to give written informed consent and to provide information in response to the survey. When coming to the school was not possible, home visits were scheduled and held.

Data were collected using a Socioeconomic Demographic Nutritional and Physical Activity Form (FSDNAF in the Portuguese acronym) elaborated by the authors and previously tested on 10 schoolchildren in order to detect possible difficulties in filling it out. The FSDNAF was used to obtain socioeconomic and demographic data, information about family structure, health history, nutritional status, eating behavior, and lifestyle of the children.

The information about masticatory function was obtained by asking the adapted question of Ochiai et al (2012): “Does the child eat his meals with rapid mastication? Yes or no”. The aspect investigated for the assessment of mastication was based on a subjective criterion that depended on the perception of the person responsible⁽²⁵⁾.

The FSDNAF includes the Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C), translated into Portuguese, validated for the age range under investigation and adapted in order to exclude physical activities not practiced in Brazil²⁶. This questionnaire evaluates the level of physical activity during the seven days preceding its application to the children in the presence of the persons responsible for them²⁶⁻²⁸.

Statistical analysis

Data were entered in duplicate and validation was performed using the Epi-Info 6.04d software in order to exclude possible typing errors.

The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of the variables ($p \geq 0.05$). The means and standard deviations and the Student t-test were calculated for variables with normal distribution. The median, interquartile intervals and the Mann-Whitney test were calculated when the values did not show normal distribution. The chi-square, chi-square partition and Fisher exact test were applied to the categorical variables. Spearman correlation was calculated in order to determine the correlation between variables at least one of which did not show normal distribution.

A non-conditional binary logistic regression model (univariate and multivariate) based on the enter method, the crude and adjusted OR and the 95% confidence interval were applied to determine the effects of risk factors on the prevalent cases. The level of significance was set at $p < 0.05$ in all analyses.

Block entry was performed in multivariate analysis according to sociodemographic, health, lifestyle and eating behavior data regarding the variables with $p < 0.20$. The variables that reduced the adjustment of the model or did not present significance were removed. The final model contained the variables with

$p < 0.05$ adjusted for sex and age as the continuous variable and whether the child ate his meals with his siblings, which permitted a better adjustment of the model. The Hosmer and Lemeshow test ($p > 0.05$) was used to evaluate the adjustment of the model obtained.

The statistical analyses were carried out with the aid of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows and the STATA 12.0 software.

Results

The prevalence of obesity among the children studied was 7.21%, overweight 14.17%, thinness 1.28% e normal ($-2 \leq z \text{ score} \leq +1$) 77.34%. The socioeconomic, demographic and health characteristics of cases and controls are presented in table I.

There was association between excess weight of the person responsible and obesity of the child ($p < 0.001$)

Table I
Socioeconomic, demographic and health characteristics of the children enrolled in the School Health Program, Goiânia, GO, Brazil, 2012

Variables	Cases n (%)	Controls n (%)	P
Sex			
Male	24 (60.0)	17 (42.5)	0.12*
Female	16 (40.0)	23 (57.5)	
Age (years)			
7 l-- 8	7 (17.5)	7 (17.5)	0.89*
8 l-- 9	15 (37.5)	17 (42.5)	
9 l-- 10	18 (45.0)	16 (40.0)	
Median and percentiles †	8.0 (8.0; 9.0)	8.0 (8.0; 9.0)	
Child's schooling (years)			
Median and percentiles †	3.0 (2.0; 3.0)	3.0 (2.0; 4.0)	0.17†
Schooling of the person responsible (years)			
Up to 5	13 (32.5)	14 (35.0)	0.92‡
5 to 10	19 (47.5)	17 (42.5)	
More than 10	8 (20.0)	9 (22.5)	
Family income (minimum wages) §			
Up to 2	25 (62.5)	23 (57.5)	0.33‡
2 to 4	9 (22.5)	14 (35.0)	
More than 4	6 (15.0)	3 (7.5)	
Prematurity			
No	34 (85.0)	36 (90.0)	0.50*
Yes	6 (15.0)	4 (10.0)	
Birth weight (g)			
Low (2500)	4 (10.0)	3 (7.5)	0.04‡
Adequate ($\geq 2500 < 4000$)	28 (70.0)	36 (90.0)	
High (≥ 4000)	8 (20.0)	1 (2.5)	
Breast-feeding			
Yes	37 (92.5)	37 (92.5)	0.66‡
No	3 (7.5)	3 (7.5)	
Time of breast-feeding (months)			
Less than 6 monthss	7 (18.9)	16 (43.2)	0.02*
≥ 6 months	30 (81.1)	21 (56.8)	
Nutritional status of the person responsible			
Normal weight	3 (7.5)	18 (45.0)	0.001*
Overweight	14 (35.0)	10 (25.0)	
Obesity	23.0 (57.5)	12 (30.0)	
Level of physical activity (PAQ-C)			
Active	12.0 (30.0)	20 (50.0)	0.07*
Sedentary	28.0 (70.0)	20 (50.0)	

* Chi-square.

† Mann-Whitney: Median (25th percentile; 75th percentile).

‡ Fisher exact test.

§ Current minimum wages (2011 and 2012).

(table I). Children breast-fed for 6 months or more had a crude OR of 4.4 for obesity (95% CI:1.5-13.5) (table II).

Bivariate analysis showed that children with a high birth weight (≥ 4.000 g) had a 10.3 times higher risk to become obese than those born with adequate weight (table II). A breast-feeding time ≥ 6 months ($p=0.02$),

overweight ($p=0.004$) or obesity ($p=0.001$) of the person responsible, fast chewing ($p=0.001$) and not taking meals in the presence of siblings ($p=0.009$) were associated with childhood obesity (table II).

There was no correlation between duration of breastfeeding and per capita income ($r=0.045$; $p=0.701$) or schooling of the person responsible ($r=-0.003$

Table II
Sociodemographic, health, lifestyle and eating behavior characteristics of the children enrolled in the School Health Program, Goiânia, GO, Brazil, 2012

Variables	Cases n (%)	Controls n (%)	P	Crude OR 95% CI	P ⁺
Sex					
Male	24 (60.0)	17 (42.5)	0.12*	1.00	
Female	16 (40.0)	23 (57.5)		0.49 (0.2-1.2)	0.12
Age (years)			0.89*		
7 l-- 8	7 (17.5)	7 (17.5)		1.00	0.89
8 l-- 9	15 (37.5)	17 (42.5)		1.12 (0.32-3.9)	0.85
9 l--10	18 (45.0)	16 (40.0)		1.28 (0.48-3.4)	0.62
Birth weight (g)			0.04†		
Adequate ($>2500<4000$)	28 (70.0)	36 (90.0)		1.00	
Low (2500)	4 (10.0)	3 (7.5)		1.71 (0.35-8.29)	0.50
High (>4000)	8 (20.0)	1 (2.5)		10.26 (1.21-86.72)	0.03
Time of breast-feeding (months)			0.02*		
Less than 6 monthss	7 (18.9)	16 (43.2)		1.00	
≥ 6 months	30 (81.1)	21 (56.8)		4.40 (1.5-13.5)	0.02
Nutritional status of the person responsible			0.001*		
Normal weight	3 (7.5)	18 (45.0)		1.00	
Overweight	14 (35.0)	10 (25.0)		8.40 (1.94-36.40)	0.004
Obesity	23.0 (57.5)	12 (30.0)		11.49 (2.81-46.95)	0.001
Level of physical activity (PAQ-C)			0.07 *		
Active	12.0 (30.0)	20 (50.0)		1.00	
Sedentary	28.0 (70.0)	20 (50.0)		2.33 (0.93-5.84)	0.07
Smoking (passive)					
No	33 (82.5)	37 (92.5)	0.18*	1.00	
Yes	7 (17.5)	3 (7.5)		2.62 (0.62-10.94)	0.19
Eats every 3 hours					
Yes	15 (38.5)	22 (55.0)	0.14*	1.00	
No	24 (61.5)	18 (45.0)		1.96 (0.80-4.79)	0.14
Fast chewing					
No	13 (32.5)	29 (72.5)	$<0.0001^*$	1.00	
Yes	27 (67.5)	11 (27.5)		5.48 (2.10-14.30)	0.001
Has a second helping					
No	10 (25.0)	17 (42.5)	0.10*	1.00	
Yes	30 (75.0)	23 (57.5)		2.22 (0.86-5.74)	0.10
Eats his meals with his siblings					
Yes	27 (69.2)	37 (94.9)	0.003*	1.00	
No	12 (30.8)	2 (5.1)		8.22 (1.70-39.80)	0.009
Eats while studying/doing a task					
No	36 (90.0)	39 (97.5)	0.18†	1.00	
Yes	4 (10.0)	1 (2.5)		4.33 (0.46-40.61)	0.199

OR = Odds Ratio.

* Chi-square.

† Fisher exact test.

‡ Bivariate logistic regression

p=0.800). There was a positive correlation between the BMI of the child and the duration of breastfeeding (r=0.413 p< 0.001), i.e., the longer the duration of breastfeeding, the higher the BMI of the child.

Regarding eating behavior, according to the perception of the persons responsible, 67.5% of the obese children chewed fast. Bivariate analysis showed that the chance of being obese was 8.2 times higher among children who did not eat their meals with their siblings. However, multivariate analysis showed that this variable continued to adjust the model although it lost significance (tables II and III).

The final model showed that the duration of breast-feeding ≥ 6 months of age (adjusted OR: 5.3; 95% CI: 1.3-22.1), excess weight of the person responsible (adjusted OR: 7.1; 95% CI: 1.2-40.2), sedentary level of physical activity according to the PAQ-C (adjusted OR: 4.1; 95% CI: 1.1-15.5) and rapid chewing (adjusted OR: 7.4; 95% CI: 2.1-26.9) were significantly associated with the risk of childhood obesity (table III). The Hosmer and Lemeshow test showed a value of p=0.57, which confirmed the adjustment of the selected model.

Discussion

This was the first case-control study to identify the factors associated with obesity in children aged 7 to 9 years in the Center-West region of Brazil and the

second-case control study in Brazil covering the 7-9 year age range. The prevalence of obesity detected was high, in agreement with the prevalence at the national level¹⁹.

This was a case-control study, a useful tool for the analysis of risk factors for the development of obesity, which also represents one of the most efficient types of design in terms of time, money and effort, with no risk of adverse situations for those involved in the investigation²⁹.

The results show evidence of an association between breast-feeding time ≥ 6 months and the development of childhood obesity, demonstrating that prolongation of breast-feeding beyond 6 months does not protect against obesity from 7 to 9 years of age. There was also a positive correlation between duration of breastfeeding and child's BMI in this age range. Other studies also did not observe a significant protective effect of prolonged breast-feeding against childhood obesity^{30,31}.

A progressive increase in the prevalence of breast-feeding has occurred in the United States, but the rates of childhood obesity have also increased over the last few years. These results seem to support the notion that multiple factors are involved in the maintenance of a healthy weight and that breast-feeding should not be considered to be the only preventive measure against childhood obesity²³.

Thus, we may infer that prolonged breast-feeding, although important for other reasons, was unable to

Table III
Risk factors for obesity among children enrolled in the School Health Program, Goiânia, GO, Brazil, 2012.

Variables	Cases n (%)	Controls n (%)	Crude OR* 95% CI	P	Adjusted OR † 95% CI	P
Sex						
Female	16 (40.0)	23 (57.5)	1.0		1.0	
Male	24 (60.0)	17 (42.5)	0.5 (0.2-1.2)	0.12	2.7 (0.8-9.8)	0.12
Time of breast-feeding (months)						
Less than 6 monthss	7 (18.9)	16 (43.2)	1.0		1.0	
≥ 6 months	30 (81.1)	21 (56.8)	4.4 (1.5-13.5)	0.02	5.3 (1.3-22.1)	0.02
Nutritional status of the person responsible						
Normal weight	3 (7.5)	18 (45.0)	1.0		1.0	
Overweight	37 (92.5)	22 (55.0)	10.1 (2.7-38.2)	0.001	7.1 (1.2-40.2)	0.03
Level of physical activity (PAQ-C)						
Active	12.0 (30.0)	20 (50.0)	1.0		1.0	
Sedentary	28.0 (70.0)	20 (50.0)	2.3 (0.9-5.8)	0.07	4.1 (1.1-15.5)	0.04
Fast chewing						
No	13 (32.5)	29 (72.5)	1.0		1.0	
Yes	27 (67.5)	11 (27.5)	5.5 (2.1-14.3)	0.001	7.4 (2.1- 26.9)	0.002
Eats his meals with his siblings						
Yes	27 (69.2)	37 (94.9)	1.00		1.00	
No	12 (30.8)	2 (5.1)	8.2 (1.7-39.8)	0.009	4.6 (0.7- 29.1)	0.10

OR = Odds Ratio. Hosmer and Lemeshow test, p=0.57.

* Bivariate logistic regression.

† Adjusted for sex, age (continuous variable) and for whether he eats with his siblings.

prevent obesity among schoolchildren from a Brazilian city. We emphasize that there was no correlation between duration of breastfeeding and educational or income level of the person responsible. A recent meta-analysis detected a reduction of approximately 10% in the prevalence of overweight/obesity in children exposed to a longer duration of breastfeeding. However, it should be pointed out that confounding biases may have affected the results and that protection is not evident, since in most studies the duration of breastfeeding was longer in families whose persons responsible had higher schooling and income levels³².

We detected a larger number of obese children whose persons responsible had excess weight, in agreement with several studies demonstrating that children with one or both parents with excess weight have a higher risk to develop obesity^{33,34}.

The level of physical activity was lower among obese children compared to children of normal weight evaluated by the PAQ-C. This finding is important because it shows that the PAQ-C can be used in this age range for the identification of sedentarism. However, a limitation of the PAQ-C is that it does not discriminate the intensity, frequency and duration of the activities and does not estimate the calorie expenditure during the period studied²⁷.

Despite the difficulty in applying the PAQ-C, especially to younger children, the senior investigator herself filled out the questionnaire in the presence of the person responsible. These data agree with those reported by Alves et al. (2009), who observed a larger number of sedentary children among overweight and obese subjects²⁷.

The current study indicates the presence of a significant relationship between obesity among schoolchildren and fast chewing, corroborating another study in which normal-weight children showed a better masticatory performance than obese children³⁵. Other findings suggest that careful mastication may be a factor to be explored in the efforts to prevent childhood obesity²⁵.

Strengths and limitations

This is one of the few studies that have evaluated the association of fast chewing with childhood obesity. In Brazil, this is the first case-control study to detect that fast chewing is a risk factor for obesity in multivariable analysis.

Because this was a retrospective study, the memory bias of the person responsible and of the child represents one of its limitations. However, the present study points out prolonged breast-feeding as a risk factor for childhood obesity, demonstrating the importance of not considering breast-feeding simply as a preventive factor. Other aspects are involved, such as environmental factors represented by excess weight of the persons responsible, greater sedentarism of obese children, and fast chewing.

To our knowledge this study is the first case control in Brazil that shows that PAC-C can be used in obese children aged 7 years to 9 years for the identification of sedentarism.

Conclusion

We conclude that the risk factors for obesity among schoolchildren enrolled in the School Health Program were duration of breast-feeding of more than 6 months, persons responsible with excess weight, sedentary children, and children that chew fast. Further investigations of the relationship between duration of breast-feeding and obesity are needed, regardless of income or schooling level.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Municipal Education Secretariat of Goiânia and to the State Education Secretariat of Goiás for support. They also wish to thank Prof. Dr. Alexandre S. G. Coelho for contributing to data analysis, the Nutrition students Mariana Diniz das Neves, Gabriela Benevides Soares, Marília Cândido Fideles, and Marília Araújo Silva and the nutritionist Juliana Barbosa de Sousa for their contribution to data collection, as well as all the participants in the study. R. F. H. and M. C. C. M. H. contributed to study design and writing of the manuscript. R. F. H. supervised data collection, analyzed and interpreted the data. This study was supervised and performed statistical analysis by M. C. C. M. H. All authors were responsible for reviews and approval of the manuscript. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not for profit sectors. The authors declare there is no conflict of interest.

References

1. Wijga AH, Scholtens S, Bemelmans WJE, Jongste JC, Kerkhof M, Schipper M, et al. Comorbidities of obesity in school children: a cross-sectional study in the PIAMA birth cohort. *BMC Public Health* 2010;10(184):1-10. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/184>
2. Ogden CL, Carroll MD, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high Body Mass Index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA* 2010;303(3):242-9.
3. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5):483-90.
4. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):971-7.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil: pesquisa de orçamentos familiares 2008 - 2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. 130p.
6. Sociedade Brasileira de Pediatria. Obesidade na infância e adolescência: manual de orientação. 2nd ed. São Paulo: Departamento Científico de Nutrologia; 2012. 142 p.

7. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1-8. DOI 10.1007/s00467-012-2344-0
8. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2011;28(1):10-8.
9. Xu H, Li Y, Liu A, Zhang Q, Hu X, Fang H et al. Prevalence of the metabolic syndrome among children from six cities of China. *BMC Public Health* 2012;12(13):1-8.
10. Fu J, Shi H, Liu L, Jiang P, Liang L, Wang C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World J Gastroenterol* 2011;17(6): 735-42.
11. Kim B, Park MJ The Influence of weight and height status on psychological problems of elementary schoolchildren through child behavior checklist analysis. *Yonsei Med J* 2009; 50(3):340-344.
12. Lobstein T, Liao L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. IASO International Obesity Task Force. 2004; Suppl 1:4-104.
13. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: individual-, family-, school-, and community-based interventions for pediatric overweight. *JADA* 2006;106(6): 925-45.
14. Brasil, Ministério da Saúde. Saúde na escola. Cadernos de Educação Básica 2009. Available from: <http://www.saude.gov.br/bvs>
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades: censo demográfico 2010. Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>
16. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento Ranking do IDH (Índice do Desenvolvimento Humano) dos municípios do Brasil, 2003. Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil 2003 (Censo 2000) 2012. Available from: <http://www.pnud.org.br>
17. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DATASUS. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde 2011. Available from: <http://cnes.datasus.gov.br/>
18. Brasil, Ministério da Educação. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais – INEP. Censo escolar da educação básica 2011. Available from: <http://portal.inep.gov.br/basica-censo-escolar-matricula>
19. Pelegrini A, Silva DAS, Petroski EL, Gaya ACA. Sobre peso e obesidade em escolares brasileiros de sete a nove anos: dados do projeto Esporte Brasil. *Rev Paul Pediatr* 2010;28(3):290-95.
20. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/9/07-043497.pdf>
21. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Oficina Sanit Panam* 1974;76(5):375-81.
22. World Health Organization. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO; 2009. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en>
23. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994;21(1):55-67.
24. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO 2000. Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf
25. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Morimoto A, Shimada N, Ohtsu T, et al. Eating behavior and childhood overweight among population-based elementary schoolchildren in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(4):1398-410.
27. Silva RC, Malina RM. Nível de atividade física em adolescentes do município de Niterói, Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica* 2000;16(2):1091-7.
27. Alves JGB, Siqueira PP, Figueiroa JN. Excesso de peso e inatividade física em crianças moradoras de favelas na região metropolitana do Recife, PE. *J Pediatr* 2009;85(1):67-71.
28. Crocker PR, Bailey DA, Faulkner, RA, Kowalski KC, Mcgrath R. Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(10):1344-9.
29. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002; 359 (9304): 431-4.
30. Beyerlein A, Von Kries R. Breastfeeding and body composition in children: will there ever be conclusive empirical evidence for a protective effect against overweight? *Am J Clin Nutr* 2011;94(suppl):1772S-5S.
31. Brion MA, Lawlor DA, Matijasevich A, Horta B, Anselmi L, Araújo CL, et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):670-80.
32. Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: *World Health Organization* (WHO); 2013. p.13-27.
33. Xu L, Dubois L, Burnier D, Girard M, Prud'Homme D. Parental overweight/obesity, social factors, and child overweight/obesity at 7 years of age. *Pediatr Int* 2011;53(6):826-31.
34. Zurriaga O, Pérez-Panadé SJ, Izquierdo JQ, Costa MG, Anes Y, Quiñones C. et al. Factors associated with childhood obesity in Spain. The OBICE study: a case-control study based on sentinel networks. *Public Health Nutr* 2011;14(6):1105-13.
35. Tureli MCM, Barbosa ST, Gavião MB. Associations of masticatory performance with body and dental variables in children. *Pediatr Dent* 2010;32(4):283-8.



Original / *Pediatría*

Factores asociados al consumo de calcio en adolescentes mexicanas embarazadas

¹ Elizabeth Guzmán-Mercado, ¹ Edgar M. Vásquez-Garibay, ¹ Rogelio Troyo-Sanromán, ² Mercedes González-Hita, ³ Hiliana Romo-Huerta y ¹ Enrique Romero-Velarde

¹Instituto de Nutrición Humana. ²Departamento de Biología Molecular y Genómica, Universidad de Guadalajara. ³Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

Resumen

Objetivo: Explorar los hábitos de alimentación y los factores socioeconómicos y demográficos que se asocian al consumo de calcio en adolescentes embarazadas

Métodos: En un estudio transversal analítico se incluyeron 321 participantes de 13 a 19 años de edad que acudieron a la consulta externa de la división de Gineco-obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Todas eran sanas, en cualquier trimestre del embarazo y pertenecían a los estratos socioeconómicos bajo y medio-bajo. Se realizaron encuestas dietéticas de frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de 24 horas para identificar la ingestión de calcio. Se incluyeron datos socio-demográficos, económicos y hábitos de alimentación. Se utilizó la prueba de ji cuadrada, razón de momios y un modelo de regresión logística para identificar el significado epidemiológico de las variables asociadas con el consumo de calcio.

Resultados: La ingestión de calcio en 61% de las adolescentes cubrió menos de 80% de la ingestión diaria recomendada. La ocupación de la adolescente en labores domésticas [OR 2.66 (1.28-5.53)], el bajo consumo de leche [OR 2.54 (1.37-4.0)] y derivados [OR 2.75 (1.09-7.0)], el exceso en el consumo de refresco de cola [OR 1.84 (1.04-3.28)] y la baja escolaridad de la madre [OR 1.83 (1.15-2.90)] fueron los factores con mayor significado epidemiológico en el consumo inadecuado de calcio.

Conclusión: La ingestión de calcio es deficiente en la mayoría de las adolescentes embarazadas y existen factores de riesgo que deben ser identificados y atendidos. Asimismo, por sus condiciones de riesgo, es necesario evaluar el estado nutricional de calcio con métodos más precisos y específicos.

(Nutr Hosp. 2014;30:535-539)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7402

Palabras clave: *Ingestión. Calcio. Embarazo. Adolescentes.*

Correspondencia: Edgar M. Vásquez Garibay, MD, DSc.
Instituto de Nutrición Humana.
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.
Salvador Quevedo y Zubieta # 350, Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco México.
Email: vasquez.garibay@gmail.com

Recibido: 4-III-2014.
1.ª Revisión: 14-V-2014.
Aceptado: 2-VI-2014.

Abstract

ASSOCIATED FACTORS TO THE CALCIUM INTAKE IN MEXICAN PREGNANT ADOLESCENTS

Objective: To explore food habits, demographic and socioeconomic factors associated to calcium intake of pregnant adolescents.

Methods: In a cross sectional study 321 participants of 13 to 19 years old attending to the division of gynecology-obstetrics of the Civil Hospital of Guadalajara were included. All participants were healthy, in any moment of pregnancy and belonging to the low and middle-low socioeconomic status. The calcium intake was obtained through a food frequency questionnaire and a 24-hour dietary recall. Demographic and socioeconomic data were also included. A chi square test, an odds ratio (95% CI) and a regression logistic model for the identification of the epidemiologic meaning of the associated variables to the calcium intake were obtained.

Results: Sixty one percent of adolescents consumed less than 80% of the daily recommended intake of calcium. The domestic labor occupation of adolescents [OR 2.66 (1.28-5.53)], low milk [OR 2.54 (1.37-4.0)] and dairy intake [OR 2.75 (1.09-7.0)], excess of carbonated beverages consumption [OR 1.84 (1.04-3.28)] and low literacy of mothers [OR 1.83 (1.15-2.90)] were the most epidemiological meaning factors associated to deficient calcium intake.

Conclusion: The results suggest that the calcium intake was deficient in the majority of pregnant adolescents and that there are some risk factors that must be identified and attended. Likewise, it is necessary to evaluate the nutritional status of calcium in this especial group with more precise and specific methods.

(Nutr Hosp. 2014;30:535-539)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7402

Key words: *Calcium. Intake. Pregnancy. Adolescents.*

Introducción

La OMS ha definido la adolescencia como la etapa que transcurre entre los 10-19 años¹. Es un periodo vulnerable desde el punto de vista nutricional debido al crecimiento rápido, la maduración esquelética y los cambios psicosociales que suceden en esta etapa. Cuando una adolescente se embaraza durante los primeros años de la edad ginecológica (cerca a la menarca) es biológicamente más vulnerable y susceptible a múltiples problemas de índole médico y/o social, los cuales ponen en riesgo su salud y la de su producto^{2,3}. En estas condiciones, es fundamental que la adolescente embarazada logre una buena nutrición que asegure su propio crecimiento, aún en evolución, y simultáneamente, que mantenga un aporte adecuado de nutrientes que favorezca el óptimo desarrollo fetal⁴.

El Calcio es un nutriente de particular importancia en esta circunstancia biológica. La absorción de calcio materno aumenta desde el inicio del segundo trimestre con el fin de satisfacer las propias demandas de la adolescente, las de su producto y para almacenar la cantidad que será necesaria durante la lactancia⁵. Estudios previos en México, han mostrado que la ingestión de calcio en las adolescentes embarazadas es deficiente, menor a 80% de la Ingestión diaria recomendada^{2,6,7}. Estos hallazgos son importantes porque se ha observado, que la suplementación de calcio durante el embarazo disminuye el riesgo de pre-eclampsia, hipertensión gestacional y parto pre-término⁸. Incluso, una ingestión adecuada de calcio en esta etapa, podría reducir la resorción ósea y la movilización mineral ósea durante la lactancia^{9,10}.

Las fuentes básicas de calcio en la dieta son la leche y sus derivados; otras fuentes son las verduras de hojas verdes, brócoli, bacalao, sardinas, mariscos y salmón¹¹. En México, una fuente habitual de calcio es la tortilla⁹. El contenido de este nutriente inorgánico en el maíz nixtamalizado aumenta de manera significativa y es altamente biodisponible¹². Por otra parte, un inhibidor de la absorción de calcio es el ácido oxálico; este compuesto se encuentra en altas concentraciones en espinacas, acelgas, almendras y taninos (té). Otros inhibidores de la absorción de calcio son el ácido fítico, presente en el salvado, los cereales sin refinar y en las leguminosas^{11,13}. También se ha observado que aniones como sulfato, cloruro, quelantes, exceso de proteína o sodio incrementan la pérdida de calcio en la orina¹⁴.

Por ello, considerando la importancia de este nutriente en el crecimiento físico, tanto de la adolescente como del producto en gestación, el propósito del presente estudio fue explorar los hábitos de alimentación y los factores socioeconómicos y demográficos que se asocian al consumo de calcio en adolescentes embarazadas.

Material y métodos

En un estudio transversal analítico, se incluyeron 321 adolescentes embarazadas de 13 a 19 años de edad

que acudieron a la consulta externa de la división de Gineco-obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” de julio a septiembre del 2012. Todas eran sanas, en cualquier trimestre del embarazo y pertenecían a los estratos socio – económicos bajo y medio-bajo. El cálculo de la muestra se basó en una prevalencia de 25% de déficit en la ingestión de calcio obtenido de un estudio realizado en 2008² en adolescentes embarazadas que acudieron al mismo Hospital; se consideró un error alfa de 0.05 y error beta de 20%. El muestreo fue propositivo, no aleatorio, centrado en sitios de concentración de sujetos de estudio, con inclusión continua. El promedio y análisis de la ingestión de calcio se obtuvo solo mediante una encuesta dietética de recordatorio de 24 horas (EDR -24h) con el uso del programa Nutrical VO (NutriKcal® VO para el Consultorio, ©Copyright 2011 Consinfo, S.C.). Las fuentes de calcio provenientes de los alimentos se obtuvieron mediante una encuesta dietética de frecuencia de consumo de alimentos (EDFCA). La Ingestión Diaria Recomendada de calcio se estimó en 1300 mg/d, que cubre las necesidades de embarazo y adolescencia⁷. Además, como variables independientes se incluyeron datos socio-demográficos, económicos y hábitos de alimentación.

Análisis estadístico

Se estimaron estadísticas descriptivas como proporciones, porcentajes y medidas de tendencia central. Cuando fue pertinente, se identificó la asociación de variables con prueba de ji cuadrada en variables cualitativas y se estimó la razón de momios (intervalo de confianza de 95%) para identificar su significado epidemiológico. Se realizaron modelos de regresión logística con las variables que mostraron una asociación significativa con la ingestión de calcio. Los datos se capturaron y analizaron con el programa estadístico SPSS versión 18.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la adolescente embarazada o de su representante legalmente autorizado. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” con registro en Secretaría de Salud (1214/12).

Resultados

El promedio de ingestión de energía fue 1933 kcal/día y la distribución energética entre macro nutrientes fue 56.6% de hidratos de carbono, 12.6% de proteínas y 27.5% de grasas. La ingestión de calcio en 61% de las adolescentes estudiadas cubrió menos de

Tabla I
Porcentajes de adecuación de la ingestión de calcio en adolescentes embarazadas

<i>Consumo de calcio</i>	<i>Adecuación de la ingestión de calcio¹</i>				<i>Total</i>
	<i>< 60% (< 780 mg/d)</i>	<i>60% -79.9% (780 - 1039.9 mg/d)</i>	<i>80% - 120% (1040-1560 mg/d)</i>	<i>>120% (> 1560mg/d)</i>	
<i>N</i>	125	71	80	45	321
<i>%</i>	38.9	22.1	24.9	14.0	100

¹De acuerdo a la Ingestión Diaria Recomendada de FAO/OMS (1300 mg/d).

80% de la ingestión diaria recomendada de calcio⁷, tabla I.

La edad promedio fue 17 años con límites entre 13 y 19 años de edad. La mayoría de las adolescentes (59%) vivían en unión libre y 30% eran madres solteras o vivían en el hogar de su propia familia. Las adolescentes que se dedicaban al hogar tuvieron 2.4 veces mayor probabilidad de ingestión baja de calcio; 1.7 veces mayor riesgo cuando tenían secundaria incompleta y 1.8 veces mayor riesgo cuando la madre también tenía secundaria incompleta. Eran empleados 19% de los padres y 41% de las parejas de las adolescentes. El promedio de la cantidad mensual destinada a alimentación fue 1.9 salarios mínimos al día, cantidad que representó más de 50% del promedio del ingreso familiar mensual. Esto significa que cada miembro de la familia destinaba 0.5 salarios mínimos ($\approx$ 30.00 pesos mexicanos o 2.3 dólares americanos) al día para su alimentación.

El bajo consumo de leche (< 2 veces/día) mostró una asociación significativa con baja ingestión de calcio [OR=2.54 (1.56-4.14) $P<0.001$]. Otros alimentos considerados buena fuente de calcio como los quesos, fueron consumidos por la mayoría de las adolescentes embarazadas (55%) máximo una vez por semana o en algunos casos nunca; además, solo 19.9% consumieron yogurt una a tres veces por día. En 31.2% de los casos, las adolescentes consumieron refresco de cola de una a tres veces al día y más de 90% de las participantes consumieron tortillas de una a tres veces al día. De acuerdo a algunos hábitos de alimentación 16.5% refirieron no tener gusto por la leche y se observó que la probabilidad de ingestión baja de calcio fue más frecuente en quienes tenían esta característica [OR= 2.18 (1.11-4.27) $P=0.021$]. En 15.6%, las participantes refirieron que habían presentado signos y/o síntomas de intolerancia a la lactosa. Se les preguntó si conocían fuentes de calcio en los alimentos y 74.5% manifestaron desconocer qué alimentos contienen calcio. Es importante mencionar que un porcentaje mínimo de las adolescentes (6%), recibió recomendaciones sobre una alimentación adecuada durante su embarazo por su médico tratante y muy pocas tuvieron acceso a una asesoría de un Nutriólogo. Sin embargo, 81.6% de las madres de las adolescentes o algún otro familiar, influían en sus hábitos de alimentación y en los tipos de

alimentos que debían consumir. Se observó que 64.2% modificó su alimentación durante el embarazo. También se observó que 50% de las adolescentes no recibieron un suplemento con calcio o multi-vitamínicos con calcio y la probabilidad de ingestión baja de calcio en este grupo fue tres veces mayor [OR= 3.3 (2.1-5.21) $P<0.001$]. La mayoría de las adolescentes, realizaban diariamente los tiempos del desayuno y el almuerzo o comida; mientras que 30% de las participantes refirieron no realizar la cena y las dos colaciones intermedias sugeridas. La mayoría de las adolescentes consumieron sus alimentos en cada tiempo de comida acompañadas de un familiar y en más de 90% de los casos, realizaban sus tiempos de comida en el hogar.

Con las variables que mostraron una asociación significativa con el porcentaje de adecuación de la ingestión de calcio, considerando si la ingestión de calcio era adecuada ($\geq 80\%$) o inadecuada ($< 80\%$), se elaboró un modelo de regresión logística. Se observó que la ocupación de la adolescente, el consumo de leche, el consumo de quesos, el consumo refresco de cola, el consumo de fibra y la escolaridad de la madre de la adolescente mostraron ser los factores con mayor significado epidemiológico en el consumo inadecuado de calcio, tabla II.

Discusión

El estudio demostró que en su mayoría (88%), las adolescentes se dedicaban al hogar, probablemente por tener menos oportunidades de trabajo o educación acentuando el grado de dependencia en sus padres o eventualmente en su pareja, quien con frecuencia, tenía una edad similar y se encontraba sin un trabajo remunerado. La mayoría de las adolescentes embarazadas (60%) vivían en unión libre y una de cada diez adolescentes y su pareja vivían en las casas de sus respectivos padres. La madre de la adolescente era una persona de baja educación que seguramente influyó en una falta de orientación alimentaria de la adolescente embarazada y en consecuencia, en la persistencia de hábitos alimentarios que condujeron a un riesgo de inadecuación en la ingestión de calcio. Asimismo, los hallazgos plantean un problema de salud pública si consideramos que los embarazos en adolescentes es-

Tabla II
Regresión logística de factores asociados al porcentaje de adecuación de consumo de calcio

Variable	< 80%	≥ 80%	OR Crudo	OR Ajustado	IC (95%)	P
	%	%				
Ocupación de la adolescente¹	64	36	2.40	2.66	1.28 – 5.53	0.009
Consumo de leche²	68	32	2.54	2.33	1.37 – 4.00	0.002
Consumo de fibra³	63	37	6.32	7.50	1.96 – 28.65	0.003
Consumo de quesos⁴	62	38	1.95	2.75	1.09 – 7.00	0.033
Consumo refresco de cola⁵	68	32	1.54	1.84	1.04 – 3.28	0.038
Escolaridad de la madre⁶	68	32	1.83	1.64	0.99 – 2.71	0.056

¹Hogar vs otros; ²< dos veces/día vs ≥ dos veces/día; ³≤ 38 g/d vs > 38 g/d; ⁴< cinco veces/semana vs ≥ cinco veces/semana; ⁵≥ una vez/día vs < una vez/día. ⁶< secundaria completa vs ≥ secundaria completa.

tán ocurriendo a una edad cada vez más temprana en México. En el Hospital Civil de Guadalajara (hospital público) del total de partos atendidos en un año, alrededor de 3600 (25%) son de adolescentes (Datos de archivo). Algunas de las participantes tenían 13 años cuando fueron entrevistadas. Estos hallazgos confirman la vulnerabilidad social y económica a la que se exponen las adolescentes y sus futuros hijos y sufren desventajas en las condiciones de vivienda inadecuadas, bajo nivel socioeconómico y hacinamiento^{2,15}.

Por otra parte, se ha observado que una ingestión adecuada de calcio en la gestación, reduce la resorción y la movilización mineral ósea durante la lactancia^{9,10}. En el presente estudio la ingestión de calcio solo cubrió 67% de la Ingestión Diaria Recomendada⁷. Por tanto, las adolescentes embarazadas se encontraban en una situación crítica de insuficiencia en la ingestión de calcio si consideramos que menos del 50% consumían cuando menos un vaso de leche al día, yogurt una vez al día o derivados de la leche (quesos) máximo una vez por semana. Una parte fundamental en su dieta fue el consumo regular y frecuente de tortillas como un elemento central de su alimentación. Se ha señalado que el contenido de calcio en el maíz nixtamalizado aumenta de manera significativa y es altamente bio-disponible¹².

Otro aspecto importante fue que una de cada dos adolescentes embarazadas consumía alguna bebida carbonatada y café. Se ha descrito que la ingestión excesiva de fósforo, mineral presente en los refrescos de cola, altera el metabolismo del calcio, afecta su absorción y aumenta su excreción urinaria, incrementando de manera significativa el riesgo de deficiencia de este nutriente¹⁶. Además, al parecer existe una fuerte asociación entre el consumo de refrescos de cola y baja densidad mineral ósea en las mujeres¹⁷. En un estudio reciente realizado en mujeres en edad reproductiva se observó un consumo elevado de bebidas carbonatadas en sustitución de la ingestión de lácteos; además, el consumo de estas bebidas, se asoció significativamente con riesgo de osteopenia y osteoporosis¹⁸.

Como en estudios previos², se observaron hábitos de alimentación inadecuados en las adolescentes embarazadas y con un riesgo potencial de ingestión deficitaria en varias vitaminas y nutrientes inorgánicos comprometiendo el crecimiento de la madre y su producto. Por ejemplo, desorden en los tiempos de comida, carencia en el consumo de colaciones intermedias y de la cena, y largos periodos de ayuno. Además, solo 6% de las adolescentes recibieron orientación sobre alimentación durante el embarazo por el médico tratante y muy pocas habrían recibido asesoría por un nutriólogo. En la mayoría de los casos, las madres y otros familiares influyeron decididamente en los hábitos de alimentación de las adolescentes embarazadas. Cabe señalar que el uso de suplementos con calcio recomendados por el médico solo ocurrió en 50% de los casos; a pesar de que se ha observado, que el consumo de suplementos de calcio en la gestación disminuye el riesgo de pre-eclampsia, hipertensión gestacional y parto pre-término⁸.

Un aporte principal del presente estudio es que recoge los hábitos de alimentación con deficiencia importante en la ingestión de calcio en un sitio de concentración de adolescentes embarazadas de la segunda ciudad más grande del país e identifica los factores que inciden directamente en el riesgo de que ocurra tal deficiencia. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones debido a que acoge a toda la población que acude a una institución pública para población de recursos medios bajos y bajos que en general, es donde ocurren más embarazos en adolescentes, por tanto los datos solo podrían ser extrapolados a poblaciones con características similares. Otra limitación es que el porcentaje de adecuación en la ingestión de calcio se basó en una sola encuesta por recordatorio de 24 horas.

Conclusión

El presente estudio mostró que la ocupación de la adolescente en el hogar, la baja escolaridad de la madre, el bajo consumo de leche y sus derivados y el ex-

ceso en el consumo de refrescos de cola representan un riesgo de inadecuación en la ingestión de calcio en adolescentes embarazadas. Estos hallazgos confirman la necesidad de profundizar en la valoración del estado nutricional de calcio de esta población vulnerable a la deficiencia de este nutrimento con métodos más precisos y específicos del contenido mineral óseo con el propósito de prevenir problemas en el corto y en el largo plazo.

Además, los hallazgos demuestran la necesidad de dar una buena orientación alimentaria a la adolescente durante el embarazo que favorezca el consumo de alimentos con alto contenido de calcio y la suplementación con este nutrimento que proteja a la futura madre-hijo, dado que ambos se encuentran en una fase de crecimiento acelerado.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

- González-Garza C, Rojas-Martínez R, Hernández-Serrato MI, Olaiz-Fernández G. Perfil del comportamiento sexual en adolescentes mexicanos de 12 a 19 años de edad. Resultados de la ENSA 2000. *Salud Pública Mex* 2005; 47: 209-218.
- Herrera-Suarez CC, Vázquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Romo-Huerta H, García de Alba García Javier E, Troyo-Sanroman R. Hábitos de alimentación y factores culturales en adolescentes embarazadas. *Arch Latin Nut* 2008; 58: 19-26.
- Panduro BJG, Jiménez CPM, Pérez MJJ, Panduro MEG, Peraza MD, Quezada FNA. Embarazo en adolescentes y sus repercusiones materno perinatales. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80: 694-704.
- Pérez-López F, Chedraui P, Kravitz AS, Salazar-Pousada D, Hidalgo L. Present problems and controversies concerning pregnant adolescents. *Open Access Journal of Contraception* 2011; 2: 85-94.
- Glirean M, Plantalech Luisa. Osteoporosis en embarazo y Lactancia. *MEDICINA* (Buenos Aires). 2000; 60: 973-981.
- Loaez T. Factores asociados a la variabilidad de la presión arterial en adolescentes durante 36ª a 41ª semanas de gestación, atendidas en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Tesis de grado de Maestría en Nutrición Humana, Orientación Materno-Infantil, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, 2011.
- Food and Agriculture Organization. Human and vitamin requirements. Bangkok, Thailand: World Health Organization, Rome, 2001.
- Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011, 11(Suppl 3): S18-S30.
- Avendaño-Badillo D, Hernández-Ávila M, Hernández-Cadena L, Rueda-Hernández G, Solano-González M, Ibarra LG, et al. High dietary calcium intake decreases bone mobilization during pregnancy in humans. *Salud Pública Mex* 2009; 51 (Suppl 1): S100-S107.
- Jarjou LMA, Laskey MA, Sawo Y, Goldberg GR, Cole TJ, Prentice A. Effect of calcium supplementation in pregnancy on maternal bone outcomes in women with a low calcium intake. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 450-457.
- Torres AR, Calvo AFM. Enfermedad hipertensiva del embarazo y el calcio. *Rev Cub Obstet Ginecol* 2011; 37: 551-561.
- Paredes LO, Guevara LF, Bello PLA. La nixtamalización y el valor nutritivo del maíz. *Ciencias*. 2009. 92 – 93: 60.70.
- Yang J, Punshon T, Guerinot ML, Hirschi KD. Plant Calcium Content: Ready to Remodel. *Nutrients* 2012; 4: 1120-1136.
- Guéguen L, MsScAgr, Pointillart A. The Bioavailability of Dietary Calcium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 119S-136S.
- Carreón-Vásquez J, Mendoza-Sánchez H, Pérez-Hernández C, Gil-Alfaro I, Soler-Huerta E, González-Solís R. Factores socioeconómicos asociados al embarazo en adolescentes. *Arch Med Fam* 2004, 6: 70-73.
- Gutiérrez-Ruvalcaba CL, Vázquez-Garibay E, Romero Velarde E, Troyo-Sanromán R, Cabrera-Pivaral C, Ramírez MO. Consumo de refrescos y riesgo de obesidad en adolescentes de Guadalajara, México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 522-528.
- Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Los refrescos de cola, pero no otras bebidas carbonatadas, se relacionan con baja densidad mineral ósea en mujeres ancianas: estudio de osteoporosis Framingham. *Revista del climate-rio* 2007; 10(56) 50-59.
- Sámano R, Rodríguez VAL, Godínez MEY, Rivera B, Medina FM, Sánchez B, Martínez RH, Ramírez C. Asociación del consumo de bebidas carbonatadas y descalcificación en mujeres en edad reproductiva y no reproductiva de la Ciudad de México. *Nutr Hosp* 2013; 28(5): 1750-1756.



Original / *Pediatría*

Defensas antioxidantes en leche materna en relación al número de gestas y a la edad de las madres

Patricia Carolina Castillo-Castañeda¹, Ramón Gaxiola-Robles^{1,2*}, Lía Celina Méndez- Rodríguez¹ y Tania Zenteno-Savín¹

¹Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. Instituto Politécnico Nacional 195, Playa Palo de Santa Rita Sur, La Paz, Baja California Sur, C.P. 23096. México. ²Hospital General de Zona No.1. Instituto Mexicano del Seguro Social. 5 de febrero y Héroes de la Independencia, Centro, La Paz Baja California Sur, C.P. 23000. México.

Resumen

Introducción: La leche materna es una combinación específica de nutrientes y factores inmunológicos; sin embargo, sus componentes pueden estar expuestos a procesos de oxidación, mismos que pueden ser contrarrestados por moléculas antioxidantes como vitaminas y enzimas, entre otros. Tanto las defensas antioxidantes como el daño oxidativo pueden ser afectados por la edad, número de gestas y otros factores.

Objetivo: Comparar el contenido de antioxidantes e indicadores de daño oxidativo en leche materna de acuerdo a la edad de las mujeres y el número de gestas.

Metodología: Se midió la actividad de las principales enzimas antioxidantes, la concentración de glutatión, el daño oxidativo a lípidos (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, TBARS) y daño a proteínas (carbonilos proteicos) en leche materna utilizando técnicas espectrofotométricas. Se agruparon los datos de acuerdo al número de gestas (1, 2 y 3 o más) y se correlacionó con la edad de las madres.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas en los niveles de TBARS ($p = 0.04$) y la actividad de glutatión S-transferasa (GST, $p < 0.01$) entre los grupos de acuerdo al número de gestas. Así mismo, se encontraron correlaciones lineales entre la edad, el daño oxidativo a lípidos y la actividad de GST.

Conclusión: La edad y el número de gestas al parecer incrementan la oxidación de los lípidos presentes en leche materna debido al aumento en el metabolismo y la producción de especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, los niveles de TBARS se mantienen relativamente bajos posiblemente debido a las defensas antioxidantes, particularmente GST, de la madre.

(Nutr Hosp. 2014;30:540-547)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7623

Palabras clave: *Leche materna. Edad. Número de gestas. Estrés oxidativo. Enzimas antioxidantes.*

Correspondencia: Ramón Gaxiola Robles PhD.
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.
Programa de Planeación Ambiental y Conservación.
Instituto Politécnico Nacional 195, Playa Palo de Santa Rita Sur.
Código Postal 23096, La Paz Baja California Sur, México.
E-mail: r.gaxiolar@gmail.com

Recibido: 22-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

Abstract

ANTIOXIDANT DEFENCES IN BREAST MILK IN RELATION TO NUMBER OF PREGNANCIES AND AGE OF MOTHERS

Introduction: Breast milk is a specific combination of nutrients and immunologic factors; however, milk components may be exposed to oxidation processes, which can in turn be counteracted by antioxidant molecules such as vitamins and antioxidant enzymes, amongst others. Both antioxidant defences and oxidative damage can be affected by age, number of pregnancies and other factors.

Objective: To compare antioxidant defences and oxidative damage indicators in breast milk, according to age of women and number of pregnancies.

Method: Activity of the main antioxidant enzymes, glutathione concentration, oxidative damage to lipids (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) and oxidative damage to proteins (protein carbonyls) was measured in breast milk using spectrophotometric techniques. Data were grouped according to number of pregnancies (1, 2 and 3 or more) and were related to the age of mothers.

Results: Significant differences among groups according to number of pregnancies were found in TBARS levels ($p = 0.04$) and GST activity ($p < 0.01$). Also linear correlations between age, lipid peroxidation and GST activity were found.

Conclusion: The age and number of pregnancies apparently increase lipid oxidation in milk due to increased metabolism and production of reactive oxygen species. However, TBARS levels remain relatively low probably because of the mother's antioxidant defenses, particularly GST.

(Nutr Hosp. 2014;30:540-547)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7623

Key Words: *Breast milk. Age. Number of pregnancies. Oxidative stress. Antioxidant enzymes.*

Abreviaturas

ERO: Especies reactivas de oxígeno.
 $O_2^{\cdot -}$: Radical anión superóxido.
 $\cdot OH$: Radical hidroxilo.
 H_2O_2 : Peróxido de hidrógeno.
CAT: Catalasa.
SOD: Superóxido dismutasa.
GPx: Glutación peroxidasa.
GSH: Glutación reducido.
MDA: Malondialdehído.
mL: Mililitros.
PMSF: Fenil-metil-sulfonilfluoruro.
mM: Milimolar.
nm: Nanometros.
NBT: Nitroazul de tetrazolio.
GR: Glutación reductasa.
GST: Glutación S-transferasa.
CNDB: 1-cloro 2,4-dinitrobenceno.
NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.
NADP⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado.
GSSG: Glutación oxidado.
DTNB: Ácido 5'5-ditiobis-(2-nitrobenzoico).
GSH-Eq: Equivalentes de glutación.
TBARS: Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico.
TBA: Ácido tiobarbitúrico.
DNPH: 2,4 -dinitrofenil hidracina.
K-W: Kruskal - Wallis.
U mg⁻¹ proteína: Unidades por miligramo de proteína.
nmol mg⁻¹ proteína: Nanomoles por miligramo de proteína.
μmol mg⁻¹ proteína: Micromoles por miligramo de proteína.
U mL⁻¹: Unidades por litro.
U mL⁻¹: Unidades por mililitro.
Se: Selenio.
HD: Capacidad donante de hidrógeno.
-SH: Grupo tiol.
H₂O: Agua.

Introducción

Durante la lactancia se realiza la síntesis y el transporte de proteínas, grasas, carbohidratos, sales, anticuerpos y agua desde el plasma hacia las glándulas productoras de leche^{1,2}. El producto, sin importar la condición social, económica o el estado de salud de la madre lactante, es una combinación única y específica de nutrientes y factores inmunológicos^{3,4}. En este proceso se liberan reservas corporales de la madre que cubren las demandas energéticas del infante⁵, proteínas que cumplen funciones estructurales e inmunológicas, así como una variedad de moléculas antioxidantes (vitaminas, proteínas y enzimas) que contribuyen a evitar procesos de oxidación en la leche materna³.

La oxidación de moléculas como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos puede provocar un estado de estrés oxidativo, resultado de un desbalance entre la acción de los agentes pro-oxidantes y antioxidantes, generando daño molecular y celular⁶. Los agentes oxidantes pueden ser exógenos, es decir provenientes del ambiente externo, o endógenos, producidos por el propio organismo, como es el caso de las especies reactivas de oxígeno (ERO)⁷. El término ERO abarca tanto a radicales libres (como el radical anión superóxido, $O_2^{\cdot -}$ y el radical hidroxilo, $\cdot OH$), como a moléculas reactivas (como el peróxido de hidrógeno, H_2O_2), que intervienen en múltiples procesos fisiológicos necesarios para el organismo, por ejemplo, mecanismos de defensa contra microorganismos. La leche materna contiene un gran número de antioxidantes, incluyendo las vitaminas A, C y E, y enzimas antioxidantes, tales como catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutación peroxidasa (GPx)³.

Uno de los factores que puede afectar el balance antioxidante-prooxidante en mamíferos, es el número de gestas, ya que tanto en el embarazo como en la lactancia se puede incrementar el daño oxidativo y las defensas antioxidantes⁸⁻¹⁰. Así mismo, el incremento en la edad se ha relacionado con una mayor producción de especies reactivas y una disminución de los antioxidantes endógenos¹¹. Otros factores que pueden afectar las defensas antioxidantes presentes en la leche incluyen el lugar de residencia, medicamentos, y el estilo de vida de la madre¹². Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue comparar las defensas antioxidantes y los indicadores de daño oxidativo en leche materna de acuerdo al número de gestas y a la edad de las mujeres lactantes.

Materiales y métodos

Grupo de estudio

El grupo de estudio incluyó 108 mujeres lactantes en periodo de puerperio (7-10 días postparto), provenientes de diversas instituciones de salud de la ciudad de La Paz, Baja California Sur, todas ellas sudcalifornianas de nacimiento y con residencia durante toda su vida en este Estado. Las muestras de leche (aproximadamente 60 mL) se tomaron en el domicilio de las voluntarias por una enfermera especialista en el área materno-infantil. Las muestras fueron recolectadas en las mismas condiciones con el fin de reducir al máximo las posibles variaciones entre ellas. Las leches obtenidas se refrigeraron inmediatamente, se transportaron al laboratorio en hielo, y se almacenaron en congelación (-80°C) hasta su análisis. Se agruparon según el número de gestas (una, dos y tres o más gestas, n=36 en cada grupo). Se recolectó el consentimiento informado, así como un cuestionario estructurado para recabar información sobre las principales variables antropométricas. El proyecto, así como la carta de consentimiento

informado fueron aprobados por el Capítulo Baja California Sur de la Academia Nacional de Bioética, A.C.

Análisis de laboratorio

Previo al análisis de los indicadores de estrés oxidativo, se homogenizó cada muestra (500 μ L) de leche entera. Se centrifugaron las muestras a $905.6 \times g$ por 10 minutos a 4°C en una centrífuga Sorvall® (RT, Massachusetts, E.U.A), se recuperó el sobrenadante y se le agregó fenil-metil-sulfonil fluoruro (PMSF, 1 mM) como inhibidor de proteasas.

Enzimas antioxidantes

La actividad de la SOD se determinó como la inhibición de la reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) a formazán¹³. Para cuantificar la actividad antioxidante de la CAT se registró por espectrofotometría la desaparición del H₂O₂ a 240 nm¹⁴. La actividad de GPx se determinó usando H₂O₂ como sustrato de la enzima dependiente de Se, y se midió el decremento de la concentración de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) en un ensayo acoplado con glutatión reductasa (GR) que cataliza la oxidación de NADPH a 240 nm^{15,16}. Para medir la actividad de la glutatión S-transferasa (GST) se midió la aparición del complejo tioeter glutatión dinitrobenzenceno a partir de la conjugación de GSH y 1-cloro 2,4-dinitrobenzenceno (CDNB)¹⁷. La actividad de la glutatión reductasa (GR) se midió mediante la disminución en la absorbancia observada durante la oxidación de NADPH a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado (NADP⁺) por glutatión oxidado (GSSG)^{15,18}. Los resultados de la actividad de las enzimas antioxidantes se expresaron en unidades por miligramo de proteína soluble.

Glutatión

Para cuantificar la concentración de GSH se utilizó el método de Griffith (1980)¹⁹ con las modificaciones descritas por Hermes-Lima y Storey (1994)¹³. Este método se basa en la reacción de GSH con ácido 5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico) (DTNB) que da como producto una coloración amarilla que puede detectarse por espectrofotometría a 412 nm. La concentración de GSH se calculó a partir de una curva estándar utilizando GSH en lugar de muestra. Los resultados se expresaron en nanomoles de equivalentes de glutatión (GSH-Eq) por miligramo de proteína.

Daño oxidativo

Para cuantificar el daño oxidativo a los lípidos de la leche se midieron los niveles de peroxidación como el

contenido de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) mediante la cuantificación de la concentración de malondialdehído (MDA). El MDA es un pigmento rosa cristalino que se forma cuando los hidroperóxidos y aldehídos lipídicos, producto de la lipoperoxidación, reaccionan con el ácido tiobarbitúrico (TBA) y se registra la absorbancia a 532 nm²⁰. Los resultados se expresaron en nmoles de TBARS por miligramo de proteínas solubles. El daño oxidativo a proteínas se cuantificó calculando el contenido de carbonilos proteicos²¹ midiendo la formación de un complejo entre los derivados carbonilados de las proteínas y la 2,4-dinitrofenil hidracina (DNPH). Los resultados se expresaron en μ moles de carbonilos proteicos por miligramo de proteínas.

Proteínas solubles

Para estandarizar los resultados, se calculó la concentración de proteínas solubles presentes en la leche utilizando el kit de Bio-Rad® (Laboratories Hercules, CA) basado en el método de Bradford (1976) adaptado a microplaca y con albúmina bovina sérica como estándar.

Análisis Estadísticos

Se realizaron pruebas de estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas, medias, medianas y percentiles al 25% al 75%) y pruebas de probabilidad *Kolmogorov-Smirnov*²² para medir el ajuste de la distribución de las muestras a la curva normal. Se utilizó estadística no paramétrica para analizar diferencias entre los tres grupos (una, dos, y tres o más gestas) mediante el análisis de varianza de *Kruskal-Wallis* (K-W)²³. La diferencia de la edad entre los grupos se estimó a través de la prueba de ANOVA. Se utilizó la *r* de *Spearman* para evaluar la correlación entre la edad de las mujeres lactantes y los indicadores de estrés oxidativo en leche materna. El nivel de probabilidad *alfa* de 5% se tomó para todas las pruebas estadísticas. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el uso de los paquetes SYSTAT 12.0 SPSS 18.0 y STATISTICA 8 para computadora personal.

Resultados

La edad de las 108 mujeres presentó un rango entre los 16 y los 41 años. Los valores promedio de edad de los grupos son 22 ± 4 años para el grupo I, 28 ± 9 años para el grupo II y 30 ± 6 en el grupo III ($p < 0.01$).

Enzimas antioxidantes

Los datos de actividad de las enzimas antioxidantes en mujeres lactantes de Baja California Sur en relación al número de gestas se presentan en la tabla I. No se observaron diferencias significativas en la

Tabla I
Indicadores de daño oxidativo y defensas antioxidantes en leche de madres de Baja California Sur de acuerdo al número de gestas.

Variables	Gesta I (n=36)			Gesta II (n=36)			Gesta III (n=36)			Diferencias % de las medianas			*p
	mediana	p 25%	p 75%	mediana	p 25%	p 75%	mediana	p 25%	p 75%	GI vs GII	GI vs GIII	GII vs GIII	
TBARS	143.35	62.00	305.01	265.74	91.21	583.31	262.39	152.84	558.16	85.38	83.04	-1.26	0.04
Carb. Prot.	31.43	6.24	56.99	15.27	6.36	40.71	23.89	6.77	50.41	-51.43	-23.98	56.50	0.34
GPx	0.04	0.01	0.15	0.07	0.02	0.26	0.08	0.04	0.21	75.42	112.64	21.22	0.13
SOD	132.37	21.83	404.14	236.54	37.02	811.29	267.00	96.02	890.12	78.69	101.71	12.88	0.12
GR	0.0075	0.0025	0.0590	0.0205	0.0087	0.0523	0.0193	0.0056	0.0662	173.40	156.91	-6.03	0.34
GST	0.0011	0.0004	0.0029	0.0025	0.0009	0.0075	0.0031	0.0013	0.0156	119.78	171.61	23.58	<0.01
CAT	0.23	0.10	0.44	0.27	0.11	0.51	0.27	0.08	0.81	14.59	13.29	-1.14	0.71
GSH	20.64	10.37	37.83	27.40	14.88	38.59	19.38	11.80	43.06	32.77	-6.11	-29.28	0.55

GR=glutación reductasa, U mg⁻¹ proteína; CAT=catalasa, U mg⁻¹ proteína; GST=glutación S-transferasa, U mg⁻¹ proteína; GPx=glutación peroxidasa, U mg⁻¹ proteína; SOD=superóxido dismutasa, U mg⁻¹ proteína; GSH=glutación, nmol mg⁻¹ proteína; TBARS=sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, nmol mg⁻¹ proteína; Carb. Prot. = carbonilos proteicos, μmol mg⁻¹ proteína. *Prueba de Kruskal Wallis

actividad de SOD entre grupos (una gesta, 132.37U mg⁻¹ proteína; dos gestas, 236.54U mg⁻¹ proteína; tres o más gestas, 267.00U mg⁻¹ proteína; $p = 0.12$). Sin embargo, se observó que la actividad de SOD es 101% mayor en el grupo de una gesta comparado con el de tres o más gestas. No se encontraron diferencias significativas ($p = 0.71$) en la actividad de CAT entre grupos (una gesta, 0.23 U mg⁻¹ proteína; dos gestas, 0.27 U mg⁻¹ proteína; tres o más gestas, 0.27 U mg⁻¹ proteína). No obstante, se observó que la actividad de CAT es 13.29% es mayor en el grupo de una gesta que en el de tres o más gestas. Se observó mayor actividad (112%) de la enzima GPx en el grupo con una gesta (0.04 U mg⁻¹ proteína) que en el grupo con tres o más gestas (0.08 U mg⁻¹ proteína), sin diferencia significativa entre los grupos ($p=0.13$). La actividad de GST fue aproximadamente 171% mayor en el grupo con una gesta (0.0011 U mg⁻¹ proteína) que en el grupo con tres o más gestas (0.0031 U mg⁻¹ proteína) ($p<0.01$). A pesar de que no se encontraron diferencias significativas en la actividad de GR entre grupos, se observó mayor actividad (156%) de esta enzima entre las mujeres del grupo con una gesta (0.0075 U mg⁻¹ proteína) y las del grupo con tres o más gestas (0.0193 U mg⁻¹ proteína) ($p = 0.34$). Se observó una correlación positiva ($r=0.428$) entre la actividad de la enzima antioxidante GST y la edad de las madres ($p<0.01$) (tabla II).

Glutación

No se encontraron diferencias significativas en la concentración de GSH-Eq entre el grupo con una ges-

ta (20.64 nmol mg⁻¹ proteína), el grupo con dos gestas (27.40 nmol mg⁻¹ proteína) y el grupo con tres o más gestas (19.38 nmol mg⁻¹ proteína) ($p = 0.71$) (tabla I). La concentración de GSH-Eq fue 6.11% menor en el grupo con tres o más gestas que en el grupo con una gesta. No se observaron diferencias significativas en la concentración de GSH-Eq por la edad de las madres lactantes (tabla II).

Tabla II
Correlación entre la edad de las mujeres lactantes y los indicadores de estrés oxidativo en leche materna

	Edad	
	r	p*
GR	0.063	0.516
CAT	0.011	0.907
GST	0.428	< 0.01
GPx	0.123	0.205
SOD	0.149	0.124
GSH	-0.145	0.134
TBARS	0.192	0.046
Carb. Prot.	0.074	0.446

GR=glutación reductasa, U mg⁻¹ proteína; CAT=catalasa, U mg⁻¹ proteína; GST=glutación S-transferasa, U mg⁻¹ proteína; GPx=glutación peroxidasa, U mg⁻¹ proteína; SOD=superóxido dismutasa, U mg⁻¹ proteína; GSH=glutación, nmol mg⁻¹ proteína; TBARS=sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, nmol mg⁻¹ proteína; Carb. Prot. = carbonilos proteicos, μmol mg⁻¹ proteína. r = coeficiente de correlación de Spearman *significación estadística.

Los resultados del daño oxidativo a lípidos y proteínas en relación al número de gestas se presentan en la tabla I. Se encontraron diferencias significativas en la concentración de TBARS entre el grupo con una gesta (143.35 nmol mg⁻¹ proteína), el grupo con dos gestas (265.74 nmol mg⁻¹ proteína) y el grupo con tres o más gestas (262.39 nmol mg⁻¹ proteína) ($p = 0.04$). Se observó, una mayor concentración de TBARS de 83.04 % entre el grupo con una gesta y el grupo con tres o más gestas. No se observaron diferencias significativas en la concentración de carbonilos proteicos entre el grupo con una gesta (31.43 μmol mg⁻¹ proteína), el grupo con dos gestas (15.27 μmol mg⁻¹ proteína) y el grupo con tres o más gestas (23.89 μmol mg⁻¹ proteína) ($p = 0.63$). A pesar de no encontrar diferencias entre grupos, se observó menor concentración (171%) de carbonilos proteicos en el primer grupo en comparación con el tercer grupo. Se encontró una relación significativa entre los indicadores de daño oxidativo a lípidos y la edad de las madres ($p = 0.046$) (tabla II).

Discusión

Defensas antioxidantes

Estudios realizados en otras especies de mamíferos reportan una mayor actividad de las enzimas antioxidantes en leche con el número de gestas. Por ejemplo, la actividad de SOD, GPx y GST en leche de madres porcinas con una sola gesta es menor en comparación con las madres con 2 o más gestas⁸. En un estudio con vacas a 90 ± 30 días de lactancia, divididas en dos grupos, primíparas y multíparas, las cuales fueron suplementadas con aceite de pescado y de semillas, se reportó un aumento en las moléculas antioxidantes en ambos grupos; sin embargo, el contenido de antioxidantes endógenos liposolubles (vitamina A y E) fue mayor en vacas multíparas⁹.

Los resultados del presente estudio coinciden con ambos trabajos, en relación con la actividad de las enzimas antioxidantes en leche materna, la cual es mayor en el grupo de mujeres multíparas. Sin embargo, el contenido de antioxidantes no enzimáticos (en este caso, GSH-Eq) es menor conforme incrementa el número de gestas, posiblemente al ser utilizado en las reacciones enzimáticas antioxidantes.

La actividad de la enzima SOD observada en el presente trabajo (236.54 GI, 67.00 GII, y 132.37 U mg⁻¹ proteína GIII), es mayor que la reportada previamente²⁵⁻²⁷. Al-Awadi y Sri Kumar (2000) encontraron que las mujeres de Kuwait presentaban una mayor actividad de SOD en comparación con mujeres de otras regiones²⁵. La diferencia en la actividad de SOD, al parecer, se debe a una mayor concentración de zinc (Zn, 11%) en la leche de las mujeres de esa región,

atribuida a la alimentación; este mineral es uno de los principales cofactores de la esta enzima²⁵. SOD se considera la primera línea de defensa contra las ERO, específicamente contra el radical O₂^{•-}, cuya concentración se incrementa con el metabolismo. Por lo tanto, es de esperarse que durante la lactancia y el consecuente aumento en el metabolismo basal de las mujeres²⁸, se incrementa la actividad de esta enzima. Adicionalmente, en México la dieta promedio está basada en el consumo de cereales ricos en Zn^{29,30} y, en particular en Baja California Sur, la alta disponibilidad de pescados y mariscos representa otra fuente importante de Zn^{31,32}. Una alimentación que incluye concentraciones suficientes de Zn puede estar contribuyendo a la actividad de SOD observada en las mujeres de este estudio.

Friel et al. (2002) reportaron una actividad de CAT de 0.82 U mg⁻¹ proteína en leche en la segunda semana de lactancia; dicho valor es mayor al reportado en este estudio (GII y GII 0.27 U mg⁻¹ proteína). L'Abbe y Friel (2000) reportaron la actividad de GPx en 0.011 U mg⁻¹ de proteína en muestras de leche obtenidas durante la segunda semana posparto en un grupo de mujeres de 24 a 44 años²⁶. Estos valores se encuentran por debajo de los valores promedio (0.04, 0.07, 0.08 U mg⁻¹ proteína GI, GII y GII respectivamente) reportados para muestras colectadas entre el séptimo y el onceavo día de lactancia en el presente trabajo. Dodge et al. (1999) en un estudio con mujeres lactantes de China concluyen que la enzima GPx ejerce una importante función de protección contra la peroxidación de lípidos y encontraron una correlación entre una adecuada ingesta de selenio (Se) y la óptima actividad de GPx³³. Niveles bajos de Se, al parecer, disminuyen la actividad de GPx, mientras que en exceso se produce una saturación de la enzima sin incrementar su actividad³³. Debido a que en este estudio se presentó una mayor actividad de GPx que de CAT, se asume que GPx es la enzima encargada de la transformación de peróxidos en moléculas menos dañinas en leche materna.

Algunos tipos de GST tienen funciones similares a la GPx, catalizando la conversión de peróxidos orgánicos a alcoholes, con intervención de GSH y producción de GSSG³⁴; por lo tanto, contribuyen así a la protección contra la peroxidación. En estudios realizados en cerdos, la actividad promedio de GST fue de 0.0036 y 0.0045 U mg⁻¹ de proteína en el primer y segundo o tercer parto, respectivamente; es decir, la actividad de la enzima aumentó con el número de embarazos⁸. En el presente trabajo, de manera similar se observa mayor actividad de GST en relación al número de gestas.

La actividad reportada en este trabajo para GR fue 156% mayor en el grupo de tres gestas que en el de una gesta. Esta diferencia en la actividad de la enzima, a pesar de no ser estadísticamente significativa, puede contribuir a una mayor concentración de GSH, el cual es necesario para llevar a cabo las reacciones antioxidantes y/o detoxificantes catalizadas por GPx y GST³⁴.

La concentración de GSH-Eq fue mayor en el grupo con una gesta que en el grupo con tres o más gestas. Se ha encontrado que el GSH y la enzima GPx remueven el H_2O_2 en eritrocitos. Estudios previos por otros autores han demostrado que las enzimas peroxidasa, CAT y GPx, presentan una actividad equivalente en la detoxificación de H_2O_2 en eritrocitos³⁵. Sin embargo, otros estudios realizados en eritrocitos humanos encontraron una disminución en la concentración de GSH y GPx, pero no de CAT, durante el almacenamiento de los glóbulos rojos; en este caso se observó una liberación de GSH por los eritrocitos como respuesta al estrés oxidativo³⁶. Tanto por la estabilidad de la actividad de CAT como por los bajos niveles de la concentración de GSH, se ha sugerido que el GSH representa la primera línea de defensa contra la oxidación de lípidos y proteínas en eritrocitos humanos³⁶. En el presente estudio, el GSH puede estar realizando un papel similar como donador de equivalentes reductores en la leche materna, lo cual es sugerido por la diferencia en la concentración de GSH-Eq (6.11%, NS) entre los grupos con una y con tres o más gestas.

Daño oxidativo

Staicu et al. (2011) realizaron un estudio con dos grupos de ratas, primíparas y multíparas, midieron en sangre los indicadores de daño oxidativo, malondialdehído (MDA) y carbonilos proteicos, encontrando una mayor concentración de MDA en ratas primíparas (40%), y una mayor concentración de carbonilos proteicos en ratas multíparas (60%)³⁷. Staicu et al. (2011) utilizaron como marcadores de defensa antioxidante la capacidad donante de hidrógeno (HD) y el contenido total de grupos tiol (-SH), observando un aumento en HD (2%) en ratas primíparas y un aumento del contenido de -SH en multíparas (50%)³⁷.

En el presente trabajo se observó 83.04% mayor concentración de TBARS en el grupo de una gesta que en el de tres o más gestas; la diferencia en carbonilos proteicos (-23.98 %) no fue estadísticamente significativa. Los resultados de estos marcadores en el presente estudio no concuerdan con las tendencias reportadas en cuanto a daño oxidativo en el estudio realizado por Staicu et al. (2011). Otros estudios han relacionado el aumento en los marcadores de daño oxidativo a lípidos con la disminución de la actividad de SOD en mujeres con problemas de preeclampsia³⁸. En el presente estudio, la actividad de SOD, por un lado, indica la buena salud de las mujeres evaluadas y, por otro, sugiere la contribución de esta enzima antioxidante a los niveles de los indicadores de daño a lípidos.

La menor oxidación de proteínas, reportada en este estudio como carbonilos proteicos, en relación al número de hijos puede deberse a la acción del GSH. El grupo -SH de este antioxidante puede contribuir a reparar ciertos aminoácidos y disminuir el daño a proteínas³⁹.

Se ha reportado que al final del embarazo existe un incremento de la lipoperoxidación, por un cambio en el perfil lipídico (incremento de triglicéridos fácilmente oxidables), y un consecuente decremento en la concentración de GSH^{10,40}, el cual es un antioxidante y además contribuye a la actividad de las enzimas antioxidantes GPx y GST. Estas enzimas han sido relacionadas con la conversión de peróxidos orgánicos, disminuyendo la lipoperoxidación de moléculas. De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, un aumento en el número de gestas puede incrementar la lipoperoxidación de la leche materna. Sin embargo, la mayor (no significativa) actividad de CAT observada en el presente estudio sugiere que el contenido de peróxidos no es alto en leche, ya que la actividad de esta enzima se reporta principalmente en condiciones con altas concentraciones de H_2O_2 ⁴¹. La respuesta fisiológica del organismo para contrarrestar el daño oxidativo incluye un incremento de la actividad de las enzimas antioxidantes, en este caso principalmente de la GST. Esta enzima se conoce también por su función detoxificante, ya que se encuentra relacionada con el metabolismo de xenobióticos, los cuales son metabolizados mediante una reacción de conjugación con el GSH. Por lo tanto, el incremento en la actividad de GST observado en el presente estudio puede estar asociado a la concentración de xenobióticos presentes en el tejido adiposo de la madre. Los contaminantes, como los metales pesados y los plaguicidas, se bioacumulan y son liberados a través de la movilización de lípidos requerida para la producción de leche. Se han cuantificado los niveles de metales en leche materna, sobre todo en zonas donde existe alto consumo de productos marinos, como es el caso de Baja California Sur⁴². Estos alimentos no sólo pueden incrementar el contenido de metales en leche, sino también contribuyen con micronutrientes que funcionan como cofactores de enzimas antioxidantes, como el Se que es cofactor de GPx⁴³.

Estrés oxidativo y edad

La teoría del envejecimiento por radicales libres sugiere que el deterioro de la función celular incrementa con la edad y se relaciona con la acumulación del daño oxidativo causado por ERO¹¹. En la actualidad, existe una variedad de reportes sobre el efecto que causa la edad en el organismo. En su mayoría coinciden en que el incremento de la edad conlleva al aumento en la producción de ERO, lo que provoca daño en diferentes moléculas, además de una disminución en la síntesis proteica y poca eficiencia de los mecanismos de reparación. A esto se le añaden los cambios en el sistema antioxidante endógeno, aunque algunos autores reportan discrepancias en cuanto al incremento o disminución de la actividad de ciertas enzimas antioxidantes^{44,45}.

Se ha reportado tanto una disminución como un incremento en la actividad de SOD y GPx con la edad;

es más común encontrar correlaciones negativas entre la actividad de GR y GST con la edad, atribuidas a la disminución en la concentración de GSH; y, por otro lado, para la actividad de CAT generalmente se reportan correlaciones negativas con la edad o bien sin efecto por la edad⁴⁵.

Chakraborty et al. (2012) estudiaron el efecto del envejecimiento sobre el daño oxidativo a lípidos y proteínas, así como los niveles de defensas antioxidantes presentes en glóbulos rojos y suero en humanos entre 11 y 60 años; los autores encontraron una disminución en la concentración de GSH y en la actividad de las enzimas CAT, SOD, GST, GPx y GR, así como un incremento en la oxidación de lípidos (cuantificada como la concentración de MDA) y proteínas (cuantificada como carbonilos proteicos) conforme aumenta la edad de los individuos⁴⁶. Otros estudios comparativos del daño oxidativo en mujeres reportan una mayor oxidación lipídica en aquellas de mayor edad en comparación con mujeres más jóvenes⁴⁷. Al parecer, los estudios reportados coinciden en el incremento de la oxidación de lípidos en relación a la edad; sin embargo, en el presente estudio se observó además un aumento en la actividad antioxidante en leche materna. La diferencia puede deberse a que en el estudio de Chakraborty et al. (2012) se evaluó el daño oxidativo a lípidos en hombres y mujeres; los resultados pueden diferir entre sexos por procesos biológicos como reproducción y lactancia (exclusivo a mujeres). Estos procesos se han relacionado con un incremento en la producción de ERO y con consecuentes incrementos del daño oxidativo y también de las defensas antioxidantes endógenas⁴⁸.

En el presente estudio, las correlaciones positivas de la edad con los niveles de TBARS y con la actividad de GST, coinciden con la evaluación por número de gestas, debido a que el incremento en los embarazos está relacionado con un aumento en la edad promedio de las madres en cada grupo. Por ello, es posible que la acumulación del daño por ERO a través del tiempo sea otro factor que contribuye al incremento del daño oxidativo a lípidos (expresado como TBARS) y mayores niveles de las defensas antioxidantes, como la actividad de la GST. Esta enzima está relacionada con la detoxificación de ciertos contaminantes y con el metabolismo de peróxidos lipídicos; esto último se refleja en niveles bajos de MDA y baja actividad de CAT. Por lo tanto, se puede esperar que los lípidos de la leche materna no presenten un daño oxidativo considerable, contribuyendo a mantener su calidad aún considerando el tiempo de almacenamiento. Miranda et al. (2011) reportan que la capacidad antioxidante de la leche humana almacenada en congelación disminuye la peroxidación de lípidos⁴⁹. Además de la edad y el número de gestas, es posible que las variaciones en las defensas antioxidantes y el daño oxidativo se relacionen a otros factores, como la alimentación, actividad física o contaminantes⁴² no analizados en el presente estudio.

Conclusión

En el presente estudio se encontraron diferencias de acuerdo al número de gestas, encontrando mayores niveles de TBARS en la leche en mujeres con 3 o más gestas. Esto está posiblemente relacionado con el incremento en la edad promedio de las madres con mayor número de gestas y, de acuerdo a la teoría del envejecimiento, se debe a una mayor producción de ERO y, por ende, mayor daño oxidativo a lípidos. La actividad de la enzima antioxidante GST fue mayor en leche de mujeres con mayor número de embarazos, posiblemente para metabolizar lipoperoxidos, y quizá en relación a una posible acumulación de contaminantes a través de la vida de las madres. A pesar del mayor daño oxidativo a lípidos encontrado con el número de gestas y la edad, los niveles de TBARS parecen mantenerse en niveles bajos. Las diferencias (no significativas) de la actividad de las enzimas antioxidantes entre los grupos sugiere que en el proceso de lactancia se incrementan las defensas antioxidantes, posiblemente como mecanismo de protección de la estructura y función de los nutrientes y factores inmunológicos presentes en la leche que son necesarios para la nutrición de infante.

Agradecimientos

El trabajo se desarrolló con apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (SALUD 2010-C01-140272) y del Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR) (PC2.0, PC0.10, PC0.5). El proyecto se registró ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en 2009. Los autores agradecen al personal y estudiantes del laboratorio de Estrés Oxidativo, particularmente a N.O. Olguín-Monroy y O. Lugo-Lugo por el apoyo técnico en el procesamiento de las muestras.

Referencias

1. Valdés V, Pérez A, Habbok M. Fisiología de la glándula mamaria. En: Lactancia para la Madre y el Niño. Ed. Santiago Mediterráneo 1994; 21p.
2. Sanchez Lopez CL, Hernandez A, Rodriguez AB, Rivero M, Barriga C, Cubero J. [Nitrogen and protein content analysis of human milk, diurnality vs nocturnality]. *Nutr Hosp* 2011;26:511-4.
3. Tijerina Sáenz A, Innis S, Kitts D. Antioxidant capacity of human milk and its association with vitamins A and E and fatty acid composition. *Acta Paediatr* 2009;98:1793-8.
4. Cordero M, Ravelo MV, Padilla López CA, Villar NM, Baeza MR, Gómez García CI. La estimulación prenatal; resultados relevantes en el parto. *Nutr Hosp* 2012;27.
5. Fujita M, Roth E, Lo Y-J, Hurst C, Vollner J, Kendell A. In poor families, mothers' milk is richer for daughters than sons: A test of Trivers-Willard hypothesis in agropastoral settlements in Northern Kenya. *Am J Phys Anthropol* 2012;149:52-9.
6. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5.
7. Abramson JL, Hooper WC, Jones DP, et al. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive protein

- among adults without clinical coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2005;178:115-21.
8. Lipko-Przybylska J, Kankofer M. Antioxidant defence of colostrum and milk in consecutive lactations in sows. *Ir Vet J* 2012;65:2-8.
 9. Puppel K, Nałęcz Tarwacka T, Kuczyńska B, Gołębiewski M, Kordyasz M, Grodzki H. The age of cows as a factor shaping the antioxidant level during a nutritional experiment with fish oil and linseed supplementation for increasing the antioxidant value of milk. *J. Sci. Food Agric* 2012;92:2494-9.
 10. Patil S, Kodliwadmamath M, Kodliwadmamath S. Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy-induced hypertension. *Clin Exp Obstet Gyn* 2006;34:239-41.
 11. Golden TR, Hinerfeld DA, Melov S. Oxidative stress and aging: beyond correlation. *Aging cell* 2002;1:117-23.
 12. Sadeghi N, Oveisi MR, Jannat B, Hajimahmoodi M, Bonyani H, Jannat F. Incidence of aflatoxin M1 in human breast milk in Tehran, Iran. *Food control* 2009;20:75-8.
 13. Hermes-Lima M, Storey K. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase from an estivating land snail. *Zeitschrift fur Naturforschung C, J Biosci* 1994;50:685-94.
 14. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
 15. Hermes-Lima M, Storey KB. Role of antioxidant defenses in the tolerance of severe dehydration by anurans. The case of the leopard frog *Rana pipiens*. *Mol Cell Biochem* 1998;189:79-89.
 16. Flohé L, Günzler WA. Assays of glutathione peroxidase. In: Lester P, ed. *Methods in Enzymology: Academic Press*; 1984:114-20.
 17. Habig W, Jakoby W. Glutathione S-transferases (rat and human). *Methods Enzymol* 1980;77:218-31.
 18. Goldberg D, Spooner R. Glutathione reductase. *Methods of enzymatic analysis* 1983;3:258-65.
 19. Griffith OW. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine. *Anal Biochem* 1980;106:207-12.
 20. Persky AM, Green PS, Stubble L, et al. Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle in vivo and in vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 2000;223:59-66.
 21. Vázquez-Medina JP, Zenteno-Savín T, Elsner R. Antioxidant enzymes in ringed seal tissues: potential protection against dive-associated ischemia/reperfusion. *Comp Biochem Physiol C* 2006;142:198-204.
 22. Zar JH. Biostatistical analysis, 3rd. Edition Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey 1996.
 23. Sabadías AV. Estadística descriptiva e inferencial: Univ de Castilla La Mancha; 1996.
 24. Cáceres RÁ. Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS: aplicación a las ciencias de la salud: Ediciones Díaz de Santos; 1994.
 25. Al-Awadi FM, Srikumar TS. Trace-element status in milk and plasma of Kuwaiti and non-Kuwaiti lactating mothers. *Nutrition* 2000;16:1069-73.
 26. L'Abbe MR, Friel JK. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:270-4.
 27. Kasapović J, Pejić S, Mladenović M, Radlović N, Pajović SB. Superoxide dismutase activity in colostrum, transitional and mature human milk. *Turkish J Pediatr* 2005;47:343-7.
 28. Speakman JR, Garratt M. Oxidative stress as a cost of reproduction: Beyond the simplistic trade off model. *BioEssays* 2014;36:93-106.
 29. Rosado JL, Díaz M, Muñoz E, et al. Bioavailability of zinc oxide added to corn tortilla is similar to that of zinc sulfate and is not affected by simultaneous addition of iron. *Food Nutr Bull* 2012;33:261-6.
 30. Méndez RO, Bueno K, Campos N, López D, Wyatt CJ, Ortega MI. Contenido total y disponibilidad in vitro de hierro y zinc en alimentos de mayor consumo en Sonora y Oaxaca, México. *Arch Latinoam Nutr* 2005;55:187-93.
 31. Ortiz RAC, Díaz GP, Villa MÁ. El sector pesquero en Baja California Sur: un enfoque de insumo-producto. *Región y Sociedad* 2006;18.
 32. Romaña DL, Castillo C, Diazgranados D. El zinc en la salud humana-I. *Rev. chil. nutr* 2010;37:234-9.
 33. Dodge ML, Wander RC, Xia Y, Butler JA, Whanger PD. Glutathione peroxidase activity modulates fatty acid profiles of plasma and breast milk in Chinese women. *J Trace Elem Med Biol* 1999;12:221-30.
 34. Halliwell B, Gutteridge J. Free radicals in biology and medicine. 2007.
 35. Gaetani GF, Galiano S, Canepa L, Ferraris AM, Kirkman HN. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood* 1989;73:334-9.
 36. Dumaswala U, Wilson M, Wu Y, et al. Glutathione loading prevents free radical injury in red blood cells after storage. *Free Radic Res* 2000;33:517-29.
 37. Staicu ML, Muresan A, Tache S, Moldovan R. Effects of exogenous antioxidants on oxidative stress in pregnancy. *J Med Life* 2011;4:163-7.
 38. İlhan N, İlhan N, Simsek M. The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem* 2002;35:393-7.
 39. Friguet B. Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. *FEBS letters* 2006;580:2910-6.
 40. Toescu V, Nuttall S, Martin U, Kendall M, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:609-13.
 41. Mahmoud RH, Ewadh MJ, Al-Hamadani KJ. Clinical Assessment of glutathione peroxidase and catalase to the status of malondialdehyde in urolithiasis. *Pak J Med Sci* 2009;25:738-43.
 42. Gaxiola-Robles R, Zenteno-Savín T, Labrada-Martagón V, Celis A, Acosta-Vargas B, Méndez-Rodríguez LC. Concentraciones de mercurio en leche de mujeres del noroeste de México; posible asociación a la dieta, tabaco y otros factores maternos. *Nutr Hosp* 2013;28.
 43. Simpson BK, Nollet LM, Toldrá F, Benjakul S, Paliyath G, Hui Y. Food biochemistry and food processing: *John Wiley & Sons*; 2012.
 44. Trubitsyn A. The joined aging theory. *Adv Gerontol* 2013;3:155-72.
 45. Voss P, Siems W. Clinical oxidation parameters of aging. *Free Radic Res* 2006;40:1339-49.
 46. Chakraborty SP, Gautam N, Kundu PK, Roy S. Age associated oxidative damage in RBC and serum of humans. *Asian Pac J Trop Dis* 2012;2:S268-S74.
 47. Meydani M, Natiello F, Goldin B, et al. Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women. *J.Nutr* 1991;121:484-91.
 48. Monaghan P, Metcalfe NB, Torres R. Oxidative stress as a mediator of life history trade offs: mechanisms, measurements and interpretation. *Ecol lett* 2009;12:75-92.
 49. Miranda M, Gormaz M, Romero FJ, y Silvestre D. Estabilidad de la capacidad antioxidante y pH en leche humana refrigerada durante 72 horas: estudio longitudinal. *Nutr Hosp* 2011;26, 722-728.



Original / *Pediatría*

Evaluation of blood zinc, calcium and blood lead levels among children aged 1-36 months

Xiaojun Ji¹, Hong He^{2*}, Lisheng Ren², Ji Liu² and Chunhua Han²

¹Department of Emergency Neurology, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medicine College, Shandong province, 266003 People's Republic of China. ²Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao city, Shandong province, 266003 People's Republic of China.

Abstract

Background: Early childhood lead exposure is associated with numerous adverse health effects. Biomonitoring among susceptible populations, such as children, has not been previously conducted. The aim of the study is to evaluate the blood lead (Pb) and total blood calcium (Ca) levels; blood zinc (Zn) levels.

Methods: A cross-sectional study was designed to collect healthy children age 1- 36 months (Mean $\pm$ SD: 1.5 $\pm$ 0.6 age, 60% boys) in the study from January 2010 to September 2011.

Results: The overall mean blood Pb levels were 42.18 $\pm$ 12.13 μ g/L, the overall mean blood Zn and total blood Ca concentrations were 62.18 $\pm$ 12.33 μ mol/L and 1.78 $\pm$ 0.13 mmol/L, respectively. The prevalence of elevated blood Pb levels in all children was 1.3%. A significant difference was found between female and male subjects for the blood Pb and Zn. After controlling for gender and age, there was a weak positive correlation between total blood Ca and Zn level.

Conclusions: The blood Pb levels had a significant negative correlation with total blood Ca level after adjusting for age and gender, and these findings suggest that Pb had effect on positive blood Zn and total blood Ca levels; parents should pay more attention to the nutrition of girls

(Nutr Hosp. 2014;30:548-551)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7502

Key words: *Biomonitoring. Zinc. Total blood calcium. Lead.*

EVALUACIÓN DE SANGRE, ZINC, CALCIO Y EL NIVEL DE PLOMO EN LA SANGRE ENTRE LOS NIÑOS DE 1 A 36 MESES

Resumen

Antecedentes: La primera infancia la exposición al plomo se asocia con numerosos efectos adversos a la salud. Biomonitoring entre poblaciones sensibles, como niños, no ha sido previamente realizado. El objetivo del estudio es evaluar la sangre de plomo (PB) y el total de los niveles de calcio en la sangre (CA), zinc (Zn) los niveles de sangre.

Métodos: Un estudio transversal fue diseñado para recoger los niños sanos de edad 1 - 36 meses (media $\pm$ SD: 1,5 $\pm$ 0,6 edad, 60% de los niños) en el estudio a partir de enero de 2010 a septiembre de 2011.

Resultados: La media global sangre PB niveles fueron 42.18 $\pm$ 12.13 μ g / l, la media general y total de sangre sangre Zn ca las concentraciones eran 62,18 $\pm$ 12.33 μ mol / l y 1,78 $\pm$ 0,13 mmol / l, respectivamente. La prevalencia de sangre elevados niveles de PB en todos los niños fue de 1,3%. Una diferencia significativa se encontró entre hembra y macho sujetos para la sangre, Pb y Zn. Después de controlar por edad y género, existe una débil correlación positiva entre el total de sangre CA y Zn.

Conclusiones: La sangre PB niveles había una correlación negativa significativa con total sangre CA nivel tras ajustar por edad y género, y estos hallazgos sugieren que la PB tuvo efecto en la sangre total positivo de Zn y sangre CA Los niveles; los padres deben prestar más atención a la nutrición de las niñas

(Nutr Hosp. 2014;30:548-551)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7502

Palabras clave: *Biomonitoreo. Zinc. Calcio total de la sangre. Plomo.*

Correspondence: Hong He.

Department of Emergency Neurology Affiliated Hospital of Qingdao University.

No. 16 Road Jiangsu, Qingdao city, Shandong province, 266003. People's Republic of China.

E-mail: xiaojunji101@163.com

Recibido: 8-IV-2014.

1.^a Revisión: 2-V-2014.

2.^a Revisión: 21-V-2014.

Aceptado: 19-VI-2014.

Introduction

Over the past several decades there has been a remarkable reduction in environmental sources of lead, improved protection from occupational lead exposure, and an overall decreasing trend in the prevalence of elevated blood lead levels (BLLs) in U.S. adults. As a result, the U.S. national BLLs geometric mean among adults was $1.2\mu\text{g/dL}$ during 2009-2010¹. Previous study revealed that elevated blood Pb level has negative effects on the body mass index(BMI)², hematopoietic system^{3,4}, immune system⁵, also anemia⁶. Children are the most vulnerable and affected group to lead exposure. Thus, Pb poisoning is now recognized as a severe environmental health threat to children. Meantime, Zn and Ca are also important metal cofactors for many enzymes and proteins, which play important role in human metabolism⁷.

Therefore, the aim of this study was to analyze the correlation between whole blood Pb and Zn, Ca levels in children. Our analyses were based on population-based screening data, which were collected from a total of 120 children aged 1- to 36 -month.

Subjects and Methods

Subjects

Healthy children age 1-36 months were recruited in the study from January 2010 to September 2011. About one third of them were selected randomly from our outpatient. And the rest consisted of children who recruited from the child health center of our hospital for physical examination. A total of 120 healthy children were recruited for the study.

All participants were given informed consent. All subjects agreed to provide their personal information regarding the purpose and the procedures of our study.

Methods

We collected 10 ml of venous blood to test the blood Pb, total blood Ca and blood Zn levels. Whole blood Pb levels were analyzed using an atomic absorption spectrometer (283.3 nm) equipped with a tungsten atomizer (BH2100, Bo hui, Beijing, China); blood Zn and total blood Ca levels were analyzed by flame

atomic absorption spectrometry (BH5100, Bo hui, Beijing, China) using hollow cathode lamps (213.9, and 422.7nm for Zn and Ca, respectively). Reference values were as follows: Ca: 1.55–2.65 mmol/L, Pb: 0–100 $\mu\text{g/L}$, and Zn: (0–12 months) 58–100 $\mu\text{mol/L}$. Intoxication levels are as follows: Pb: $\geq 100\mu\text{g/L}$. These reference values were based on the U.S. Centers for Disease Control criteria for Pb poisoning⁸.

Statistics Analysis

Data analyses were performed using R software programming language⁹. Student's unpaired t-test was used for comparison of blood Pb and Ca and Zn between male and female subjects. Pearson's partial correlation coefficient was used to determine an association between blood Pb, Ca and Zn. All statistical tests were two-sided, and value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethics Statement

All parents and/or guardians on behalf of the children agreed to provide their personal information regarding the purpose and the procedures of our study, and written informed consent. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the Institutional Review Board of Qingdao University Medicine College.

Results

A total of 120 healthy children were recruited for the study. The mean age of the children studied was 1.5 ± 0.6 ages, and 60% of the subjects were male. The overall mean blood Pb levels were $(42.18 \pm 12.13)\mu\text{g/L}$.

Zinc

The overall mean blood Zn concentration was $61.19 \pm 11.30\mu\text{mol/L}$. Levels of Zn increased gradually with age, 24.1% of them were Zn deficient, and the prevalence of Zn deficiency decreased with age from 43.1% to 11.3%; however, Zn deficiency was still very common.

Table I
Comparison of trace element levels in the blood according to age groups

Age (months)	n	Pb ($\mu\text{g/L}$)	Zn ($\mu\text{mol/L}$)	Ca (mmol/L)
< 6	42	32.41 ± 11.20	45.12 ± 7.61	1.74 ± 0.22
6–12	44	42.21 ± 13.07	56.17 ± 8.14	1.62 ± 0.20
> 12	34	44.17 ± 12.43	67.11 ± 12.21	1.84 ± 0.19

Calcium

The overall mean blood Ca concentration was (1.78 ± 0.13) mmol/L. Overall, 6.06% of children was low blood Ca levels. No significant differences in blood Ca concentrations were found between female and male subjects. Significant differences were found between female and male subjects for the blood Pb and Zn levels as showed in table II.

Element correlations

After controlled for age and gender, we found that there were significant negative correlations between Pb and Ca ($r = -0.649$, $p < 0.01$). Weaker positive correlations were also noted between Ca and Zn ($r = 0.289$, $p < 0.01$). Multiple logistic regression analysis was performed to further the identification of the correlations between blood Pb, Ca and Zn. Multiple logistic regression analysis also showed that Pb had weaker negative correlations with Ca and Zn ($B = -5.23$, -5.741 , $p < 0.01$).

Discussion

Our results showed that there was a weak positive correlation between blood Ca and Zn level after controlling for gender and age. The data from the present study indicate that the levels of Pb was lower than previous reported in Shandong city (China) in 2012¹⁰, Changchun(China)¹¹ and sub-Saharan African¹². The mainly reason maybe that the level of lead exposure have a area difference. Overall, the results of our research showed that the mean blood Pb level in children is lower than that of the criteria from the U.S. Centers for Disease Control¹³. Another finding of our study is that there are significant differences in the blood Pb and Zn level between female and male subjects. the possible reason maybe that parents pay more attention to the health status of boy than that of girl in China. Thus, boy have more chance to play games outside, air lead may have an effect on children's blood lead levels¹⁴.

Deficiencies of essential metals can increase the hazard of lead exposure¹⁵. Previous study revealed that deficiency of zinc and calcium can increases lead absorption and toxicity¹⁶. Children who have a lower dietary intake of Ca or Zn have a higher Pb absorption¹⁷.

Some research also found that blood Pb was negatively correlated with blood Ca¹⁸, which is consist with our study. Recent researches also showed that many essential trace metals have effect on the blood Pb level¹⁹. The relationship between blood Pb and essential trace metals is still should be further research in Chinese children population.

The present study showed that blood Zn levels gradually increased with age, which was consistent with the previous reports. Considering the importance of these nutritional essential metals, the supplementation of trace elements during children growth stage is important. However, there are some limitations in this study, for example, smaller sample study, lacking of information related to feedings habits, socioeconomically status of the families, type of plumbing or paintings in the houses and so on. Thus further researches on supplementation of trace elements should included more information. The interaction between toxic and nontoxic essential metals also should be further research in Chinese children population.

Conclusion

These findings suggest that Pb had weaker positive correlations with Zn and Ca; parents should pay more attention to the nutrition of girls. Meanwhile, further long-term follow-up are still needed.

References

1. Very high blood lead levels among adults - United States, 2002-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013, 62(47):967-71.
2. Saavedra Juarez N, Chavez Ramos JE, Gomez Alonso C, Rodriguez-Orozco AR: [Low height and weight associated with lead-chronic intoxication in a group of children from families potters]. *Nutr Hosp* 2010, 25(3):470.
3. Wang J, Zhu H, Yang Z, Liu Z: Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol* 2013, 45(4):395-8.
4. Herman DS, Geraldine M, Venkatesh T: Evaluation, diagnosis, and treatment of lead poisoning in a patient with occupational lead exposure: a case presentation. *J Occup Med Toxicol* 2007, 2:7.
5. Wang L, Wang JY, Bai H, Li XF, Wan F: [Impact of excessive blood-lead levels on T cell subsets in lead exposed workers]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2011, 19(6):1509-11.
6. Turgut S, Polat A, Inan M, Turgut G, Emmungil G, Bican M *et al*: Interaction between anemia and blood levels of iron, zinc, copper, cadmium and lead in children. *Indian J Pediatr* 2007, 74(9):827-30.

Table II
Comparison of trace element levels in the blood according to gender

Gender	n	Pb ($\mu\text{g/L}$)	Zn ($\mu\text{mol/L}$)	Ca (mmol/L)
Female	60	43.96 ± 19.30	58.42 ± 11.11	1.77 ± 0.21
Male	60	36.14 ± 16.31	62.61 ± 14.07	1.81 ± 0.26

7. Papageorgiou T, Zacharoulis D, Xenos D, Androulakis G: Determination of trace elements (Cu, Zn, Mn, Pb) and magnesium by atomic absorption in patients receiving total parenteral nutrition. *Nutrition* 2002, 18(1):32-4.
8. Leads from the MMWR. Preventing lead poisoning in young children--United States. *JAMA* 1985, 253(15):2182-3.
9. Johns KA: The Programming Environment for Statistical Tabulation. *Int J Biomed Comput* 1986, 19(3-4):161-73.
10. Zhao TT, Chen B, Wang HP, Wang R, Zhang H: Evaluation of toxic and essential elements in whole blood from 0- to 6-year-old children from Jinan, China. *Clin Biochem* 2013, 46(7-8):612-6.
11. Xu J, Sheng L, Yan Z, Hong L: Blood lead and cadmium levels in children: A study conducted in Changchun, Jilin Province, China. *Paediatr Child Health* 2014, 19(2):73-6.
12. Ngueta G, Ndjaboue R: Blood lead concentrations in sub-Saharan African children below 6 years: systematic review. *Trop Med Int Health* 2013, 18(10):1283-91.
13. Preventing lead poisoning in young children. A statement by the Center for Disease Control. *J Pediatr* 1978, 93(4):709-20.
14. Zahran S, Laidlaw MA, McElmurry SP, Filippelli GM, Taylor M: Linking source and effect: resuspended soil lead, air lead, and children's blood lead levels in Detroit, Michigan. *Environ Sci Technol* 2013, 47(6):2839-45.
15. Farkas E, Batka D, Pataki Z, Buglyo P, Santos MA: Interaction of desferrioxamine B (DFB) model dihydroxamic acids with some essential and toxic metal(II) ions: effects of the structure and length of connecting chains on the metal ion selectivity. *Dalton Trans* 2004(8):1248-53.
16. Kerper LE, Hinkle PM: Cellular uptake of lead is activated by depletion of intracellular calcium stores. *J Biol Chem* 1997, 272(13):8346-52.
17. Park JD, Cherrington NJ, Klaassen CD: Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci* 2002, 68(2):288-94.
18. Ahamed M, Singh S, Behari JR, Kumar A, Siddiqui MK: Interaction of lead with some essential trace metals in the blood of anemic children from Lucknow, India. *Clin Chim Acta* 2007, 377(1-2):92-7.
19. Wang H, Shi H, Chang L, Zhang X, Li J, Yang Y *et al*: Association of blood lead with calcium, iron, zinc and hemoglobin in children aged 0-7 years: a large population-based study. *Biol Trace Elem Res* 2012, 149(2):143-7.



Original / *Pediatría*

Programa educativo afecta positivamente el consumo de grasa, frutas, verduras y actividad física en escolares Mexicanos

Trinidad Quizán-Plata¹, Liliana Villarreal Meneses², Julián Esparza Romero³, Adriana V. Bolaños Villar³ y R. Giovanni Diaz Zavala¹

¹Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora. ²Universidad del Valle de México (UVM). ³Centro de Investigación en alimentación y Desarrollo, AC. México.

Resumen

Introducción: Una dieta inadecuada y la falta de actividad física, son de los factores de riesgo más importantes de mortalidad y carga de enfermedad en México y muchos otros países alrededor del mundo.

Objetivo: El propósito de esta investigación fue analizar el efecto de una intervención educativa sobre el consumo de frutas, verduras, grasa y actividad física en escolares de Sonora México.

Métodos: Se contó con dos grupos homogéneos de escuelas; 3 con programa de intervención y 3 sin programa de intervención. La intervención consistió de un taller educativo en nutrición y otro en actividad física para escolares y pláticas educativas en nutrición y actividad física para padres de familia. Se aplicaron pre y post-intervención recordatorio de 24-h, cuestionario de actividad física, conocimientos en nutrición y mediciones antropométricas.

Resultados: Ciento veintiséis de los 129 escolares que iniciaron la intervención fueron medidos al final de la intervención (97.7%). Después del programa de intervención el consumo de frutas y verduras de los escolares intervenidos fue significativamente mayor ($p=0.032$) y el consumo de grasa total disminuyó ($p=0.02$). Los escolares intervenidos aumentaron el número de horas de actividad física y disminuyeron las actividades sedentarias ($p=0.04$ y $p=0.006$ respectivamente). Además, mostraron mayor conocimiento en nutrición que los no intervenidos ($p=0.05$).

Conclusión: El programa fue efectivo en mejorar el consumo de frutas, verduras y grasas en la dieta de los escolares, además mostró efecto positivo en la actividad física y los conocimientos en nutrición.

(Nutr Hosp. 2014;30:552-561)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7438

Palabras Clave: Intervención. Escolares. Consumo de frutas y verduras. Actividad física. Sedentarismo.

Correspondencia: Dra. Trinidad Quizán Plata.
Departamento de Ciencias Químico Biológicas.
Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N Colonia Centro.
Hermosillo, Sonora CP 83000.
E-mail: tqizan@guayacan.uson.mx

Recibido: 18-III-2014.

1.ª Revisión: 8-V-2014.

Aceptado: 19-VI-2014.

EDUCATIONAL PROGRAM HAD A POSITIVE EFFECT ON THE INTAKE OF FAT, FRUITS AND VEGETABLES AND PHYSICAL ACTIVITY IN STUDENTS ATTENDING PUBLIC ELEMENTARY SCHOOLS OF MEXICO

Abstract

Introduction: Poor diet and lack of physical activity are the most important risk factors of mortality and burden of disease in Mexico and many other countries around the world.

Objective: The purpose of this research was to analyze the effect of an educational intervention on The consumption of fruits, vegetables, fat, physical activity and inactivity in students attending public primary school of Sonora Mexico.

Methods: The intervention consisted of educational workshops on nutrition and physical activity aimed to the students and educational talks on nutrition and physical activity aimed to parents. Anthropometric, 24 hours recall, nutrition-knowledge, and physical-activity questionnaires pre- and post-intervention were applied in order to evaluate changes in both groups.

Results: 126 of the initial 129 students (97.7%) were evaluated at the end of the intervention. the consumption of fruits and vegetables was significantly higher after the intervention ($p=0.0032$) and the consumption of total fat decreased ($p=0.02$) in the intervention schools. Moreover, intervention increased physical activity ($p=0.04$) and decreased sedentary activities ($p=0.006$). Intervention students obtained higher knowledge in nutrition ($p=0.05$) at the end of intervention.

Conclusion: The intervention had a positive effect on improve fruits, vegetables and fat consumption, physical activity and nutrition knowledge.

(Nutr Hosp. 2014;30:552-561)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7438

Key words: Intervention. Students. Fruit and vegetables consumption. Physical activity. Sedentary.

Introducción

Una dieta inadecuada –baja en frutas y verduras y alta en grasa– y la falta de actividad física, son de los factores de riesgo más importantes de mortalidad y carga de enfermedad en México y muchos otros países alrededor del mundo^{1,2}. Se ha estimado que tan solo el consumo adecuado de frutas y verduras podría reducir la carga total mundial de morbilidad un 1.8%, la carga por cardiopatía isquémica e ictus isquémico un 31% y 19%, respectivamente, además de reducciones importantes en algunos tipos de cáncer².

La reducción en el consumo de grasas y el aumento de la actividad física también supone numerosos beneficios a corto y largo plazo, que van desde un menor riesgo de obesidad y mejora en los parámetros bioquímicos, hasta reducciones en la morbilidad y mortalidad por enfermedades crónico degenerativas.^{3,4} A pesar del beneficio que representa el fomento de estas prácticas, la mayoría de los países centran sus esfuerzos en la medicina curativa utilizando casi todo el recurso económico para el tratamiento de pacientes después de que se han enfermado o lesionado o para ayudar a controlar condiciones crónicas preexistentes⁵. Lamentablemente esto conlleva costos elevados y deterioro de la calidad de vida; mientras que la prevención es poco valorada, subutilizada y sin suficiente financiamiento. Algunas estimaciones sugieren que la inversión en medidas preventivas es de solo el 3% del gasto en salud⁶.

El periodo escolar es el momento propicio para promover una dieta sana y un estilo de vida activo. Para muchos países en desarrollo como México, el tiempo que pasan los niños en las escuelas, es una buena opción para realizar actividad física. A pesar de la gran oportunidad que representan las escuelas, son pocos los programas de intervención implementados⁷.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de una intervención educativa sobre el consumo de frutas y verduras, consumo de grasa, actividad física y conductas sedentarias en niños escolares mexicanos mediante un ensayo aleatorizado.

Sujetos y metodología

Esta investigación presentó un diseño controlado y aleatorizado. La intervención inició en diciembre de 2010 y finalizó en septiembre de 2011; con una duración de 9 meses. El reclutamiento y desarrollo de la intervención se realizó en escuelas primarias públicas oficiales del turno matutino de la ciudad de Hermosillo, Sonora localizadas en áreas con índices de marginación medio, bajo y muy bajo. Las variables primarias que se buscaron modificar mediante el programa de intervención fueron: aumento del consumo de frutas y verduras, disminución del consumo de grasa total, disminución de las actividades sedentarias y aumento de la actividad física.

Selección de las escuelas

El universo de la muestra fue de 103 escuelas ubicadas en Hermosillo Sonora, según información de por la Secretaría de Educación y Cultura (SEC). Éstas se clasificaron en tres estratos o grupos por su localización en base a su índice de marginación (medio, bajo y muy bajo), de acuerdo a información proporcionada por la Comisión Estatal de Población (COESPO). La selección de las escuelas participantes se realizó de la siguiente manera: en cada uno de los estratos o grupos se seleccionaron de manera aleatoria dos escuelas, de tal manera que al final se tuvieron 6 (tres pares de escuelas con diferente índice de marginación). Se cuidó que las escuelas seleccionadas tuvieran una distancia de separación considerable entre ellas para evitar la contaminación de los datos, es decir que la información recibida por una escuela intervenida como parte del tratamiento no se compartiera con la escuela par no intervenida.

Asignación de los tratamientos a las escuelas seleccionadas

La asignación del programa de intervención/no-intervención se hizo de manera aleatoria con el propósito de que al final se formaran dos grupos homogéneos con 3 escuelas cada uno; 3 con programa de intervención y 3 sin programa de intervención.

Programa de intervención piloto 2008

Como parte de un plan piloto, en agosto de 2008 se diseñó un programa educativo para promover estilos de alimentación y actividad física saludables en niños y en padres de familia, el cual estuvo constituido por cuatro componentes: a) Taller educativo en nutrición para escolares, b) Taller educativo en actividad física recreativa para escolares, c) Pláticas educativas en nutrición y actividad física para padres de familia y d) Pláticas generales de alimentos para el grupo control. Este programa se aplicó de enero a junio de 2009, a un grupo de escolares con edades entre 6 a 8 años de una escuela primaria pública localizada en un área de medio índice de marginación (n= 54). Al finalizar la intervención, el consumo de proteína, calcio, fibra y vitamina E, fue mayor en los intervenidos ($p<0.05$). Así mismo, aumentó la proporción de escolares que practicaron juegos organizados ($p<0.05$). El consumo de frutas, verduras y grasa total no tuvieron un efecto significativo⁸.

Por lo anterior, en septiembre de 2010, se realizaron las adecuaciones necesarias, desde el diseño del estudio hasta las estrategias empleadas con los niños para que fueran mejor aceptadas y motivantes para su edad, que resultara en un programa nuevo con resultados prometedores. Lo anterior, con el propósito de mejorar los resultados del programa piloto (tabla I).

Tabla I
Cambios realizados al programa piloto

<i>Componentes</i>	<i>Programa piloto 2008 (pláticas y actividades)[†]</i>	<i>Programa adaptado 2010 (pláticas y actividades)[‡]</i>
Taller educativo en nutrición para escolares*	1. Los alimentos 2. Alimentos no saludables 3. Arcofrís de frutas y verduras 4. Frutas y verduras blancas y verdes 5. Frutas y verduras amarillas y naranjas 6. Frutas y verduras rojas y moradas	1. Los alimentos 2. Alimentos no saludables 3. Las grasas parte 1 4. Las grasas parte 2 5. Los alimentos saludables: frutas y verduras 6. Frutas y verduras blancas y verdes 7. Frutas y verduras amarillas y naranjas 8. Frutas y verduras rojas y moradas 9. Taller de cocina
Taller educativo en actividad física recreativa para escolares	1. La actividad física y los tipos de actividad física 2. Cuentos relativos a realizar actividad física en DVD 3. Clases de zumba 4. Juegos recreativos	1. La televisión y los videojuegos 2. La actividad física y los tipos de actividad física 3. El baile y los juegos recreativos 4. Los deportes 5. Práctica de zumba y juegos recreativos (bebeche, el stop, salto de la cuerda y el liguero)
Pláticas educativas en nutrición y actividad física para padres de familia	1. Principios básicos de nutrición 2. Componentes de riesgo y protectores de la dieta 3. Promoción de la actividad física	1. Hábitos saludables de alimentación 2. Beneficios en el consumo de frutas y verduras 3. Beneficios en el consumo limitado de grasas 4. La economía del hogar 5. La actividad física y el sedentarismo.
Pláticas generales de alimentos para el grupo control	1. Consumo regional de alimentos 2. Producción principal de alimentos en Sonora	Sin intervención

Fuente: Elaboración propia.

* Durante la intervención hubo degustación de frutas y verduras del color correspondiente.

[†] El material didáctico utilizado consistió de diapositivas en presentación con PowerPoint.

[‡] El material didáctico utilizado consistió en videos con personajes de frutas que interactuaban con los escolares.

Programa de intervención adaptado 2010

El programa de intervención adaptado en 2010, dirigido tanto a escolares como a padres de familia estuvo integrado por tres componentes: a) Taller educativo en nutrición para escolares, b) Taller educativo en actividad física recreativa para escolares, c) Pláticas educativas en nutrición y actividad física para padres de familia.

El primero de ellos relativo a educación en nutrición se dividió en tres partes. La primera consistió en la proyección de 8 videos con temas educativos referentes a nutrición, uno por semana (tabla I). Los videos fueron elaborados con personajes de dibujos animados diseñados especialmente para esta intervención: “*Freshina*”, “*Peris*” y “*Manzón*”, quienes durante aproximadamente 10 minutos proporcionaban información nutricia e interactuaban con los escolares mediante preguntas relativas a cada sesión. En la segunda parte, los escolares realizaron actividades manuales para reforzar lo visto en el video, como colorear

dibujos relacionados con el tema tratado o rellenarlos con papel china. Otras actividades de refuerzo fueron resolver crucigramas con preguntas sencillas pero fundamentales de cada tema y buscar palabras clave en sopas de letras. En la tercera parte, los escolares degustaron alimentos acordes al tema, por ejemplo: cacahuates, nueces, almendras en el tema de grasas o frutas y verduras en la sesión correspondiente.

Luego de terminadas las 8 sesiones de videos, el componente de nutrición además contempló una sesión de taller de cocina con el propósito de aplicar los conocimientos transmitidos a través de los videos. Se supervisó a los escolares durante la elaboración de un menú completo de un día que incluyó desayuno, comida, cena y 2 colaciones, siguiendo las recomendaciones vistas en las sesiones anteriores. Para motivar la participación de los escolares en la elaboración de platillos saludables, se les proporcionaron trajes de chefs (mandiles y gorros) con la leyenda “*Chef Saludable*”.

El segundo componente del programa fue sobre actividad física. En las primeras cuatro sesiones (una por

semana) se proyectaron videos donde “*Manzón*” (una manzana fuerte) les explicaba a los niños los beneficios de practicar deportes y ejercitarse, además de las consecuencias negativas del sedentarismo y del exceso de ver televisión y jugar video juegos (tabla I).

La actividad que realizaron los escolares como parte del componente de actividad física fue práctica de zumba 1 vez por semana en 4 ocasiones, donde los niños bailaron temas apropiados para su edad durante 1 hora, guiados por un instructor experimentado después de realizar calentamiento para prevenir algún daño.

Como parte del componente de actividad física, se brindó una plática enfocada a promover el deporte organizado y los juegos tradicionales. Entre los deportes organizados se mencionaron: futbol soccer, futbol americano, beisbol, voleibol y baloncesto. Los juegos tradicionales que se fomentaron entre los escolares fueron salto de la cuerda o sogá, el ligüero (saltos sobre una banda elástica sostenida por dos niños), el stop (juego donde los niños se colocan dentro de un gran círculo y compiten para brincar al centro a otro que contiene la palabra stop), la bebeleche conocido también como el avión o la rayuela (juego en el que se dibujan en el suelo varios recuadros numerados sobre los que los niños saltan por turno). Así, mismo, en cada escuela intervenida se solicitó permiso para dibujar y pintar de manera permanente una bebeleche para que los escolares jugaran durante el recreo.

El tercer componente del programa consistió en pláticas para los padres de familia presentadas con proyector. Los temas abordados fueron: hábitos saludables de alimentación, beneficios en el consumo de frutas y verduras, beneficios en el consumo limitado de grasas, la economía del hogar, la actividad física y el sedentarismo (tabla I). Se llevó a cabo una sesión por mes con una duración de 20 minutos de exposición de tema a tratar y 10 minutos para preguntas. Al finalizar cada plática se realizó la degustación de alimentos saludables relativos a cada tema. Se proporcionó además, la información educativa en nutrición a través de folletos diseñados exclusivamente para los padres, con el propósito de reforzar los conocimientos adquiridos durante las sesiones.

Grupo no intervenido

Los escolares de las tres escuelas seleccionadas y clasificadas como no intervenidas, no recibieron ninguna información nutricional ni de actividad física. Solo se les invitó a participar en las mediciones corporales y en la aplicación de las encuestas dietarias al inicio y final del estudio.

Mediciones pre-intervención

Recordatorio de 24 horas. Se registraron los alimentos y bebidas que consumieron los escolares du-

rante las 24 horas previas a la entrevista. Se realizó el registro detallado de la cantidad de cada alimento y bebida consumido, incluyendo recetas y forma de preparación.

Para el análisis, se utilizó una tabla de composición de alimentos diseñado por investigadores de CIAD que incluye la composición nutricional de platillos regionales sonorenses⁹.

Cuestionario de actividad física. Se estimaron los tiempos destinados a la actividad física y actividades sedentarias, mediante un cuestionario validado para niños mexicanos¹⁰. El cuestionario se llenó con la ayuda de alguno de los padres.

De manera complementaria, a los escolares se les realizaron mediciones antropométricas como peso, talla y edad, y se les aplicó un cuestionario de conocimientos y hábitos en nutrición. Además, a los padres de familia se les solicitó información sociodemográfica.

Mediciones post-intervención

Para estimar el efecto del programa se aplicó nuevamente el recordatorio de 24 h, el cuestionario de actividad física y el cuestionario de conocimientos y hábitos en nutrición a los escolares después de dos meses de finalizada la intervención.

Análisis estadísticos

Se realizaron análisis descriptivos (medias, desviaciones estándar), prueba de t y de Mann-Whitney para muestras independientes, prueba χ^2 y análisis de regresión lineal. Las actividades deportivas y sedentarias se midieron en horas por semana. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0 y el STATA versión 11.0.

Resultados

Características generales de la población en estudio

En la evaluación inicial participaron 129 escolares, el 48.84% (n=63) fueron intervenidos y 51.16% (n=66) no intervenidos. Durante el transcurso de la intervención, 3 escolares abandonaron el estudio debido al cambio de escuela, contándose al final con la participación de 62 de los 63 escolares intervenidos (98.4%) y 64 de los 66 escolares no intervenidos (97%).

Las características antropométricas al inicio del estudio de los escolares se muestran en la tabla II. No se observaron diferencias significativas entre los escolares intervenidos y los no intervenidos, como era de esperarse debido al método de aleatorización para formar los grupos. Las características sociodemográficas de las familias de los escolares se muestran en la tabla III.

Consumo de frutas y verduras y grasa total

Respecto al consumo de frutas y verduras, los escolares intervenidos en este estudio ingirieron más cantidad que los no intervenidos (figura 1). La ingesta en los intervenidos fue de 462 g/día al inicio y 452g/día al final, al contrario de los escolares no intervenidos los cuales mostraron un consumo menor en la segunda medición (471 g/día al inicio y 376 g/día al final).

Por otro lado, los escolares intervenidos consumieron menos grasa total en comparación a los no intervenidos de manera significativa (figura 2).

Actividad física y sedentarismo

La tabla IV, muestra el análisis de regresión lineal para evaluar el efecto de la intervención en la acti-

Tabla II
Datos antropométricos iniciales de los escolares

<i>Grupos de estudio</i>			
<i>Variables</i>	<i>Intervenidos</i>	<i>No intervenidos</i>	<i>p</i>
Sexo*			
Mujeres (n)	33	32	0.71
Hombres (n)	29	32	
Edad (meses) [†]	82.80 ± 17.81	85.85 ± 3.61	0.18
Peso (kg) [‡]	27.17 ± 7.67	26.25 ± 6.67	0.46
Talla (cm) [‡]	123.28 ± 6.59	122.66 ± 5.72	0.58
IMC (percentil) [‡]	62.33 ± 31.87	63.06 ± 29.32	0.19

Fuente: Elaboración propia

*Proporciones

[†]Comparación de medias para muestras independientes

Tabla III
Características socio-demográficas de la familia de los escolares en estudio

	<i>Intervenidos</i>		<i>No intervenidos</i>		<i>p</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>			
Estado Civil madre*	Casada	45	72.6	Casada	47	73.4	0.46
	Soltera	4	6.5	Soltera	6	9.4	
	Unión libre	8	12.9	Unión libre	8	12.9	
	Separada/divorciada	5	8.0	Separada/divorciada	3	4.7	
Escolaridad madre*	Primaria	7	11.3	Primaria	6	9.4	0.87
	Secundaria	14	22.6	Secundaria	19	29.7	
	Preparatoria	14	22.6	Preparatoria	16	25	
	Técnica	13	21	Técnica	11	17.2	
	Licenciatura	13	21	Licenciatura	11	17.2	
	Posgrado	1	1.6	Posgrado	1	1.6	
Escolaridad del padre*	Primaria	1	3.4	Primaria	4	6.9	0.21
	Secundaria	22	37.9	Secundaria	13	22.4	
	Preparatoria	14	24.1	Preparatoria	14	24.1	
	Técnica	3	5.2	Técnica	5	8.6	
	Licenciatura	15	25.9	Licenciatura	21	36.2	
	Posgrado	2	3.4	Posgrado	1	1.7	
Ingreso familiar mensual ^{† ‡}	11 854 ± 6 602		10 543 ± 6 370		0.19		
Miembros en el hogar [§]	5 ± 1		5 ± 1		0.54		

Fuente: Elaboración propia.

* χ^2 .

[†]Prueba de Mann-Whitney.

[‡]Pesos mexicanos.

[§]Prueba de T.

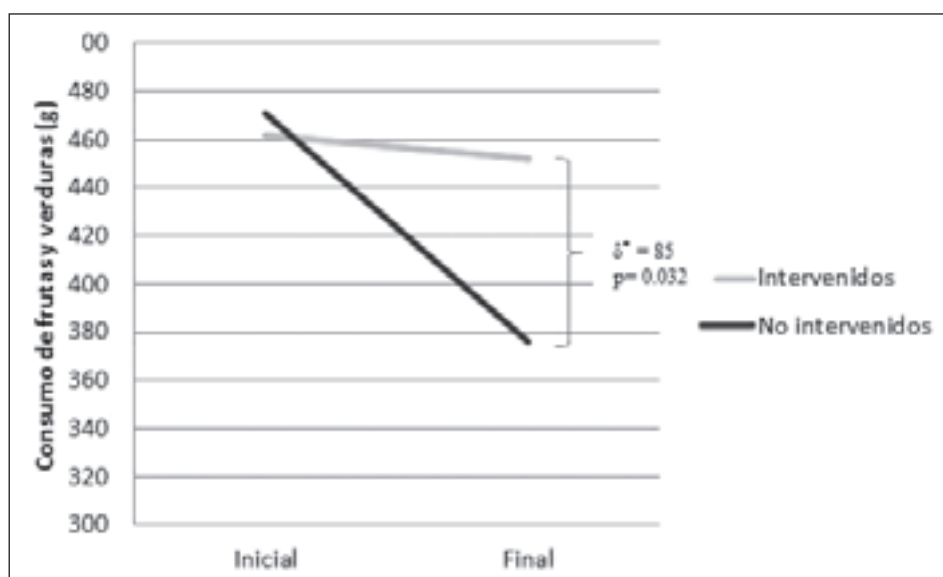


Fig. 1.—Diferencia en el consumo de frutas y verduras entre escolares intervenidos y no intervenidos.
Fuente: Elaboración propia.
* δ =Diferencias de medias, prueba de t.

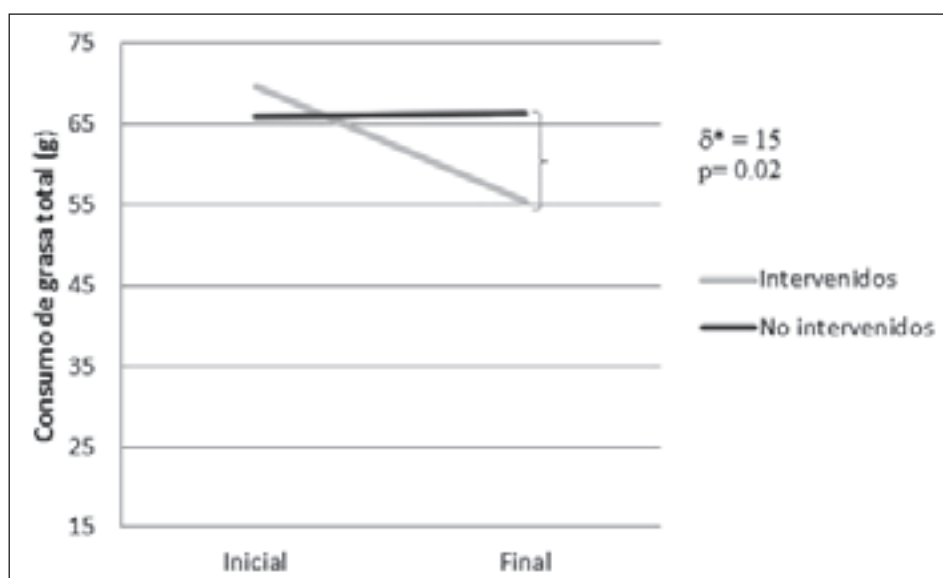


Fig. 2.—Diferencia en el consumo de grasa total en escolares intervenidos y no intervenidos.
Fuente: Elaboración propia.
* δ =Diferencias de medias, prueba de t.

Tabla IV					
Medias (IC 95%) de las horas por semana en actividades deportivas y sedentarias en modelos sin ajustar y después de ajustar por las posibles diferencias al inicio del estudio					
Variable*	No intervenido		Intervenido		p
	$\bar{x}$	IC	$\bar{x}$	IC	
Sin ajustar					
Actividades deportivas	4.5	(3.6,5.8)	6.3	(5.2, 7.6)	0.041
Actividades sedentarias (ver tv, videojuegos)	16.7	(14.3,19.5)	12.7	(11.3,14.3)	0.006
Ajustadas por valores iniciales					
Actividades deportivas	4.5	(4.0,5.0)	6.4	(5.6,7.1)	0.003
Actividades sedentarias (ver tv, videojuegos)	16.7	(15.8,17.7)	12.5	(11.7,13.4)	0.005

Fuente: Elaboración propia

*Medias obtenidas después de exponenciar la media de logaritmo natural

vidad física de los escolares. Según los resultados se encontró un efecto positivo en la actividad física. Los escolares intervenidos realizaron 6.4 horas a la semana de actividad deportiva, mientras que los escolares no intervenidos sólo realizaron 4.5 horas, asimismo, se observa que las actividades sedentarias semanales fueron significativamente menores en los escolares intervenidos en comparación con los no intervenidos (12.5 vs. 16.7 h/semana, respectivamente), en modelos ajustados por valores iniciales. Resultados similares se encontraron en modelos sin ajuste.

De manera complementaria y como hallazgo favorable, fue que los escolares intervenidos al final mostraron en algunos puntos mayor conocimiento en nutrición que los no intervenidos (tabla V).

Discusión

El sobrepeso y obesidad en los niños, es un problema de salud pública muy serio que va en aumento a nivel mundial¹¹. En México la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en escolares entre 5 y 11 años se ha mantenido alta en los últimos 6 años, con valores de 34.4%, (19.8% para sobrepeso y 14.6% para obesidad¹². Esto es preocupante, ya que los niños con obesidad tienen un riesgo de ser adultos con obesidad de 2 a 7% mayor que los que no la presentan¹⁵. De acuerdo a la prevalencia estimada nacional, un tercio de los ni-

ños en edad escolar requieren apoyo para mejorar su estado nutricional.

Las estrategias de prevención para combatir el sobrepeso y obesidad en los escolares son necesarias. Se considera que el periodo entre los 5 y los 7 años, también conocido como “rebote de adiposidad”, es crítico para el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Además, lo aprendido por los niños en esta etapa, es una base fuerte para evitar problemas posteriores en la adolescencia y adultez^{13,14}. Se ha realizado mucha investigación en la implementación de programas para tratar a los niños con obesidad; mientras que los dirigidos a su prevención, es limitada^{14,15,16}. El diseño y la implementación de estrategias de prevención como la presentada en este estudio, no solo atacan los casos ya presentes con problemas en el estado nutricional, sino que también contribuiría para fomentar un estilo de vida saludable en todos los niños.

Respecto a este programa, el método de aleatorización fue efectivo ya que se logró partir de una muestra totalmente homogénea. En general, tanto las características socioeconómicas de las familias, como las antropométricas de los niños intervenidos y no intervenidos fueron similares al inicio del estudio.

Las adaptaciones realizadas al nuevo programa tuvieron éxito en cuanto a la participación tanto de los niños como la de sus padres. De acuerdo a Allender et al. (2006), los niños participan más en deportes y actividades recreativas que son divertidas y no se ge-

Tabla V
Porcentaje de respuestas afirmativa en hábitos y conocimientos en nutrición al final de la intervención en los escolares de ambos grupos

<i>Preguntas</i>	<i>% Intervenidos con respuesta afirmativa</i>	<i>% No intervenidos con respuesta afirmativa</i>	<i>P*</i>
Habitualmente, ¿realizas alguna de las comidas del día con tu familia?	91 (n=58)	88 (n=52)	0.654
¿Comes o cenas habitualmente a la misma hora?	91 (n=58)	91 (n=54)	0.861
¿Compras o ayudas a comprar algún alimento para tu familia?	87 (n=55)	81 (n=48)	0.365
¿Participas alguna vez en la elaboración de comidas en tu casa?	69 (n=44)	54 (n=32)	0.098
¿Comes o bebes alimentos que ves en los anuncios?	38 (n=40)	42 (n=25)	0.025
¿Sabes lo que significa alimentación equilibrada?	60 (n=35)	14 (n=8)	0.001
¿Sabes que es el plato del bien comer?	95 (n=55)	19 (n=11)	0.001
¿Consideras mejor las comidas de casa que las que se ofrecen en puestos de comida rápida?	90 (n=55)	85 (n=50)	0.370
¿Conoces las porciones de frutas y verduras que se deben consumir diariamente?	87 (n=53)	22 (n=13)	0.000
¿Sabes distinguir entre alimentos saludables y no saludables?	98 (n=61)	83 (n=49)	0.003

Fuente: Elaboración propia

*Análisis de proporciones mediante tablas de contingencia usando χ^2 de Pearson

nera competencia. Así mismo, sostienen que el apoyo de los padres es importante y se obtiene cuando tales actividades se realizan en un ambiente seguro¹⁷. En el presente estudio se observó que los niños intervenidos estuvieron en todo momento motivados, por los personajes animados, las actividades manuales de refuerzo, los talleres de cocina y los juegos que formaron parte del componente de actividad física. Los padres cooperaron con confianza, debido a que todo el programa se aplicó dentro de las instalaciones de las escuelas. Esto fue positivo en el logro de los resultados, ya que el incluir a los padres podría haber influido en el ambiente familiar, y a su vez en la conducta alimentaria de los niños^{18,19}.

Respecto al consumo de fruta, los escolares intervenidos en este estudio ingirieron más cantidad y variedad que los no intervenidos. Además, mantuvieron una ingesta de frutas y verduras mayor a lo recomendado (400 g/día). Esto se logró junto con las madres, a quienes durante las pláticas de nutrición se les dieron consejos sencillos como comprar frutas de temporada, económicamente más accesibles. La ingestión de frutas contribuye a reducir la densidad energética de la dieta por su alto contenido de agua y el aporte de fibra soluble e insoluble, además el tipo de carbohidratos que contienen aumenta la saciedad²⁰. Por el contrario, se ha observado en niños y jóvenes españoles, que el consumo de fruta y verdura bajo (menor de 160 g/día), se asocia con una mayor prevalencia de obesidad²¹. En un análisis sobre el consumo de frutas y verduras en Chile, Olivares y Bustos (2006), estimaron que la población infantil consume la mitad de lo recomendado (164 a 229 g/día), independientemente de su nivel socioeconómico y de disponer de una gran variedad a precios accesibles²². Al evaluar las preferencias de los niños para aumentar su ingesta, comentaron que les gustaría comer más frutas y verduras crudas, preparadas en forma atractiva, y que se publicitaran en televisión. De igual forma, niños Brasileños sugieren que una colación (snack) saludable y apetecible podría ser aquella preparada con fruta²³.

Los talleres de cocina que se impartieron en este estudio cumplen con las preferencias de los niños mencionadas anteriormente. Por un lado, se realizaron sesiones de degustación de frutas y verduras crudas que ayudaron a despertar la curiosidad de probar nuevos sabores, como el de la cebolla, que los niños no hubieran comido antes. Se presentaron en un mismo plato frutas y verduras contrastando colores que las hiciera lucir más apetecibles, promoviendo su consumo a través de los videos protagonizados por personajes hechos de las mismas frutas, lo cual atrajo la atención de los niños.

Los escolares intervenidos consumieron menos grasa total en comparación a los no intervenidos. Aunque los principales alimentos aportadores de grasa de ambos grupos fueron similares, la frecuencia de consumo fue distinta. Los intervenidos consumieron principal-

mente palomitas de maíz, que además de grasa insaturada son fuente de fibra; mientras que el principal alimento de los no intervenidos fueron las galletas con chispas de chocolate, seguido de queso chihuahua, queso cocido y tostitos que contienen mucho más grasa total y saturada por porción comestible, que las palomitas de maíz.

Al respecto, en un estudio con una muestra representativa nacional, se observó que los alimentos más consumidos por escolares mexicanos en la escuela son productos lácteos y lácteos fermentados, antojitos (preparados con grasa, proteínas y cereales), bebidas azucaradas sin leche, pastelillos y galletas¹¹. Todos estos con alto contenido de energía. Entonces, se podría pensar que la elección de los niños intervenidos en este estudio estuvo bien influenciada con el programa aplicado.

Los escolares intervenidos en este estudio dedicaron más tiempo a la semana a actividades deportivas en comparación a los escolares no intervenidos. Así, el mantener ocupados a los niños en juegos o deportes que favorezcan el gasto de energía, evita que recurran a otras actividades que promueven el sedentarismo, lo cual en la vida moderna ocurre fácilmente, promoviendo además el consumo de alimentos en exceso²⁴.

En este estudio, los niños intervenidos redujeron significativamente el número de horas a la semana dedicadas a actividades sedentarias que los no intervenidos. Es bien sabido que en nuestros días, los niños generalmente pasan mucho tiempo sentados viendo televisión o jugando con la computadora. Mientras la variedad de programas televisivos se incrementa y exista más equipo de video juegos a su alcance, el riesgo de desarrollar obesidad aumenta²⁵. Se estima que por cada hora que los niños juegan con aparatos electrónicos diariamente, dicho riesgo se duplica²⁵. Por ello, las pláticas de concientización sobre la importancia de evitar el sedentarismo en los escolares deben promoverse en forma reiterativa en las escuelas a fin de mejorar su estado nutricional y disminuir el tiempo invertido principalmente en ver televisión.

El tiempo que pasan los niños viendo televisión es un factor mediador entre el consumismo y la obesidad. En una muestra de 484 niños entre 6 y 13 años, de San Luis Potosí, México, se observó que el 41% dedicaba entre 1 y 3 horas diarias a ver televisión. El 81% lo hacía cuando comía y al 80% le gustaba comer mientras veía televisión²⁶. Esto es preocupante ya que ver la televisión mientras se come, induce un aumento de la ingesta calórica. Además, el gusto por comer botanas (snack) aumenta, cuando se ve televisión^{18,24}.

En México durante el horario infantil de uno de los canales de televisión, los niños reciben entre 12 mil y 20 mil impactos anuales de alimentos²⁷. Los más anunciados son de contenido nutricional pobre como bebidas con azúcar añadida, dulces, frituras y cereales con azúcar añadida²⁸. Lo mismo sucede en países como Aus-

tralia, donde la hora infantil es bombardeada con anuncios de alimentos energéticamente densos²⁹. Como una medida de protección para los niños de Corea del Sur, el gobierno restringió la propaganda en televisión de este tipo de alimentos en la hora de programas infantiles³⁰. Acciones como éstas han sido implementadas en países como España, Suecia, Polonia, Italia, Finlandia y Alemania, entre otros³¹. Mientras que este tipo de medidas no se implementen en México y en otros países en desarrollo, se debe promover mucho más la actividad física y disminuir el tiempo empleado en ver televisión para ayudar a los niños a lograr un equilibrio energético.

En relación a los conocimientos en nutrición, nuestros resultados, coinciden con los obtenidos en un estudio realizado por Müller y cols. (2001) en Alemania, donde se aplicó un programa de prevención de obesidad a niños entre 5 y 7 años de edad, que incluyó entre otras estrategias la educación nutricia. Tres meses después de finalizada la intervención, el 60% de los niños mejoró su conocimiento de nutrición¹⁴. Así mismo, en niños entre 7 y 11 años de Inglaterra, se puso en marcha un programa para promover alimentación saludable y actividad física con el fin de reducir factores causantes de obesidad. Al analizar su efecto en el conocimiento adquirido por los niños intervenidos, se observó que no solo mejoró el conocimiento básico sobre nutrición sino también la comprensión de los beneficios que tiene la dieta y la actividad física en la salud¹⁵.

Se esperaría que el proporcionar conocimiento nutricional a los niños fuera una medida de empoderamiento. Así, podrían estar protegidos en cierta manera, de campañas de mercadeo que los induce a consumir alimentos energéticamente densos y de contenido nutricional pobre³².

En general, el programa evaluado en el presente estudio apoya 4 de los 10 objetivos prioritarios del Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria en México, desarrollado por la Secretaría de Salud³³ para combatir el sobrepeso y la obesidad. Se logró incrementar el consumo de frutas y verduras; así como disminuir la ingestión de grasa total en la dieta de los escolares intervenidos. Se mejoró la capacidad de toma de decisiones informadas en los niños intervenidos, sus padres y maestros, sobre una dieta correcta a través de la educación en nutrición y se fomentó la actividad física en el entorno escolar.

El programa educativo implementado para promover estilos de alimentación y actividad física saludables en escolares y en padres de familia fue efectivo en relación a los cambios significativos observados. Además, se tuvo muy buena respuesta al participar ellos y sus padres, lo cual es un factor esencial para lograr dichos cambios. Por ello, se sugiere que este tipo de intervenciones de promoción, formen parte del plan educativo de las escuelas primarias mexicanas, con la finalidad de contribuir en la reducción del sobrepeso y obesidad infantil.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el recurso que proporcionó para este estudio a través del proyecto CB-2007-01. Clave 000000000083244 "Promoción de la actividad física y hábitos de alimentación saludables para prevenir sobrepeso y obesidad en escolares del Estado de Sonora".

Referencias

- González-Pier E, Gutiérrez-Delgado C, Stevens G, Barraza-Lloréns M, Porras-Condey R, Carvalho N, et al. Definición de prioridades para las intervenciones de salud en el sistema de protección social en salud de México. *Salud Pública Mex* 2007;49 Suppl 1:S37-52.
- Lock K, Pomerleau J, Causser L, Altmann DR, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organ* 2005 Feb 83;(2):100-8.
- Daniels SR, Pratt CA, Hayman LL. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation* 2011 Oct 124;(15):1673-86.
- Lambourne K, Donnelly JE. The role of physical activity in pediatric obesity. *Pediatr Clin N Am* 2011 Dec 58;(6):1481-91.
- Hemenway D. Why we don't spend enough on public health. *N Engl J Med* 2010 May 362;(18):1657-8.
- Fisher EB, Fitzgibbon ML, Glasgow RE, Haire-Joshu D, Hayman LL, Kaplan RM, et al. Behavior Matters. *Am J Prev Med* 2011 May 40;(5):e15-e30.
- Delgado-Noguera M, Tort S, Martínez-Zapata MJ, Bonfill X. Primary school interventions to promote fruit and vegetable consumption: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2011 Jul-Aug 53;(1-2):3-9.
- Hernández NAM, Quizán PT, Orozco GME, Espinoza LA, Galaviz MS. Estrategia integral para promover un estilo de vida saludable en escolares. En: Wall MA eds. Alimentación y Salud Tomo 2: La obesidad en el escolar: sus determinantes y soluciones, Capítulo III. Intervenciones Exitosas. Ciudad Juárez, Chihuahua. : Universidad Autónoma de Ciudad Juárez; 2013. ISBN: 978-607-520-038-5. Pp. 183-195.
- Ortega VMI, Quizán PT, Morales FGG. Cálculo de ingestión dietaria y coeficientes de adecuación a partir de: Registro de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos. Cuadernos de trabajo No. 1. Estimación del consumo de alimentos. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora. 1999.
- Hernández B, Gortmaker SL, Laird NM, Colditz GA, Perra-Cabrera S, Peterson KE. Validez y reproducibilidad de un cuestionario de actividad e inactividad física para escolares de la ciudad de México. *Salud Publica Mex* 2000 Jul-Ago 42;(4):315-23.
- Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Méndez-Gómez-Humarán I, Jimenez-Aguilar A, Mendoza-Ramírez AJ, Villalpando S. La obesidad en niños mexicanos en edad escolar se asocia con el consumo de alimentos fuera del hogar: durante el trayecto de la casa a la escuela. *Arch Latinoam Nutr* 2011 Sep 61;(3):288-95.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2012.
- Thomas H. Obesity prevention programs for children and youth: why are their results so modest? *Health Educ Res* 2006 Dec 21;(6):783-95.
- Müller MJ, Asbeck I, Mast M, Langnäse K, Grund A. Prevention of obesity - more than an intention. Concept and first results of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25 Suppl 1:S66-74.

15. Sahota P, Rudolf MC, Dixey R, Hill AJ, Barth JH, Cade J. Randomised controlled trial of primary school based intervention to reduce risk factors for obesity. *BMJ* 2001 Nov 323;(7320):1029-32.
16. Flynn MA, McNeil DA, Maloff B, Mutasingwa D, Wu M, Ford C, et al. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations. *Obes Rev* 2006;7 Suppl 1:7-66.
17. Allender S, Cowburn G, Foster C. Understanding participation in sport and physical activity among children and adults: a review of qualitative studies. *Health Educ Res* 2006 Dec 21;(6):826-35.
18. Anderson PM, Butcher KF, Levine PB. Economic perspectives on childhood obesity. *Economic Perspectives*. [publicación periódica en línea] 2003. [citada 2013 May 23]; 27(3):30-48. Hallado en: URL: <http://ideas.repec.org/a/fip/fedhep/y2003iqi-iip30-48nv.27no.3.html>
19. Campbell KJ, Crawford DA, Ball K. Family food environment and dietary behaviors likely to promote fatness in 5-6 year-old children. *Int J Obes Lond* 2006 Aug 30;(8):1272-80.
20. Aranceta BJ, Serra ML, Pérez RC, Ortega ARM. Fruta, verduras y salud. España: Ed. Elsevier; 2006.
21. Colomer RJ, Soriano FFI, Delgado DJJ, Sánchez-Ventura JG, Bosch JP, Merino MM. Prevención de la obesidad infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005 Abr-Jun 7;(26):255-75.
22. Olivares CS, Bustos ZN. Consumo de verduras y frutas en grupos específicos de consumidores chilenos: elementos a considerar en su promoción. *Rev Chil Nutr* 2006 Oct 33;(suppl 1):260-264.
23. Kuntz MGF, Fiates GMR, Teixeira E. Healthy and tasty school snacks: suggestions from Brazilian children consumers. *International Journal of Consumer Studies* 2012 Jan 36;(1): 38-43.
24. Chaput JP, Klingenberg L, Astrup A, Sjödén AM. Modern sedentary activities promote overconsumption of food in our current obesogenic environment. *Obes Rev* 2011 May 12;(5):e12-20.
25. Carmona GM, Vizcarra-Bordi I. Obesidad en escolares de comunidades rurales con alta migración internacional en el México Central. *Población y salud en Mesoamérica*. [publicación periódica en línea] 2009. [citada 2013 Jun 15]; 6(2):1-18. Hallado en: URL: <http://www.latindex.ucr.ac.cr/psm006-07.php>
26. Moreno LA, Toro ZL. La televisión, mediadora entre consumo mismo y obesidad. *Rev Chil Nutr* 2009 Mar 36;(1):46-52.
27. García-Calderón C. Los alimentos chatarra en México, regulación publicitaria y autorregulación. *Derecho a Comunicar*. [publicación periódica en línea] 2011. [citada 2013 Jun 26];(2):170-95. Hallado en: URL: http://www.derechoacomunicar.amedia.org.mx/pdf/num2/11-carola_garcia.pdf
28. Pérez-Salgado D, Rivera-Márquez JA, Ortiz-Hernández L. Publicidad de alimentos en la programación de la televisión mexicana: ¿los niños están más expuestos? *Salud Publica Mex* 2010 Mar-Abr 52;(2):119-26.
29. Neville L, Thomas M, Bauman A. Food advertising on Australian television: the extent of children's exposure. *Health Promot Int* 2005 Jun 20;(2):105-12.
30. Kim S, Lee Y, Yoon J, Chung SJ, Lee SK, Kim H. Restriction of television food advertising in South Korea: impact on advertising of food companies. *Health Promot Int* 2013 Mar 28;(1):17-25.
31. WHO. Regional Office for Europe. Marketing of foods high in fat, salt and sugar to children: update 2012-2013. [publicación en línea] 2013. [citada 2013 Jun 19] Hallado en: URL: <http://bit.ly/11KfPNg>.
32. Nestle M. Food marketing and childhood obesity- a matter of policy. *N Engl J Med* 2006;354(24):2527-9.
33. Secretaría de Educación Pública, Secretaría de Salud. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el Sobrepeso y la Obesidad. Programa de Acción en el Contexto Escolar. Secretaría de Educación Pública: México. 2010.



Original / *Síndrome metabólico*

The impact of serum uric acid on the diagnostic of metabolic syndrome in apparently healthy Brazilian middle-aged men

Alessandro de Oliveira^{1,2*}, Helen Hermana Miranda Hermsdorff¹, Paula Guedes Cocate¹, Josefina Bressan¹, Alexandre Azevedo Novello¹, Elizaria Cardoso dos Santos³ y Antônio José Natali⁴

¹Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. ²Department of Physical Education Science and Health, Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, Minas Gerais, Brazil. ³Department of General Biology, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. ⁴Department of Physical Education, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil.

Abstract

Background: Hyperuricemia is related to Metabolic Syndrome (MetS) and cardiovascular diseases, but the use of serum uric acid (UA) to diagnose MetS is currently ignored in clinical practices.

Objectives: To examine the impact of serum UA on the diagnostic of MetS and the relationship of serum UA with cardiometabolic risk factors in apparently healthy Brazilian middle-aged men residents in a city of Minas Gerais.

Methods: In a cross-sectional analysis, 289 apparently healthy middle-aged men underwent anthropometric, clinical, sociodemographic and blood serum biochemical evaluation. By using receive operating curve the internal cutoff of serum UA was determined (5.25 mg/dL).

Results: Subjects with two or more components of MetS exhibited higher serum UA as compared to those with one or none component. The inclusion of serum UA ≥ 5.25 mg/dL as an additional component of MetS increased the occurrence of this syndrome by 13%. Subjects with UA ≥ 5.25 mg/dL showed high prevalence for MetS and association with its components (central obesity, hypertriglyceridemia, dyslipidemia and hypertension) as well as atherogenic risk.

Conclusions: Serum UA has an important impact on the diagnostic of MetS and is related to cardiometabolic risk factors in apparently healthy Brazilian middle-aged men. Its use in clinical practices could aggregate accuracy to diagnose MetS.

(Nutr Hosp. 2014;30:562-569)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7540

Key words: Cardiovascular disease. Hyperuricemia. Aging.

Correspondence: Alessandro de Oliveira.
Universidade Federal de São João del-Rei.
Department of Physical Education Science and Health.
Visconde do Rio Preto Avenue, São João del-Rei,
Minas Gerais, Brazil.
E-mail: alessandro@ufsj.edu.br

Recibido: 24-IV-2014.
Aceptado: 1-VI-2014.

EL IMPACTO DEL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN BRASILEÑOS DE MEDIANA EDAD APARENTEMENTE SALUDABLES

Resumen

Introducción: La hiperuricemia viene sido asociada con el síndrome metabólico (SM) y las enfermedades cardiovasculares, pero el uso del ácido úrico (AU) en el diagnóstico del SM es comúnmente ignorado en la práctica clínica.

Objetivos: Investigar el impacto de las concentraciones de AU en el diagnóstico del SM y la asociación del AU sérico con los factores de riesgo cardiometabólico en brasileños de mediana edad aparentemente saludables residentes en una ciudad de Minas Gerais.

Métodos: Por medio de un análisis transversal, 289 hombres de mediana edad aparentemente saludables fueron sometidos a evaluaciones para determinaciones de variables antropométricas, clínicas, sociodemográficas y bioquímicas. Para determinar el mejor punto de corte para la concentración del AU sérico con respecto al diagnóstico del SM (5.25 mg/dL) fue utilizada la curva ROC.

Resultados: Sujetos con dos o más componentes del SM han demostrado mayores concentraciones séricas de AU cuando comparados con individuos con uno o ninguno componente. Además, la inclusión del AU > 5.25 mg/dL como un componente adicional en el diagnóstico del SM aumentó la ocurrencia de este síndrome en un 13%. Finalmente, los hombres con AU ≥ 5.25 mg/dL presentaron una asociación positiva con componentes del SM (obesidad central, hipertrigliceridemia, dislipemia e hipertensión arterial), así como un mayor riesgo aterogénico.

Conclusión: AU sérico tiene un relevante impacto en la ocurrencia del SM, así como es asociado a reconocidos factores de riesgo cardiometabólico en brasileños de mediana edad aparentemente saludables y, su uso en la práctica clínica podría añadir en la exactitud del diagnóstico del SM.

(Nutr Hosp. 2014;30:562-569)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7540

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Hiperuricemia. Envejecimiento.

Abbreviations

MetS: Metabolic Syndrome.
pre-MetS: pre Metabolic Syndrome.
UA: uric acid.
CVD: cardiovascular diseases.
CI: confidence interval.
UFV: Universidade Federal de Viçosa.
ECHR: Ethnic Committee Human Research.
SBP: Systolic blood pressure.
DBP: Diastolic blood pressure.
HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol.
hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein.
HOMA-IR: homeostasis model assessment.
IR: insulin resistance.
TC: HDL-c: total cholesterol to HDL-c ratio.
TG: HDL-c: triacylglycerol/high-density lipoprotein cholesterol ratio.

Introduction

The metabolic syndrome (MetS) has been investigated in the view of its relationship with cardiovascular diseases (CVD) and mortality¹. According to Alberti et al.², individuals exhibiting three or more of the following components: central obesity, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia (i.e. high triglycerides and/or low high-density lipoprotein cholesterol) are diagnosed with MetS. As of the accuracy of MetS diagnostic in clinical practices³, recent studies indicated the inclusion of other factors/components to diagnose MetS, such as the levels of cortisol and uric acid (UA)⁴⁻⁵.

In this sense, previous studies showed that serum UA is associated with cardiometabolic risk factors and MetS in different populations⁵⁻⁸. In Brazil, such association was observed in adult men of different ages (i.e. from 20 to 82 years) residents in the states of São Paulo^{9,10}, Espírito Santo¹¹ and Rio de Janeiro¹². Taking into consideration that in Brazil the increase of MetS, CVD and type 2 diabetes in middle-aged individuals is notorious¹¹, it is noteworthy that only the study of Desai et al.¹⁰ reported the association of UA and MetS in this specific stage of life. In addition, although previous studies were carried out in the Brazilian southeast region, the most populated and urbanized in this country, no studies were performed in the state of Minas Gerais, where the second largest Brazilian middle-age and elderly population live¹⁴. Moreover, the impact of serum UA on the diagnostic of MetS in Brazilian middle-aged men is not known. Such finding could help the early diagnostic of MetS in this population and then improve detection and prevention of related diseases.

Therefore, the aims of this cross-sectional study were, first, to examine the impact of serum UA on the diagnostic of MetS, and then, to verify the relationship of serum UA with cardiometabolic risk factors in a sample of apparently healthy Brazilian middle-aged men residents in a city of Minas Gerais.

Methods

Study population

This cross-sectional study was carried out between March and December 2011, in the city of Viçosa (East Region of Minas Gerais) - Brazil. Sample size was calculated by the total number of men in the staff board of the Universidade Federal de Viçosa (UFV), in February 2011 with ages between 40 and 59 years (1,774 individuals), confidence level of 95%, 21.6 % expected prevalence of metabolic syndrome in Brazilian middle-aged men¹⁵ and 4.5 % sampling error resulting in 273 participants as a minimal sample size required. The program Epi Info, version 6.04 for cross-sectional studies was used to estimate sample size. Subjects were selected by systematic sampling and replaced if they did not meet the inclusion criteria.

Among 884 interviewees, 586 subjects were excluded according to the following exclusion criteria: body weight alterations ≥ 3 kg (n=58), increase or decrease in daily physical activities (i.e. engagement or dropout in regular programs) and/or food intake (i.e. special diet) in the three months preceding the study; occurrence of heart or cerebrovascular diseases, infectious and/or inflammatory diseases, diseases of the gastrointestinal tract, liver and chronic kidney and/or history of kidney stones, or cancer in the previous ten years (n=63), treatment using diuretics or drugs that could alter food intake and/or metabolism of nutrients (n=459), pacemaker and/or prosthetic limb users (n=2) and elite athletes (n=1) and, throughout the data collection, 14 subjects did not complete all phases. Thus, two hundred eighty-nine subjects concluded all steps of the present study.

The study is in accordance with the resolution 196/1996 from the Brazilian Ministry of Health regarding research involving human subjects and was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Universidade Federal de Viçosa (protocol 069/2010/ECHR). All participants included in the study gave informed written consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Anthropometric, blood pressure and hemodynamic measurements

Anthropometric measures (i.e. weigh, height, and waist circumference) were performed using standard procedures, as previously described¹⁶. Systolic (SBP) and diastolic blood (DBP) pressures were measured using an automatic inflation blood pressure monitor (BP3AA1-1, G-Tech, OnboElectronicCo, Schenzen, China), registered at ANVISA (No. 80275310004), following the VI Brazilian Guidelines on Hypertension¹⁷.

Blood samples were collected from the antecubital vein and the serum was separated by centrifugation

at 2.225 g for 15 min (Sigma 2-3, Sigma Laborzentrifugen, OsterodeamHarz, Germany) at room temperature and serum aliquots were frozen at -80°C to further analyses.

Glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and triacylglycerol were determined by standard protocols as previously described¹⁶. The atherogenic index was calculated as the total cholesterol to HDL-c ratio (CT:HDL-ratio)¹⁸ and triacylglycerol to HDL-c ratio (TG:HDL-c ratio)¹⁹.

The serum UA and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were determined by an enzymatic colorimetric and immunoturbidimetric method, respectively, with commercially available kits (Quibasa Química Básica LTDA, Belo Horizonte, MG, Brazil).

Determination of metabolic syndrome, insulin resistance and cardiometabolic risk factors

The MetS was diagnosed in individuals who exhibited three or more of the following components: waist circumference ≥ 90 cm (specific value for South American men), fasting glucose ≥ 100 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL, triacylglycerol ≥ 150 mg/dL and/or high blood pressure (systolic ≥ 130 mmHg or diastolic ≥ 85 mmHg), according to the criteria and cutoff points suggested by Alberti et al.².

The homeostasis model assessment (HOMA-IR) was used to detect insulin resistance (IR) using an equation proposed by Matthews et al.²⁰ and cutoff value suggested by Genoleze et al.²¹ (HOMA-IR ≥ 2.71). The following values were set as cardiometabolic risk factors²²: total cholesterol ≥ 200 mg/dL and; atherogenic indexes, estimated as the total cholesterol to HDL-c ratio (TC:HDL-c) and triacylglycerol/high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG:HDL-c) with cutoffs of ≥ 5 ¹⁸ and ≥ 3.5 ²³, respectively.

Lifestyle

The subjects who participated in this study occupied technical administrative positions, classified as levels A, B, C, D, and E, or professor (high school and college) positions. To evaluate how lifestyle and occupation influenced the serum UA they were grouped according to their education level and positions: Group 1 was composed of technical and administrative staff members, classified as A, B and C, with an education level up to high school. Group 2 was composed of technical and administrative staff members levels D and E and professors, all college-educated.

Participants were asked about smoking (yes / no) and excessive alcohol consumption was defined as intake of over 21 units/wk²⁴.

The habitual physical activity was estimated by the mean number of daily steps (7 consecutive days) measured by the digital pedometer (Digiwalker SW-200,

Yamax Corporation, Tokyo, Japan)²⁵. The number of 10,000 steps/day was considered an adequate cutoff point, since it was associated with health-related parameters as well as it was proposed to classify participants as “active”^{14, 25}.

A quantitative food frequency questionnaire validated for the Brazilian population was used to assess the usual dietary intake of the participants²⁶. For each item in the food frequency questionnaire participants reported the frequency of regular intake (daily, weekly or monthly) and the portion size (small, medium or large), which were converted to grams of food intake per day. The energy intake and the consumption of macronutrients were assessed using the software Diet Pro[®] version 5.5i (AS Systems, Viçosa, Brazil), using two Brazilian nutritional composition table^{27, 28}, for necessary nutritional information not found in the national tables.

Statistical Analysis

Descriptive data are presented as mean values and standard deviation or median and interquartile range for continuous variables and frequency for categorical variables, as appropriate. Normal distribution of the data was determined by the Shapiro–Wilk test. Non-normally distributed variables were log-transformed before statistical analyses.

Area under curve-receiver operating curve was used to determine the serum UA concentration cutoff that could be used as an additional criterion in the diagnosis of MetS. The UA concentration of 5.25 mg/dL was the best internal cutoff value according to the Youden Index (58.3 % Sens; 70.2 % Spec; 40.6 % and 80.2 % of positive and negative predictive values, respectively – Figure 1). In this sense, the participants of the study were categorized in two groups: high UA and low UA, according to the UA internal cutoff value (5.25 mg/dL)

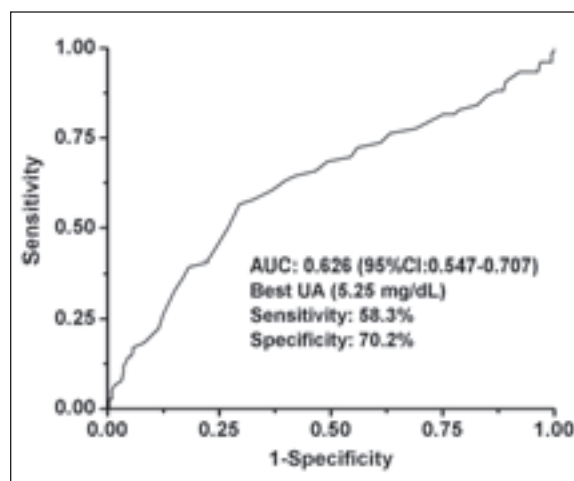


Fig. 1.—Receiver operating characteristic curve to detect metabolic syndrome by using serum uric acid concentration.

to analyze MetS occurrence as well as metabolic data variation. Such methodological procedure of distributing participants into groups of risk has been previously used in cross-sectional studies^{16,29}. Therefore, to examine the impact of serum UA on the prevalence of MetS, we included the serum UA (≥ 5.25 mg/dL) as an additional component of MetS and recalculated the MetS prevalence as mentioned above.

Statistical comparisons between two groups were performed by the parametric Student *t* test, Mann–Whitney *U* test, chi-square test or McNemar test as appropriate. For comparisons among three or more groups, ANOVA one-way followed by Bonferroni post-hoc test was applied. The prevalence ratio was determined by Poisson regression with a confidence interval of 95 % to assess the associations of UA cutoff value found in the present study with the occurrence of MetS and with cardiometabolic risk factors (hypertriglyceridemia, dyslipidemia, insulin resistance, coronary risks, and high blood pressure). All statistical analyses were performed using SPSS 16.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) for Windows 7 (Microsoft, Redmond, WA, USA) and STATA 9.1. The results were considered statistically significant at the .05 level.

Results

The participants presented the following prevalence: 87.7% for dyslipidemia; 27.1 % for hypertriglyceridemia, 42 % for pre-hypertension, 21.1% for hypertension, 18.2 % for hyperglycemia and 29.1 % for MetS. In addition, 34.6 % and 31.2 % of subjects showed elevated TC:HDL-c ratio and TG:HDL-c ratio, respectively.

To analyze the study population mean serum UA concentration according to the presence of components of MetS the individuals were subdivided into four groups: no component; one component; two components or pre-MetS; and three or more components or MetS. Subjects in the MetS group showed higher concentrations of UA as compared to those in the other groups and individuals in the Pre-Mets group exhibited higher UA than those in the group with no component (Figure 2).

We used the internal serum cutoff as the serum UA concentration to be used as an additional criterion in the diagnostic of MetS. The MetS group showed more individuals with UA ≥ 5.25 mg/dL than the other groups (Figure 3) and the Pre-Mets and 1 component groups had more individuals with ≥ 5.25 mg/dL as compared to no component group ($p < .05$). In addition, as mentioned above, when using the Alberti et al.² criteria, the prevalence of MetS was 29.1 % among the study participants. However, when we included serum UA (≥ 5.25 mg/dL) as an additional component for MetS diagnosis, there was a significant increase of 13.0 % in the occurrence of MetS ($p < .05$; figure 4).

We also observed that those individuals with high serum UA concentration (≥ 5.25 mg/dL) exhibited higher values for body mass index, waist circumference, glucose and lipid biomarkers, blood pressure, atherogenic and IR indexes (table I). The high UA group presented a tendency for more alcohol consumption ($p=0.079$) (table II) while no between group differences in physical activity level, habitual dietary intake, smoking and work position were observed.

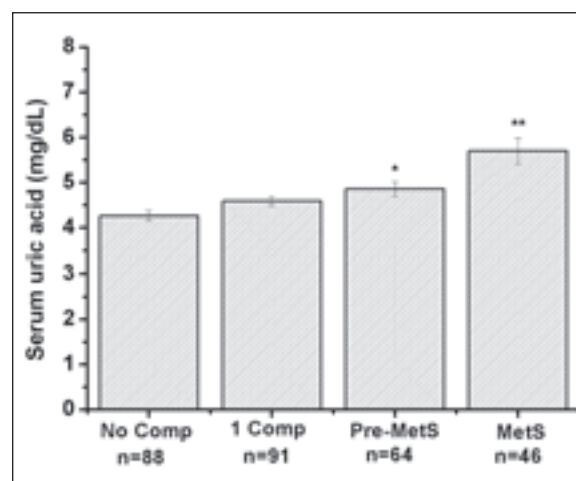


Fig. 2.—Serum uric acid concentration in participants grouped according the number of components (comp) of metabolic syndrome (MetS). Data are means $\pm$ SEM. Pre-MetS, individuals with two components. MetS, individuals with three or more components. n, number of participants. *, statistically different from no comp group. **, statistically different from all other groups ($p < .05$, ANOVA followed by the Bonferroni post-hoc test).

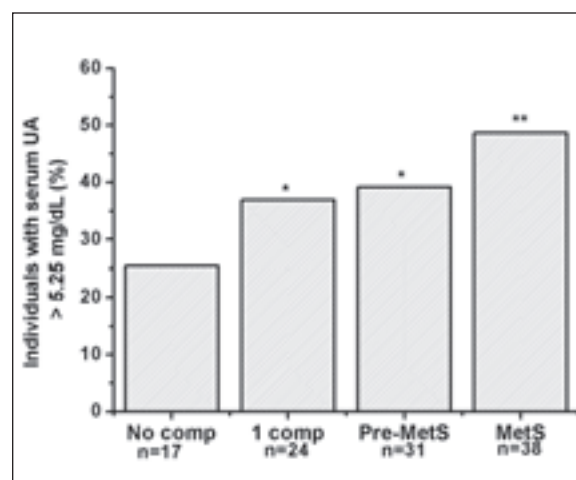


Fig. 3.—Frequency of participants with UA ≥ 5.25 mg/dL grouped according the number of components (comp) of metabolic syndrome (MetS). Data are means $\pm$ SEM. Pre-MetS, individuals with two components. MetS, individuals with three or more components. n, number of participants. *, statistically different from no comp group. **, statistically different from all other groups ($p < .05$, Chi-square).

Table I
Study population clinical and metabolic characteristics according to internal serum uric acid cutoff point (≥ 5.25 mg/dL)^a

Variables	Low UA (n= 179)	High UA (n= 110)	p-value ^b
Uric Acid (mg/dl)	4.2 (3.6-4.7) ^c	5.9 (5.6-6.7)	< .001*
Age (years)	52 (46-54)	51 (47-54)	.891
Body mass index (kg/m ²)	25.2 $\pm$ 3.6	26.9 $\pm$ 3.2	< .001*
Waist circumference (cm)	87.9 $\pm$ 9.7	94.1 $\pm$ 8.5	< .001*
Glucose (mg/dL)	87 (82-92)	90 (84-99)	< .001*
HOMA-IR	0.94 (0.64-1.50)	1.51 (0.95-2.23)	< .001*
Total cholesterol (mg/dL)	207 $\pm$ 40	226 $\pm$ 42	< .001*
HDL-c (mg/dL)	45 (40-55)	43 (36-52)	.009*
Triacylglycerol (mg/dL)	102 (72-142)	133 (103-196)	< .001*
hs-CRP (mg/L)	0.70 (0.32-1.81)	1.16 (0.54-2.41)	< .001*
Systolic BP (mmHg)	124 (115-132)	128 (121-135)	.006*
Diastolic BP (mmHg)	79.5 $\pm$ 9.7	83.5 $\pm$ 9.9	.001*
Mean BP (mmHg)	92.7 (86.9-100.2)	97.9 (91.5-104.0)	.001*
TC:HDL-c	4.38 (3.59-5.10)	5.06 (4.35-6.47)	< .001*
Triglycerides: HDL-c	2.25 (1.41-3.35)	3.54 (2.02-5.66)	< .001*

n- number of participants; UA- uric acid; hs-CRP- high sensitivity C-Reactive Protein; HOMA-IR- homeostatic model assessment insulin resistance; BP- blood pressure; TC- total cholesterol; HDL-c- high density lipoprotein cholesterol; *denotes significant difference between groups;

^a internal serum uric acid cutoff point (see methods);

^b p-values from Student t-test or Mann-Whitney test, according to normality distribution of the variables;

^c Data are mean $\pm$ standard deviation or median (25th-75th percentiles), according to normality distribution of the variables.

Finally, subjects with high UA (> 5.25 mg/dL) showed significantly high prevalence for central obesity, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, hypertension, atherogenic risk, insulin resistance and MetS, regardless their age, alcohol consumption (model 1)

and body mass index (model 2; table III).

Discussion

In the present study, we found that higher serum UA values were observed in middle-aged individuals categorized as pre-MetS (i.e. two components) and MetS (i.e. three or more components) groups. In addition, by adding serum UA (> 5.25 mg/dL) to the criteria of Alberti et al., the occurrence of MetS increased by 13%. Moreover, serum UA was significantly associated with MetS and cardiometabolic risk factors, but insulin resistance, in this population.

The internal serum UA value of 5.25 mg/dL was a good cutoff to predict MetS and the prevalence of individuals with UA ≥ 5.25 mg/dL in MetS group was higher than others and, as expected, these individuals had high values for anthropometry as well as for cardiometabolic and inflammatory biomarkers than those in the low UA group. Recent studies have discussed possible explanations for the relationship of increased serum UA with MetS, even in normal range (< 7.0 mg/dL)^{7, 30}. The sustained increase of fatty acids in the liver, which raises the level of serum triacylglycerol and insulin resistance, associated with the de novo synthesis of purine lead to decreases in the UA

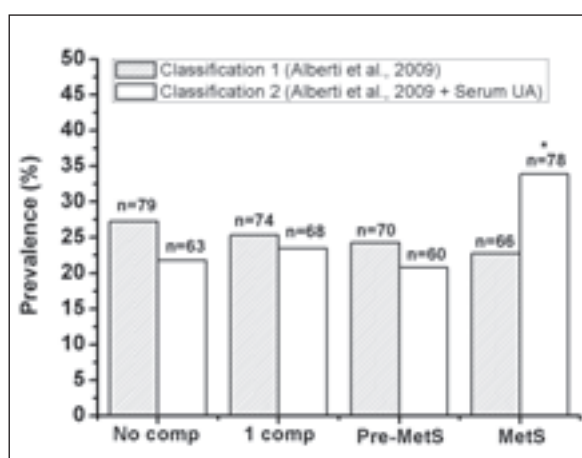


Fig. 4.—Frequency of participants with none, one, two and three or more components of metabolic syndrome (MetS) in two classifications. Pre-MetS, individuals with two components. MetS, individuals with three or more components. UA, uric acid. n, number of participants. *, statistically different from classification 1 ($p < .05$, McNemar test).

Table II <i>Study population lifestyle and dietary factors according to internal uric acid cutoff point^a (≥ 5.25 mg/dL)</i>			
<i>Variables</i>	<i>Low UA (n= 179)</i>	<i>High UA (n= 110)</i>	<i>p-value^b</i>
Work position			
Group 1	117 (60.3) ^c	77 (39.7)	.415
Group 2	62 (65.3)	33 (34.7)	
Smokers (%)			
No	159 (63.6)	91 (36.4)	.194
Yes	20 (52.6)	18 (47.4)	
Alcohol consumption (n, %)			
No	119 (66.5)	59 (53.6)	.079
Yes	60 (33.5)	51 (46.4)	
PAL ^d			
< 10.000 steps	68 (59.1)	47 (40.9)	.395
≥ 10.000 steps	109 (64.1)	61 (35.9)	
Energy intake (kcal)	1391 $\pm$ 14.3	1387 $\pm$ 13.4	.943
Carbohydrate (g/d)	185.6 $\pm$ 13.8	178.6 $\pm$ 15.2	.398
Lipid (g/d)	40.7 $\pm$ 1.5	42.1 $\pm$ 1.6	.536
MUFA (g/d)	13.2 $\pm$ 1.5	13.8 $\pm$ 1.5	.348
PUFA (g/d)	6.2 $\pm$ 1.4	6.8 $\pm$ 1.7	.144
Saturated fat (g/d)	14.1 $\pm$ 1.6	14 $\pm$ 1.5	.908
Protein (g/d)	65.2 $\pm$ 1.4	67.1 $\pm$ 1.4	.459
Animal protein (g/d)	41.2 $\pm$ 1.5	43.6 $\pm$ 1.5	.237
Vegetal protein (g/d)	14.8 $\pm$ 1.5	14.6 $\pm$ 1.5	.794
Fiber (g/d)	20.8 (17.2-25.8)	20.5 (16-26.3)	.751
Cholesterol (mg/d)	197.5 $\pm$ 16.1	202.7 $\pm$ 16.1	.655

n- number of participants; UA- uric acid; PAL- physical activity level; MUFA- monounsaturated fatty acid; PUFA- polyunsaturated fatty acid; ^a uric acid A cutoff point suggested (see methods); ^b p-values from Student t-test or Mann-Whitney test, according to normality distribution of continuous variables and chi-square test for categorical variables; ^c Data are mean $\pm$ standard deviation, median (25th-75th percentiles), as appropriated and counts (percentage of prevalence in rows) for categorical variables; ^d n=285 [Low UA (n=142); High UA (n=143)].

Table III <i>Prevalence ratio (CI 95%) to cardiometabolic risk factors (dependent variables) according to occurrence of high uric acid concentration^a (independent variable).</i>		
	<i>Model 1</i>	<i>Model 2</i>
Central obesity (≥ 90 cm vs < 90 cm)	2.79 (1.70-4.58)*	2.74 (1.61-4.68)*
TAG (≥ 150 mg/dL vs < 150 mg/dL)	2.50 (1.48-4.19)*	2.35 (1.37-4.02)*
TC (≥ 200 mg/dL vs < 200 mg/dL)	2.34 (1.39-3.83)*	2.26 (1.34-3.81)*
HOMA-IR (≥ 2.71 vs < 2.71)	1.38 (0.61-3.13)	1.04 (0.42-2.55)
TC:HDL-c ratio (≥ 5 vs < 5)	2.62 (1.59-4.32)*	2.51 (1.51-4.16)*
TAG:HDL-c (≥ 3.5 vs < 3.5)	3.51 (2.10-5.87)*	3.38 (1.99-5.73)*
High blood pressure (yes vs no)	1.40 (0.79-2.50)*	1.27 (0.70-2.30)
Metabolic Syndrome ^d (yes vs no)	3.26 (1.92-5.54)*	3.12 (1.81-5.36)*

TAG- triacylglycerol; TC- total cholesterol; HDL-c- high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR- homeostatic model assessment insulin resistance

^a internal uric acid cutoff point (≥ 5.25 mg/dL); Model 1: adjusted by age (year) and alcohol consumption (no/ yes); Model 2: adjusted by model 1 and body mass index (low or high 30 kg/m²); * denotes significant relationship.

renal excretion capacity resulting in elevated serum UA^{6,31}. It is noteworthy that such increase in the urate crystals would result in a low grade inflammation and arteriosclerosis as well as endothelial dysfunction and oxidative stress⁸. In contrast, some studies indicated UA as one important antioxidant element in human biological fluids which is responsible for decreasing over 50% of the free radicals in human blood³². Thus, the high serum UA found in the present study might be working as a protective response against cardiometabolic disorders. Nevertheless, the precise physiological function for UA in this context is not completely understood³³.

As of the internal cutoff (≥ 5.25 mg/dL) in our study population, in concert, a previous Brazilian population-based study¹¹ including men aged 25 to 60 years in a seaside town (Vitória /ES) suggested a similar internal cutoff point (5.3 mg/dL). Of note, in the present study, the internal cutoff point of serum UA was not influenced by lifestyles and eating habits. Thus, the higher prevalence of individuals with UA ≥ 5.25 mg/dL in the MetS group observed here ratify the importance of this parameter in the diagnostic of MetS.

Given the increasing impact of MetS in mortality our results may be helpful and of clinical relevance inasmuch as individuals with serum UA ≥ 5.25 mg/dL had altered blood pressure, lipid and glycemic parameters (i.e. dyslipidemia; insulin resistance). More importantly, the inclusion of serum UA as an additional component to diagnose MetS showed a significant increase (13%) in the number of individuals diagnosed with MetS such that its prevalence reached 48% in this population. This outcome highlights the usefulness of such component to diagnose MetS and could enable the prevention of acute events due to cardiovascular diseases or glucose disorders in individuals previously undiagnosed.

Along with the above mentioned, as expected, our results demonstrated significant relationship of serum UA with pre-hypertension and hypertension. In this case, it seems that high levels of serum UA activates the renin-angiotensin system and inhibits the endothelial nitric oxide actions resulting in systemic and renal vasoconstriction³⁴. Nevertheless, it has been suggested that high serum UA could be associated with the activation of a defense mechanism against an inflammatory condition³⁵.

Despite the evidence that a serum UA ≥ 5.25 mg/dL could be an independent factor to diagnose MetS and cardiometabolic disorders, this cutoff value did not show significant relationship with HOMA-IR index. It is possible that the small number of subjects above the cutoff for insulin resistance proposed by Genoleze et al.²¹ made impractical the statistical analyses. However, we observed that high serum UA was strongly associated with TAG:HDL-c. In fact, recent studies demonstrated that this index is a surrogate for insulin resistance diagnose in the South American population²³.

Finally, when we related serum UA with lifestyle and eating habits, it showed positive association with alcohol consumption (> 21 units) only. Although our results support those from previous study⁷, we did not specify the purine source³⁰ which unable us to explain these findings and it suggests further studies.

The present study has a limitation. Because of the limited value of cross-sectional designs, it is not possible to affirm that the reported associations are causal. Although we have controlled several potential covariates, additional evidence from prospective studies is necessary before a firm conclusion in this issue.

Conclusions

In conclusion, serum UA has an important impact on the diagnostic of MetS and is associated to cardiometabolic risk factors in apparently healthy Brazilian middle-aged men. Its use in clinical practices could aggregate accuracy to diagnose MetS.

Acknowledgments

The authors thank the nursing staff for technical assistance and the students who helped in the fieldwork of the study. A.J.N. and J.B. are CNPq fellows.

Disclosure Statement

Authors declare that they do not have any conflict of interest. This study was supported by Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais (FAPEMIG, Brazil). The authors wish to thank Bioclin/Quibasa Quimica Básica LTD[®] Laboratory for the uric acid and hs-CRP kits.

References

1. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Feb;24(2):e13-8.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
3. Hsieh SD, Muto T, Tsuji H, Arase Y, Murase T. Clustering of other metabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome. *Metabolism* 2010 May;59(5):697-702.
4. Stalder T, Kirschbaum C, Alexander N, Bornstein SR, Gao W, Miller R, et al. Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jun;98(6):2573-80.
5. Kim ES, Kwon HS, Ahn CW, Lim DJ, Shin JA, Lee SH, et al. Serum uric acid level is associated with metabolic syn-

- drome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2011 Sep-Oct;25(5):309-13.
6. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med* 2010 Oct;123(10):957-61.
 7. Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum uric Acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2013 Jun;11(3):157-62.
 8. de Carvalho Vidigal, F, Rosado LEFPL, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC. Serum uric acid can predict higher C-reactive protein levels in apparently healthy men. *Nutr Hosp*, 2014;29(4) 935-40
 9. de Oliveira EP, Moreto F, Silveira LV, Burini RC. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. *Nutr J* 2013;12:11
 10. Desai MY, Santos RD, Dalal D, Carvalho JA, Martin DR, Flynn JA, et al. Relation of serum uric acid with metabolic risk factors in asymptomatic middle-aged Brazilian men. *Am J Cardiol* 2005 Apr 1;95(7):865-8
 11. Rodrigues SL, Baldo MP, Capingana P, Magalhaes P, Dantas EM, Molina Mdel C, et al. Gender distribution of serum uric acid and cardiovascular risk factors: population based study. *Arq Bras Cardiol* 2012 Jan;98(1):13-21.
 12. Barbosa MC, Brandao AA, Pozzan R, Magalhaes ME, Campana EM, Fonseca FL, et al. Association between uric acid and cardiovascular risk variables in a non-hospitalized population. *Arq Bras Cardiol* 2011 Mar;96(3):212-8.
 13. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol* 2012 Aug;99(2):755-61.
 14. Brasil. Censo Demográfico 2010. Brasília/DF: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010 [cited 2014 04 de Abril]; Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>.
 15. Velasquez-Melendez G, Gazzinelli A, Correa-Oliveira R, Pimenta AM, Kac G. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *Sao Paulo Med J* 2007 May 3;125(3):155-62.
 16. 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 Jun 3.
 17. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010;95:I-III.
 18. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986 Nov 28;256(20):2835-8.
 19. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997 Oct 21;96(8):2520-5.
 20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 Jul;28(7):412-9.
 21. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2006;50:208-15.
 22. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
 23. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbin E, Dulbecco CA, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 2012 Jun 15;109(12):1749-53.
 24. Duncan B, Schmidt M, Giugliani E, Duncan MS, C. G. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências. 4o ed. Porto Alegre/RS: Artmed; 2013.
 25. Tudor-Locke C, Burkett L, Reis JP, Ainsworth BE, Macera CA, Wilson DK. How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults? *Prev Med* 2005 Mar;40(3):293-8. 25.
 26. 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.
 27. Brazilian Table of Food Composition (TACO) Version IV. Campinas - Brazil 2011 18 Sep 2013]. Available from: <http://www.unicamp.br/nepa>.
 28. Philippi ST. Table of food composition: support for nutritional decision. 3rd ed. Barueri, Brazil: Manole; 2012.
 29. Zulet MA, Puchau B, Hermsdorff HH, Navarro C, Martinez JA. Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutr Res* 2009 Jan;29(1):41-8.
 30. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol* 2011 Sep;31(5):410-9.
 31. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998 Aug;47(8):929-33.
 32. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145-51.
 33. Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int J Rheum Dis* 2012 Dec;15(6):499-506.
 34. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, Shafiu M, Jalal D, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010 Apr;12(2):108-17.
 35. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Jun;27(6):608-19.



Original / *Síndrome metabólico*

Influence of magnesium on biochemical parameters of iron and oxidative stress in patients with type 2 diabetes

Fabiane Araújo Sampaio¹, Mayara Monte Feitosa², Cristiane Hermes Sales³,
Danilla Michelle Costa e Silva¹, Kyria Jayanne Clímaco Cruz², Francisco Erasmo Oliveira⁴,
Célia Colli³ and Dilina do Nascimento Marreiro².

¹Postgraduate Program in Sciences and Health. Federal University of Piauí. Teresina. Piauí. Brazil. ²Department of Nutrition. Federal University of Piauí. Teresina. Piauí. Brazil. ³Department of Food and Experimental Nutrition, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo. São Paulo. Brazil. ⁴Lab Med Image, Teresina, Piauí, Brazil.

Abstract

Introduction: Studies have shown that oxidative stress, found in patients with type 2 diabetes, may be due to changes in the metabolism of minerals, such as magnesium and iron. Data related to compartmentalization of these minerals in diabetes are scarce and controversial.

Objective: This study assessed the influence of magnesium on biochemical parameters of iron and oxidative stress in patients with type 2 diabetes.

Methods: A case-control study in male and female subjects aged 27-59 years, divided into two groups: type 2 diabetes (n=40) and control (n=48). Intake of magnesium and iron was assessed by three-day food record. Plasma, erythrocyte and urinary levels of magnesium, serum iron, ferritin, total iron binding capacity, fasting glucose, glycated hemoglobin, insulin, creatinine clearance and plasma thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) were analyzed.

Results and Discussion: Magnesium intake and plasma magnesium were lower in diabetic subjects. There was low urinary magnesium excretion, with no difference between groups. Although normal, the diabetic group had lower serum iron and ferritin concentrations compared to control subjects. Plasma TBARS in diabetic patients was higher than control while creatinine clearance was lower. An inverse correlation between erythrocyte magnesium and serum iron and ferritin was observed in the diabetes group.

Conclusions: Diabetes induced hypomagnesemia and this, associated with chronic hyperglycemia, may have enhanced oxidative stress. Erythrocyte magnesium may have contributed to prevent iron overload and worsening of oxidative stress and hyperglycemic status.

(Nutr Hosp. 2014;30:570-576)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7333

Key words: Diabetes. Iron. Magnesium. Oxidative stress.

Correspondence: Dilina do Nascimento Marreiro.
Rua Hugo Napoleão 665, Ed. Palazzo Reale, Apt 2001, Jóquei,
CEP 64048-320, Teresina, Piauí, Brazil.
E-mail address: dilina.marreiro@gmail.com

Recibido: 7-II-2014.

1.ª Revisión: 5-III-2014.

Aceptado: 17-VI-2014.

INFLUENCIA DE MAGNESIO EN LA BIOQUÍMICA DEL HIERRO Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Resumen

Introducción: Los estudios han demostrado que el estrés oxidativo, que se encuentra en pacientes con diabetes tipo 2, puede ser debido a cambios en el metabolismo de los minerales, como el magnesio y el hierro. Los datos relacionados con la compartimentación de estos minerales en la diabetes son pocos y cuestionables.

Objetivos: Evaluar la influencia del magnesio sobre parámetros bioquímicos de hierro y el estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 2.

Métodos: Estudio caso-control en los sujetos masculinos y femeninos de edad 27 a 59 años, divididos en dos grupos: la diabetes tipo 2 (n = 40) y control (n = 48). La ingesta de magnesio y hierro se evaluó por tres días registro de alimentos. Plasma, eritrocitos y los niveles urinarios de magnesio, hierro sérico, ferritina, capacidad total de fijación del hierro, glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada, la insulina, el aclaramiento de creatinina y el plasma se analizaron tiobarbitúrico sustancias reactivas al ácido (TBARS).

Resultados y Discusión: La ingesta de magnesio y el magnesio en plasma fueron más bajos en los pacientes diabéticos. Hubo baja excreción urinaria de magnesio, sin diferencias entre los grupos. Aunque lo normal, el grupo de diabéticos tenían concentraciones de hierro y ferritina sérica inferiores en comparación con los sujetos control. TBARS plasmáticos en los pacientes diabéticos fue mayor que en el control, mientras que la depuración de creatinina fue menor. Se observó una correlación inversa entre el magnesio y el hierro en suero de los eritrocitos y la ferritina en el grupo de diabetes.

Conclusiones: Diabetes hipomagnesemia inducida y esto, asociado a la hiperglucemia crónica, pueden haber mejorado el estrés oxidativo. Magnesio eritrocitaria puede haber contribuido a evitar la sobrecarga de hierro y el empeoramiento de estrés oxidativo y el estado de hiperglucemia.

(Nutr Hosp. 2014;30:570-576)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7333

Palabras clave: Diabetes. Hierro. Magnesio. Estrés oxidativo.

Abbreviations

BMI: Body Mass Index. Page 8.

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances. Page 4, 5, 10, 11, 14, 15.

HbA1: glycated hemoglobin. Page 9.

TIBC: Total iron binding capacity. Page 9, 12.

HOMA: Homeostasis model assessment. Page 10.

Introduction

Type 2 diabetes mellitus is a chronic non-communicable disease characterized by the presence of metabolic disorder, high hyperglycemia, dyslipidemia and endothelial dysfunction, and the main pathophysiological change is insulin resistance^{1,2}. Chronic hyperglycemia found in this disease contributes to the development of oxidative stress associated with increased production of reactive oxygen species and lipid peroxidation³.

Oxidative stress may occur due to changes in plasma and intracellular concentrations of some minerals, such as magnesium and iron^{4,5}. Magnesium is the second most abundant cation in the intracellular environment, and is used as a cofactor in over 300 enzymatic reactions, including those producing or using magnesium-ATP complex. Deficiency of this mineral in patients with type 2 diabetes has been attributed to elevated urinary excretion induced by hyperglycemia, decreased intestinal absorption and reduced concentration of this mineral in diet⁶.

Some mechanisms have been proposed to clarify the relationship between magnesium deficiency and iron metabolism in patients with type 2 diabetes. Accordingly, results of some studies suggest that such deficiency is involved in the induction of hemolysis, contributing to iron release which is, in turn, a pro-oxidant nutrient enhancing the production of reactive oxygen species and the synthesis of inflammatory markers^{5,7}.

Iron is a vital mineral for cell homeostasis, which activity is linked to chemical characteristics and oxidation state, with participation in Fenton and Haber-Weiss reactions. High iron levels induce the production of free radicals which promote DNA damage and interact with unsaturated fatty acids, inducing lipid peroxidation⁸.

To test the hypothesis that the magnesium status is altered in patients with type 2 diabetes, and this alteration may influence on biochemical parameters of iron and oxidative stress, especially in patients with type 2 diabetes, this study was done.

Material and Methods

This was a case-control study involving 88 male and female subjects aged between 27-59 years, divided into the following groups: type 2 diabetes (n = 40) and control (n = 48). Diabetic and healthy control

subjects were consecutively screened through interviews, between March and August 2012. The eligibility criteria was as follows: clinical treatment with oral hypoglycemic drugs only, no diabetic complications (renal failure, neuropathy, cataract), non-pregnant and non-breastfeeding women, non-smokers, no recent history of use of the following: alcohol, vitamin-mineral supplement and/or other medications that could interfere with magnesium and iron nutritional status assessment. The patients assessed in the present study were attended by a health team of primary care units, and they had been diagnosed with type 2 diabetes by doctors, according to the criteria set by American Diabetes Association^{1,9}. The same criteria were applied in the control group, except medical diagnosis of type 2 diabetes. The control group consisted of volunteers attended by a health team of primary care units with similar characteristics to the case group in terms of age and socioeconomic status. Furthermore, they had not family history of diabetes or other chronic diseases. The selection of the control group was performed considering the proportion of one control for each case. The study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Piauí (CAAE protocol #0156.0.045.000-11).

The sample size of the study was based on the selection criteria and in the number of individuals with type 2 diabetes mellitus registered in basic health units from Teresina-PI. It was based on the universe of 150 patients and was adopted confidence interval of 95%, a margin of error of 5%, considering the 7.0% prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Northeast, totaling a minimum sample of 61 patients. However, at the end of the study, the total sample was 40 type 2 diabetic patients, due to losses that occurred by age (elderly), presence of associated diseases, such as hepatic steatosis, and use of insulin and/or vitamins and minerals supplements.

Assessment of nutritional status

Body mass index (BMI) of the participants was calculated dividing weight in kilograms by height squared in meters. Nutritional status was classified based on BMI, according to World Health Organization recommendations¹⁰.

Determination of usual magnesium and iron in diet

Dietary intake was assessed using a three-day food record, including two days during the week and one day on the weekend (Saturday or Sunday). Nutritional assessment was performed using Nutwin software, version 1.5¹¹. Methods and recommendations outlined in the Dietary Reference Intakes were employed to estimate magnesium and iron intake^{12,13}.

Determination of biochemical parameters for magnesium

Blood samples (25 mL) were collected in the morning, after fasting of 12-14 hours. Blood was distributed into: a demineralized glass tube containing 30% sodium citrate as anticoagulant (10 μ L/mL blood) to analyze magnesium levels; a vacutainer tube containing EDTA to analyze thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and glycated hemoglobin (HbA1c); and the remainder was placed in a tube with no anticoagulant for other analyses.

Urine sample was collected 24 hours prior to blood collection in a demineralized flask supplied by the researchers.

Concentrations of magnesium in plasma, urine and erythrocytes were determined by flame atomic absorption spectrometry (AAAnalyst 100; Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA) as methodology previously standardized and validated¹⁴. All materials used for collection and mineral analysis were previously demineralized and the method precision and accuracy were checked using certified standards (Trace Elements Serum L-I and Urine L-I; Seronorm, Billingstad, Norway), and secondary standards for plasma, urine and erythrocytes. The reference values were the following: (a) plasma: 0.75-1.05 mmol/L¹⁵ (b) urine: 3.00-5.00 mmol/d¹⁶; (c) erythrocytes: 1.65-2.65 mmol/L¹⁶.

Determination of biochemical parameters for iron

Biochemical parameters for serum iron were determined using kits from Labtest Diagnóstica (Lagoa Santa, MG, Brazil). The reference values were those indicated in the kits. Ferritin was determined using chemiluminescence method (reference values: 28-397 ng/mL for male adults and 6-159 ng/mL for female adults), serum iron by colorimetric method (reference value: 59-158 μ g/dL for male and 37-145 μ g/dL for female) and total iron binding capacity (TIBC) by modified Goodwin method (reference value suggested by the manufacturer: 250-410 μ g/dL).

Determination of glycemic control and renal function assessment

Fasting glucose was determined by colorimetric-enzymatic method, using kit from Abbott Laboratories (Abbott Park, IL, USA). For fasting glucose, normal values ranged from 75-99 mg/dL and altered values were considered ≥ 126 mg/dL diagnosed with diabetes mellitus^{1,9}.

Glycated hemoglobin was determined using turbidimetric immunoassay method (reference values: 4-6 %⁹), and insulin levels were determined by chemiluminescence method (reference values between

6-27 μ U/mL). For both analyses, kits from Abbott Laboratories were used.

Insulin resistance was calculated by means of the homeostasis model assessment (HOMA) index, defined by the equation $HOMA = \text{fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (}\mu\text{U/mL)} / 22.5$.

Creatinine clearance was calculated by Cockcroft-Gault formula¹⁷ and the results corrected by body surface area.

Determination of thiobarbituric acid reactive substances

Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in plasma were determined using the method suggested by Ohkawa; Ohishi; Yagi¹⁸. Prior to sample processing, analytical calibration curve was prepared at concentrations of 0.5; 1.0; 2.0; 4.0 and 8.0 nmol/mL, using 1,1,3,3-tetraethoxypropane as standard. Absorbance was read using a UV/Vis Bel Photonics spectrophotometer, SP 1102 model (Osasco, SP, Brazil) at a wavelength of 532 nm.

Statistical analysis

Data was analyzed using statistical software SPSS for Windows 15.0. To differentiate parametric from non-parametric values, Kolmogorov-Smirnov normality test was employed. To compare the groups, Student t-test was used for parametric values and Mann-Whitney test was used for non-parametric values, with a significance level of $p < 0.05$. Pearson's correlation coefficient was used to check the potential interrelationship between variables.

In order to reduce errors associated with dietary assessment, intake values were adjusted for total energy intake using the residual method, and the intraindividual variation, calculated by the mean of the components for variance analysis.

Results

The mean age was 51.8 ± 5.1 (39-59) years and 40.5 ± 8.9 (27-58) years in type 2 diabetes ($n = 40$) and control ($n = 48$) groups, respectively. The duration of diabetes was 7.2 ± 3.4 years. The mean body mass index was 28.6 ± 4.6 kg/m² in type 2 diabetes and 23.6 ± 3.4 kg/m² in control group.

Overall, the glycemic control was unsatisfactory in type 2 diabetic subjects, with higher insulin resistance compared to control group and diabetic patients had higher plasma TBARS levels (table I).

The study shows the mean and standard deviation values for creatinine clearance was lower in the diabetic subjects (71.52 ± 12.05 mL/min/1.73m²) compared to controls (99.05 ± 28.79 mL/min/1.73m²). On the

Table I
Glycemic control and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) of subjects with type 2 diabetes and control groups

Parameters	Type 2 diabetes (n = 40)	Control (n = 48)	P
Fasting serum glucose (mg/dL)	178.53 ± 32.63	82.77 ± 9.20	<0.001
Glycated hemoglobin (%)	7.68 ± 1.60	5.13 ± 0.63	<0.001
Fasting serum insulin (μU/mL)	32.67 ± 16.13	25.08 ± 13.4	0.018
HOMA-IR (%)	15.19 ± 10.07	5.12 ± 2.75	<0.001
Plasma TBARS (nmol/L)	2.40 ± 0.97	1.81 ± 0.67	<0.001

The results are expressed in the form of mean ± standard deviation. Data compared by Student t-test. HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance. Reference values: fasting glucose = 75-99 mg/dL²; glycated hemoglobin = 4-6 %³; fasting serum insulin = 6-27 μU/mL.

other hand, urinary output was higher for type 2 diabetics (1933 ± 779.5 mL/d) compared to controls (1186 ± 548.7 mL/d). A statistically significant difference was seen in the creatinine clearance and urinary volume parameters between groups (p<0.05).

Table II shows the mean and standard deviation values for magnesium concentration in the diet. There was a mean intake of 10.40 ± 1.24 mg/d and 8.41 ± 1.46 mg/d for diabetics and healthy women, respectively. In addition, intake was observed for 10.19 ± 1.26 mg/d diabetic men and 8.22 ± 1.05 mg/d healthy. The mean intake of magnesium in both groups was low and a statistically significant difference between groups (p<0.05).

The mean concentration of magnesium in plasma was lower in diabetic subjects, and below the lower reference limit. Despite the absence of difference between groups, urinary excretion of magnesium was low in both groups. No difference was found in erythrocyte magnesium levels, nor values outside recommendation (table II).

Sixty-three percent of the diabetes' group and 31 % of the controls had plasma magnesium below the 0.75 mmol/L. Eighty-three percent and 75 % of diabetes' group and controls, respectively, excreted less than 3 mmol/L. On the other hand, none had erythrocyte magnesium below 1.65 mmol/L.

Lower serum levels of iron and ferritin were found in the diabetic group compared to control subjects, and the difference in serum iron was more evident among male subjects, while this was observed in ferritin levels among female subjects. A difference was observed in TIBC only in the male subjects (table III).

Table IV shows that an inverse relationship between erythrocyte magnesium and serum levels of iron and ferritin was found in the diabetes group, and direct relationship between plasma magnesium and iron in the control group.

Discussion

In this study a significant frequency of hypomagnesemia was found in the diabetic patients, and the mean concentration of this mineral in plasma was lower than control group. This is a common observation in studies assessing patients with type 2 diabetes^{19,20,21}.

Overall, there was a high probability of inadequate dietary intake of magnesium, which can be explained by low consumption of foods rich in magnesium, such as whole grains, nuts, almonds, and dark green vegetables¹², especially in the control group.

Although diabetic subjects had a higher intake of magnesium compared to the control group, the lower

Table II
Magnesium status of subjects with type 2 diabetes and control groups

Parameters	Type 2 diabetes (n = 40)	Control (n = 48)	P
Magnesium intake (mmol/d) ^a	10.28 ± 1.24	8.36 ± 1.34	< 0.001
Plasma magnesium (mmol/L)	0.72 ± 0.09	0.78 ± 0.08	0.005
Erythrocyte magnesium (mmol/L)	2.29 ± 0.29	2.25 ± 0.48	0.638
Urine magnesium excretion (mmol/d)	2.08 ± 1.18	2.00 ± 1.08	0.756

The results are expressed in the form of mean ± standard deviation. Data compared by Student t-test. Reference values: plasma magnesium = 0.75-1.05 mmol/L¹⁵; erythrocyte magnesium = 1.65-2.65 mmol/L¹⁶; urine magnesium excretion = 3.00-5.00 mmol/d¹⁶. ^aData adjusted according to the individual energy intake and intra-individual variability. The estimated average requirements are: a) for males: 14.4 mmol/d (>30 years old); b) for females 10.9 mmol/d (>30 years old).

Table III
Iron status of subjects with type 2 diabetes and control groups

Parameters	Type 2 diabetes		Control	
	Male Mean $\pm$ SD	Female Mean $\pm$ SD	Male Mean $\pm$ SD	Female Mean $\pm$ SD
Iron intake (mg/d) ^a	12.4 $\pm$ 1.36	11.6 $\pm$ 1.07	12.4 $\pm$ 2.06	12.0 $\pm$ 3.46
Serum iron (μ g/dL)	62.56* $\pm$ 22.10	65.59 $\pm$ 23.93	120.13* $\pm$ 43.27	78.57 $\pm$ 25.39
Ferritin (μ g/dL)	34.46 $\pm$ 18.36	38.64* $\pm$ 19.92	39.36 $\pm$ 20.50	67.84* $\pm$ 27.78
TIBC (μ g/dL)	307.56* $\pm$ 46.11	304.04 $\pm$ 55.79	272.13* $\pm$ 13.0	321.29 $\pm$ 48.61

Data compared by Student t-test. TIBC: total iron-binding capacity. Reference values: serum iron = 59-158 μ g/dL (for male) e 37-145 μ g/dL (for female); ferritin = 6-159 μ g/dL (for male) e 28-397 μ g/dL (for female); TIBC = 250-410 μ g/dL. *Data adjusted according to the individual energy intake and intra-individual variability. The estimated average requirements are: a) for males: 6.0 mg/d b) for females: 8.1 mg/d

plasma levels of this mineral in diabetic patients suggests that diabetes could affect magnesium homeostasis, as previously discussed by some authors^{6,21,22}, especially when glycemic control is impaired¹⁹, as observed in this study.

Another factor that may explain this observation is the increase in plasma insulin and insulin resistance in the diabetic group. This hormone stimulates magnesium transport from the extra- to the intracellular compartment, via Na⁺/H⁺ anti-transporter, favoring the passage of this mineral from plasma into the erythrocyte²².

This insulin-stimulated modulatory mechanism could have contributed to the maintenance of magnesium levels in erythrocytes found in this study. Given the importance of magnesium in enzymatic processes, both at molecular and cellular levels, the body prioritizes the maintenance of intracellular concentrations of this mineral, and this compartment is reduced in chronic conditions²³.

The kidney plays a major role in magnesium homeostasis, increasing the resorption of this mineral when the body requires a greater demand or when dietary intake is low^{12,24}. Thus, the reduced urinary excretion of magnesium seen in both groups was certainly

due to lower intake of this mineral, as an attempt to maintain normal circulating levels of this mineral.

Plasma magnesium levels are very susceptible to changes because it is a central pool of exchange, and are directly affected by what is absorbed by the intestines and reabsorbed by the kidneys^{12,24}. Despite the fine control exercised by the kidney, the lower magnesium levels found in the diabetic group in this study demonstrates that control of plasma magnesium in diabetes is more complex, and, additionally, may have influenced the lower creatinine clearance seen in the diabetic subjects.

Diabetic patients have reportedly reduced creatinine clearance, which is not always accompanied by increased serum and total magnesium, as occurs in non-diabetic subjects^{20,25}. It was shown that in patients with type 2 diabetes, plasma magnesium levels are directly affected by creatinine clearance, and plasma magnesium can be reduced due to reduced clearance, at levels not indicating renal failure, which unable the compensation of magnesium levels based only on lower urinary excretion of this mineral and higher dietary intake of magnesium at levels similar to non-diabetic subjects¹⁹, as observed in this study.

Table IV
Correlation between magnesium and iron biochemical parameters of subjects with type 2 diabetes and control groups

Parameters	Type 2 diabetes (n = 40)						Control (n = 48)					
	Serum iron (μ g/dL)		Ferritin (μ g/dL)		TIBC (μ g/dL)		Serum iron (μ g/dL)		Ferritin (μ g/dL)		TIBC (μ g/dL)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Plasma magnesium (mmol/L)	-0.139 ^a	0.393	-0.138 ^a	0.397	0.114 ^b	0.482	0.392 ^a	0.012	-0.063 ^a	0.670	-0.100 ^a	0.946
Erythrocyte magnesium (mmol/L)	-0.311 ^a	0.049	-0.408 ^a	0.009	-0.207 ^b	0.200	0.089 ^a	0.548	-0.153 ^a	0.292	0.410 ^a	0.782
Urine magnesium excretion (mmol/d)	-0.231 ^a	0.151	-0.063 ^a	0.697	-0.135 ^b	0.405	-0.131 ^a	0.386	-0.172 ^a	0.254	-0.096 ^a	0.537

^a Pearson correlation. ^b Spearman correlation

It is worth noting that reduced plasma levels of magnesium in patients with type 2 diabetes may or may not be associated with increased urinary magnesium excretion, and the higher or lower excretion of this mineral will be determined by the presence of polyuria (urinary output >2,500 mL/d), resulting from hyperglycemia, as shown by Xu et al²⁶.

Given the reduced body levels of magnesium and the presence of poor glycemic control, in addition to higher percentage of glycation activity to glucose, it is expected a more likelihood to pro-oxidative state. The greater presence of TBARS in plasma of diabetic subjects in this study is an indication that this chronic hyperglycemia may have triggered glucose auto-oxidation, activation of protein kinase and overproduction of free radicals in the electron transport chain²⁷.

Likewise, hypomagnesemia may also be corroborating to the presence of lipid peroxidation, thereby increasing the presence of TBARS in diabetic subjects, as also observed by Guerrero-Romero and Rodríguez-Móran²⁸. Magnesium deficiency promotes superoxide anion production and increased intracellular calcium concentration, which results in excessive production of nitric oxide and hydroxyl radical²⁹.

These factors, along with the presence of insulin resistance in type 2 diabetic patients, increased blood glucose, changes in lipid profile and endothelial dysfunction, promote oxidative damage in these patients, which may result in greater damage on pancreatic β cells. As these cells have lower concentrations of antioxidant enzymes, this contributes to increased production of free radicals³⁰.

In addition to this, there is concern regarding iron compartmentalization in this condition, since this mineral at high levels can be a pro-oxidant agent and, as a consequence of magnesium deficiency and diabetes, this mineral could have altered levels^{5,7}.

However, the concentrations of iron parameters assessed in this study were within the recommended normal values in both groups, and plasma levels of iron and ferritin were reduced, when compared to control group, in the diabetic subjects. Unlike magnesium, the dietary iron intake was considered appropriate in both groups. This observation of normal plasma levels of iron and ferritin in the diabetic subjects was also found by Zafar et al³¹.

Inverse correlations between erythrocyte magnesium and plasma iron and ferritin in diabetic patients may indicate mechanisms triggered by the body to protect diabetic patients from increased iron levels and to prevent a more vulnerable oxidative state which could promote changes and damage. At normal levels, magnesium is described to have a protective effect on damage caused by iron overload, reducing hemolysis and the release of free iron⁷.

Similarly, it has been reported that reduced erythrocyte magnesium levels are associated with increased iron in several tissues⁷, and low dietary intake of magnesium in rats induces increased iron absorption and

reduced number of red blood cells⁵. Given the magnesium deficiency, red blood cells would be more likely to have impaired structure and function, and thus, there is more likelihood for reduced levels of hemoglobin and red blood cell, which can simulate an anemia with increased levels of free iron^{5,7}.

One limitation must be taken into consideration. The assessment of dietary intake is susceptible to random and systematic errors, and can be affected by the number of days. In order to minimize, the data of magnesium and iron obtained were subsequently adjusted on the basis of energy intake and intra-individual variation.

Conclusion

Given the above, it can be assumed that oxidative stress in diabetic patients appears to be due to factors involving diabetes pathophysiology, such as chronic hyperglycemia, and may also have been affected by altered magnesium levels, instead of being resulted from iron overload, since this mineral had appropriate levels to the parameters assessed in diabetic patients.

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr. José Machado Moita Neto for the assistance provided for statistical analysis, and the researchers Kelcyline Gomes da Silva, Daniele Caldas, Eunice Alves, Luana Mota and Viviane Rocha for the technical assistance for data collection.

References

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:S64-S71.
2. Ramakrishna V, Jalkhane R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol* 2008;45:41-46.
3. Shams MEE, Al-Gayyar MMH, Barakat EA. Type 2 diabetes mellitus-induced hyperglycemia in patients with NAFLD and normal LFTs: relationship to lipid profile, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Sci Pharm* 2011;79:623-34.
4. Shah NC, Liu JP, Iqbal J, Hussain M, Jiang XC, Li Z et al. Mg deficiency results in modulation of serum lipids, glutathione, and NO synthase isozyme activation in cardiovascular tissues: relevance to de novo synthesis of ceramide, serum Mg and atherogenesis. *Int J Clin Exp Med* 2011;4(2):103-18.
5. Sanchez-Morito N, Planells E, Aranda P, Llopis J. Influence of magnesium deficiency on the bioavailability and tissue distribution of iron in the rat. *J Nutr Biochem* 2000;11:103-8.
6. Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58(10):1477-82.
7. Shi ZM, Hu XS, Yuan BJ, Gibson R, Dai Y, Garg M. Association between magnesium: iron intake ratio and diabetes in Chinese adults in Jiangsu Province. *Diabet Med* 2008;25(10):1164-70.
8. Grotto HZW. Iron metabolism: an overview on the main mechanisms involved in its homeostasis. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008;30(5):390-7.

9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11-S66.
10. World Health Organization. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet* 2004, n. 9412.
11. Anção MS, Cuppari L, Draine AS, Singulem D. Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5. São Paulo. Departamento de Informática em Saúde, SPDM, UNIFESP/EPM, 2002. ICD-ROM.
12. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Magnesium. In: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, editor. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, DC: National Academies Press; 1997: 190-249.
13. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iron. In: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, editor. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC: National Academies Press; 2001: 290-393.
14. Sales CH, Rocha VS, Setaro L, Colli C. Magnesium contents in urine, plasma and erythrocyte samples: validation of analytical methodology using flame atomic absorption spectrophotometry. *Rev Inst Adolfo Lutz* 2012;71(4):685-90.
15. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:195-206.
16. Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory test*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
18. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-8.
19. Sales CH, Pedrosa LFC, Lima JG, Lemos TMAM, Colli C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2011;30(3):359-64.
20. Pham PC, Pham PM, Pham PT, Pham SV, Pham PA, Pham PT. The link between lower serum magnesium and kidney function in patients with diabetes mellitus type 2 deserves a closer look. *Clin Nephrol* 2009;71(4):375-9.
21. Lima ML, Pousada J, Barbosa C, Cruz T. Deficiência de magnésio e resistência à insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(6):959-63.
22. Barbagallo M, Dominguez L. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007;458(1):40-7.
23. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res* 2004;17(2):126-36.
24. Sabatier M, Pont F, Arnaud MJ, Turnlund JR. A compartmental model of magnesium metabolism in healthy men based on two stable isotope tracers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285(3):R656-63.
25. Dewitte K, Dhondt A, Giri M, Stöckl D, Rottiers R, Lameire N et al. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients. A cross-sectional study. *Diabetes Care* 2004;27(10):2503-5.
26. Xu J, Xu W, Yao H, Sun W, Zhou Q, Cai L. Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese Northeast population. *Plos One* 2013;8(2):e56750.
27. Olatunji LA, Soladoye AO. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology* 2007;14(1):11-5.
28. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(6):471-6.
29. Weglicki WB, Chmielinska JJ, Kramer JH, Mak IT. Cardiovascular and intestinal responses to oxidative and nitrosative stress during prolonged magnesium deficiency. *Am J Med Sci* 2011;342(2):125-8.
30. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1747-52.
31. Zafar U, Qureshi HJ, Karim A. Insulin resistance and serum parameters of iron status in type 2 diabetics. *Pak J Physiol* 2011;7(2):28-31.



Original / *Síndrome metabólico*

Association between ferritin, high sensitivity c-reactive protein (hsCRP) and relative abundance of Hepcidin mRNA with the risk of type 2 diabetes in obese subjects

Mónica Andrews Guzmán¹ y Miguel Arredondo Olguín¹

¹Laboratorio de Micronutriente. INTA. Universidad de Chile. Chile.

Abstract

Obesity and Type 2 diabetes mellitus share a strong pro-inflammatory profile. It has been observed that iron is a risk factor in the development of type 2 diabetes. The aim of this study was to evaluate the relationship between iron nutritional status and inflammation with the risk of type 2 diabetes development in obese subjects. We studied 30 obese men with type 2 diabetes (OBDM); 30 obese subjects without diabetes (OB) and 30 healthy subjects (Cn). We isolated peripheral mononuclear cells (PMCs) and challenged them with high Fe concentrations. Total mRNA was isolated and relative abundance of TNF- α , IL-6 and hepcidin were determined by qPCR. Iron status, biochemical, inflammatory and oxidative stress parameters were also characterized. OBDM and OB patients showed increased hsCRP levels compared to the Cn group. OBDM subjects showed higher levels of ferritin than the Cn group. TNF- α and IL-6 mRNA relative abundances were increased in OBDM PMCs treated with high/Fe. Hepcidin mRNA was increased with basal and high iron concentration. We found that the highest quartile of ferritin was associated with an increased risk of type 2 diabetes when it was adjusted to BMI and HOMA-IR; this association was independent of the inflammatory status. The highest level of hepcidin gene expression also showed a trend of increased risk of diabetes, however it was not significant. Levels of hsCRP over 2 mg/L showed a significant trend of increasing the risk of diabetes. In conclusion, iron may stimulate the expression of pro-inflammatory genes (TNF- α and IL-6), and both hepcidin and ferritin gene expression levels could be a risk factor for the development of type 2 diabetes. Subjects that have an increased cardiovascular risk also have a major risk to develop type 2 diabetes, which is independent of the BMI and insulin resistance state.

(Nutr Hosp. 2014;30:577-584)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7647

Key words: *Inflammatory cytokines. Iron. Hepcidin. Ferritin. Obesity.*

Correspondence: Dra. Mónica Andrews Guzmán.
Institución INTA, Universidad de Chile.
El Líbano 5524, Macul, Santiago, Chile.
E-mail: monica.andrews@gmail.com

Recibido: 30-V-2014.
Aceptado: 15-VII-2014.

RELACIÓN ENTRE FERRITINA, PCRUS Y EXPRESIÓN DE HEPCIDINA CON EL RIESGO DE DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN SUJETOS OBESOS

Resumen

La obesidad y la diabetes tipo 2 comparten un perfil pro-inflamatorio crónico leve. Recientemente ha sido reconocido que el hierro es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre el estado nutricional de hierro y la inflamación con el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en sujetos obesos. Estudiamos 30 hombres con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (OBDM); 30 sujetos obesos sin diabetes (OB) y 30 sujetos sanos (Cn). Aislamos células mononucleares periféricas (PMCs) y las desafiamos con altas concentraciones de hierro. Se aisló el RNA y se determinó la abundancia relativa de los RNAs de TNF- α , IL-6 y de hepcidina mediante RT-PCR cuantitativo. También se determinó el marcadores de la nutrición de hierro, parámetros bioquímicos, inflamatorios y de estrés oxidativo. Los sujetos OBDM y OB mostraron elevados niveles de PCRus comparado con el grupo Cn. OBDM además eran portadores de elevados niveles de ferritina comparado con el grupo Cn. La expresión de TNF- α e IL-6 estuvieron aumentadas en las PMCs de sujetos OBDM que fueron tratadas con altas concentraciones de hierro. Se encontró que el mayor cuartil de ferritina se asoció con un aumentado riesgo de desarrollo de diabetes cuando fue ajustado por BMI y HOMA-IR; esta asociación fue independiente del estado pro-inflamatorio. Los mas altos niveles de expresión de hepcidina tambien mostraron una tendencia a aumentar el riesgo de desarrollo de diabetes, sin embargo éste no fue significativo. Niveles de PCRus por sobre los 2 mg/L mostraron que también tienden a aumentar el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Como conclusión, el hierro puede estimular la expresión de genes pro-inflamatorios (TNF- α , IL-6), y tanto la ferritina como el aumento de expresión de hepcidina podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Sujetos con un alto riesgo cardiovascular medido por PCRus también muestran un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

(Nutr Hosp. 2014;30:577-584)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7647

Palabras Clave: *Citoquinas pro-inflamatorias. Hierro. Hepcidina. Obesidad.*

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, resulting from defects in insulin secretion or insulin action. Many hypotheses have been made regarding the initiation of T2D. Cross-sectional and prospective studies have shown increased levels of acute phase response markers in patients with T2D¹. Adipose tissue and its endocrine factors play a pivotal role in the development of chronic low-grade pro-inflammatory state, which is a main characteristic of obesity².

Elevated circulating levels of acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines such as TNF α and IL-6 are indicators of obesity. In addition, tissues are exposed to an excess of nutrients. Taking this into account, and considering the increased circulating saturated fatty acids, result in a constant stimulus for the synthesis of pro-inflammatory cytokines³. These factors induce the activation of c-jun N-terminal kinase (JNK) and/or the inhibitor of κ kinase (IKK), both targets of insulin receptor substrate 1 (IRS1) for serine phosphorylation, which inhibits the insulin receptor signaling cascade⁴.

- In addition, IKK induction triggers NF- κ B activation which up-regulates gene expression of inflammatory mediators, resulting in an increased production of pro-inflammatory cytokines. These cytokines then feed into the inflammatory response and enhance the inhibitory signaling of metabolic pathways^{5,6}.

Micronutrients, especially iron, could participate in the etiopathogenesis of T2D. A systemic iron overload, as the one observed during hereditary hemochromatosis, could contribute to abnormal glucose metabolism and the development of diabetes⁷. Iron is a transitional metal with strong pro-oxidant activity, resulting in the production of reactive oxygen species that lead to an increase in oxidative stress levels⁸. There is increasing evidence suggesting that a major consequence of oxidative stress is linked either to the primary or secondary cause of multiple acute or chronic human diseases⁹. Despite the fact that the mechanism through which iron induces diabetes remains uncertain, epidemiological studies reported a positive association between elevated ferritin levels and the risk of developing T2D¹⁰. Ferritin is an iron status marker and reflects the amount of body iron stored in healthy individuals; nonetheless, ferritin is also an acute-phase reactant and its synthesis is up-regulated by infection or inflammation, and cytokines such as IL-6 and IL-1 also induce the expression of ferritin¹¹. Consequently, it has been suggested that the increased ferritin levels in T2D are most likely induced by their elevated inflammatory cytokines.

Iron metabolism is regulated by hepcidin, a 25-amino-acid described as an antimicrobial peptide. Under normal circumstances, hepcidin controls the efflux of iron from duodenal enterocytes and macrophages. This process induces endocytosis and leads to the lyso-

somal degradation of the ferroportin transporter, where the level of released iron in the bloodstream is reduced¹². Under chronic inflammatory conditions such as those observed in T2D, excessive cytokines such as IL-6 have a core function in hepcidin production. IL-6 acts directly on hepatocytes to stimulate hepcidin production¹³. Furthermore, clinical studies have shown higher hepcidin levels in diabetic patients, which correlated with IL-6 and ferritin levels^{13,14}.

In this study, we evaluated the iron biochemical and nutritional status of obese patients with or without type 2 diabetes mellitus. We associated the risk of type 2 diabetes development with the expression of genes related to inflammation and iron regulation in peripheral mononuclear cells exposed to high iron concentrations evaluating the expression of TNF- α and IL-6.

Methods

Study Subjects

Thirty obese patients with type 2 diabetes (OBDM); thirty obese non-diabetic (OB) patients and thirty healthy (Cn group) individuals were included in this study. All individuals were males over 40 years of age. As for the OBDM and OB group, BMI was higher than 30 kg/m² and waist circumference above 102 cm; the BMI of the Cn group was less than 28 kg/m² and waist circumference less than 95 cm. OBDM patients with insulin treatment were not included. None of the individuals were taking vitamin and mineral supplements. The protocol has been approved by the ethical committee of the Institute of Nutrition and Food Technology (INTA), and an informed consent form has been obtained from all participants.

Anthropometric examination and blood sampling

All patients were weighed and measured. Consequently, their body mass index (BMI) was calculated, waist circumference was measured and blood pressure was determined. A sample of thirty mL of blood was obtained from the antecubital vein after overnight fasting. Eighteen mL of blood were used to measure biochemical indicators such as: glycemia by glucose oxidase reaction (Dialab, Austria), insulin by radioimmunoassay (Coat-A-Count, Siemens, LA, USA), lipid profile by colorimetric method, and hsCRP by immunoprecipitation in liquid phase (Orion Diagnostica, Espoo, Finland). Hematological and iron nutritional status were determined by measuring hemoglobin (Counter counter, Cell Dyn 1700), serum ferritin (sFn) by Elisa, serum iron (sFe) and total binding iron capacity (TIBC) by colorimetric method, soluble transferring receptor (sTfR) by Elisa kit (Ramco, Texas, USA), and total body iron (TBI) was determined by the formula suggested by Cook et al.¹⁵. Twelve mL of

blood samples for PMCs isolation were collected with EDTA anticoagulant, and processed within 1–2 h.

Determination of lipid peroxidation (TBARS)

The amount of aldehydes generated by lipid peroxidation was measured by the TBARS reaction, which measures the amount of substances reacting with thiobarbituric acid. Serum samples were incubated at 90° C for 30 minutes after the addition of 1.0 mL of 0.67% thiobarbituric acid in 300 µL of 15% trichloroacetic acid and centrifuged at 1,615 g for 10 minutes at 4° C. Absorbance was determined at 535 nm.

Peripheral Mononuclear Cell Isolation

PMCs were separated by Ficoll-Histopaque gradient sedimentation (1.119; density, Sigma, St. Louis, MO). The mononuclear layer was removed and washed twice in PBS, then adjusted to 40x10⁶ PMCs/mL using RPMI-1640 media with gentamicin. PMCs were incubated in a six-well plate with RPMI-1640 media, and challenged with 5 mM Fe:NTA (1:10) and 40 mM Fe:NTA (1:10) (High Fe) for 20 h. Cells were centrifuged at 1,500 g for 5 min and then washed in PBS. Aliquots were separated for total RNA isolation and afterwards stored at -80° C.

Real Time PCR:

RNA from PMCs was extracted using Trizol Reagent according to product protocol (Invitrogen). The extracted total RNA was treated with RNase-Free DNase Set (Qiagen) according to product instructions. Total RNA concentration was measured by absorption at 260 nm. RNA purity and concentration were checked by determining the OD ratio 260/280 nm using a Biowave II Spectrophotometer. Reverse transcription of RNA (1 mg) was done using an AffinityScrip cDNA Synthesis Kit (Stratagene). Real Time PCR was performed using Brilliant II SYBRä Green QPCR Master Mix (Stratagene) on a Max Proöä System 3000. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GADPH) and beta-2-microglobulin (B2M) were used as housekeeping genes.

The primers used were: GADPH: CCAGCAAGAGCACAAGAGGA and TCAAGGGG-TCTACATGGCAA; B2M: GATGCCGCATTTGGATTGGA and TGGAGCAACCTGCTCAG-ATA; Hepcidin: GACACCAGAGCAAGCTCAA and GAAAACAGAGCCACTGGTCA; IL-6: ATGTCTGAGGCTCATTCTGC and GCGGCTACATCTTTGGAATC; TNF-α: GTTCCTCA-GCCTCTTCTCCT and ACAA-CATGGGCTACAGGCTT. Each of the primers were used in the PCR reaction to amplify their corresponding gene, and the products were confirmed using aga-

rose gel electrophoresis. The number of mRNA copies of target and housekeeping genes were calculated according to the standard curve method. PCR amplification efficiency of each primer pair was calculated from the slope of the standard curve. Melting curve analysis was constructed to verify the presence of gene-specific amplification and for absence of primer dimers. Agarose gel electrophoresis was performed to test amplicon specificity. Final results were reported according to the Pfaffl method (2001)¹⁶ and PMCs from control to basal Fe (5 mM Fe:NTA (1:10)) were used as a control sample.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 4 software. Anthropometric and biochemical results were expressed as means ± DS, and non-parametric variables were presented as geometric mean and range. Differences of anthropometric and biochemical parameters and gene expression among T2DM, OB and C groups were evaluated using One-way ANOVA. mRNA expression was expressed as mean ± SEM. All treatments were compared to control PMCs in basal conditions by One way ANOVA, and a Bonferro-ni post hoc analysis was performed. For ferritin and hepcidin gene expression analysis, subjects were classified into quartiles according to their serum ferritin concentrations and their fold change in hepcidin gene expression. For hsCRP analysis, subjects were classified according to their levels of hsCRP associated to cardiovascular risk. In logistic regression analyses, the dependent variable corresponded to individuals with T2D and without T2D, meanwhile the independent variables of interest were ferritin and hepcidin expression as well as hsCRP levels. Logistic regression was performed for ferritin and hepcidin gene expression analysis adjusted in first place to BMI; also adjusted to BMI and hsCRP, as well as to HOMA-IR. Finally, the expression analysis was adjusted to BMI, hsCRP and HOMA-IR together. Logistic regression for hsCRP was adjusted in first place to BMI, and then to HOMA-IR. Finally, hsCRP was adjusted to BMI and HOMA-IR together. STATA 10 software was used for logistic regression analysis. Statistical significance was assigned with p<0.05.

Results

OB and OBDM had higher BMIs and abdominal circumferences compared to control subjects (table I). Basal glycemia was increased in OBDM subjects. In this study, there was no difference observed in the blood lipid profile. OB and OBDM subjects showed higher values of HOMA-IR, reasserting insulin resistance conditions (table I). Serum ferritin and hsCRP were higher in the OBDM group than the OB and Cn

Table I
Anthropometric and biochemical characteristics

	<i>Cn</i> <i>n= 30</i>	<i>OB</i> <i>n= 30</i>	<i>OBDM</i> <i>n= 30</i>	<i>P</i>
Age (years)	51.6 ± 8.7	52.7 ± 8.1	54.7 ± 5.9	NS
Weigh (Kg)	72.7 ± 5.7	99.1 ± 17.3**	92.3 ± 6.7**	p< 0.001
BMI (Kg/mt²)	25.8 ± 1.6	34.2 ± 4.5**	31.9 ± 1.8**	p< 0.01
Abd. Circumference (cm)	91.6 ± 4.3	110.9 ± 11.7**	106.6 ± 6.9**	p< 0.001
Systolic pressure (mm Hg)	128.4 ± 16.6	132.8 ± 17.2	148.1 ± 27.5*	p< 0.05
Diastolic pressure (mm Hg)	84.3 ± 15.9	83.0 ± 8.5	84.5 ± 10.2	NS
Basal Glycemia (mg/dl)	85.2 ± 9.8	99.9 ± 13.6	183.4 ± 85.6**	p< 0.01
PP Glycemia (mg/dl)	87.7 ± 26.9	129.4 ± 65.1**	-----	p<0.01
Basal Insulin (ng/ml)	6.5 ± 2.9	20.2 ± 30.4**	20.8± 10.9**	p<0.01
Total Cholesterol (mg/dl)	183.5 ± 34.6	189.9 ± 35.7	198.3 ± 51.8	NS
HDL-C (mg/dl)	33.9 ± 9.7	30.9 ± 5.9	31.1 ± 9.2	NS
LDL-C (mg/dl)	116.7 ± 24.8	120.7 ± 23.9	124.9 ± 54.8	NS
Triglycerides (mg/dl)¹	164.7 (59.9-356.0)	191.1 (55.9-856.7)	243.6 (86.7-968.9)	NS
HOMA-IR¹	1.4 (0.7-3.8)	5.0** (1.1-19.0)	9.4*** (2.1-30.5)	P<0.01

BMI: Body mass index; HDL-c: High density lipoprotein-cholesterol; LDL-c: Low density lipoprotein-cholesterol; PP: post charge; OB: Obese patients; OBDM: Obese diabetic patients; Abd: Abdominal Circumference.

Values are mean ± SD

¹ Values are geometric mean and range

NS: not significant

One way ANOVA, post hoc Bonferroni *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

groups. Additionally, total body iron was increased in OB and OBDM groups (One-way ANOVA, p<0.01). Despite the fact that no statistical differences were found in hsCRP between OB and Cn subjects, 18/30 obese subjects showed elevated levels of hsCRP (cut-off value over 1 mg/L) compared to 6/30 in the Cn group. Transferrin saturation in OBDM subjects was decreased (One-way ANOVA, p<0.05) and OBDM and OB subjects showed increased total body iron (TBI) (table 2). The levels of TBARS in OBDMs were higher than OB and Cn subjects (One-way ANOVA: p<0.001). There were no differences between the OB and Cn groups.

Relative hepcidin gene expression in PMCs of OB and OBDM subjects challenged with high Fe or in basal conditions was higher than in control subjects (figure 1). The relative abundance of IL-6 mRNA was significantly decreased in OB cells challenged with high Fe, but was increased in OBDM subjects (Kruskal-wallis, p<0.001). TNF-α relative expression was increased in OBDM cells and in Cn subjects treated with high Fe concentrations. In basal conditions there were no differences (figure 1).

Sample distribution amongst ferritin baseline quartiles, and logistic regression analyses are shown in table III. Compared to the lowest quartiles, subjects in

the second, third and fourth quartiles of ferritin had between a 2 and 3-fold increased risk for type 2 diabetes development when the model was adjusted to BMI (p<0.0001). However, when the model was adjusted to BMI and hsCRP, a tendency towards risk increase was shown; nonetheless, it was not significant (p=0.091). When logistic regression was adjusted to HOMA-IR and HOMA-IR, BMI and hsCRP, the risk significantly increased (p=0.014 and p=0.013 respectively).

Subject distribution among fold change in hepcidin gene expression, and the risk of type 2 diabetes mellitus development was also analyzed (table III). The second quartile showed a trend towards being a protecting factor over the risk of type 2 diabetes when adjusted to BMI (OR=0.77, CI=0.13-2.21, p>0.05), HOMA-IR (OR=0.81, CI=0.13-3.82, p>0.05) and to BMI, HsCRP and HOMA-IR (OR=0.62, CI=0.27-10.7, p>0.05). The highest quartile showed a trend towards risk increase; however, it was not significant when it was adjusted to BMI (OR=3.49, CI=0.94-12.90, p>0.05), BMI and hsCRP (OR=3.38, CI=0.85-13.34, p>0.05), and HOMA-IR (OR=3.38, CI=0.79-14.35, p>0.05). However, the adjustment to HOMA-IR, BMI and hsCRP was significant (OR=4.54, CI=0.95-21.66, p<0.05).

Additionally, subjects were distributed according to their levels of hsCRP in order to determine an associa-

Table II
Iron Nutrition, inflammatory and oxidative stress parameters

	<i>Cn</i> <i>n= 30</i>	<i>OB</i> <i>n= 30</i>	<i>OBDM</i> <i>n= 30</i>	<i>P</i>
Hemoglobin (g/dl)	16.3 ± 1.0	16.1 ± 1.0	15.0 ± 1.8	NS
Hematocrit (%)	45.7 ± 2.3	46.6 ± 2.5	41.8 ± 6.6	NS
Serum Ferritin (µg/L)¹	42.8 (10.7-102.2)	67.5 (35.6-111.7)	95.5** (45.8-150.3)	<0.01
Serum Fe (µg/dl)	99.7 ± 26.7	108.0 ± 25.0	80.2 ± 31.1	NS
TIBC (µg/dl)	327.4 ± 42.1	332.5 ± 42.3	343.9 ± 54.9	NS
Transferrin Saturation (%)	30.4 ± 8.0	31.9 ± 6.8	23.3 ± 7.9*	<0.05
Transferrin Receptor (µg/ml)¹	2.7 (0.5-5.4)	3.1 (2.8-4.5)	4.1 (2.2-5.9)	NS
TBI (mg/Kg)	4.0 ± 1.2	7.4 ± 1.0**	7.4 ± 0.5**	<0.01
hsCRP (mg/l)¹	1.1 (0.0-3.1)	3.0 (0.0-11.8)	4.1** (2.2-11.9)	<0.01
TBARS1	0.81 (0.57-1.71)	1.91 (0.93-3.63)	3.66*** (1.96-7.71)	<0.05

TIBC: Total iron binding capacity; TBI: Total body iron; hsCRP: high sensitivity C reactive protein; TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Species.

Values are mean ± SD

¹ Values are geometric mean and range.

One way ANOVA, post hoc Bonferroni *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

tion with cardiovascular risk. We considered that hs-CRP values under 1 mg/L had low cardiovascular risk; meanwhile, levels between 1 and 3 mg/L had moderate risk and values over 3 mg/L were considered as high cardiovascular risk levels [17] (table 4). We observed that the highest cardiovascular risk was also associated with an elevated risk of type-2 diabetes mellitus development, increasing the risk between 3 and 5-fold. The risk was significative in all the performed adjustments: a) to BMI (OR=5.61, CI=0.95-33.07, p<0.032); b) to HOMA-IR (OR=3.16, CI=0.53-18.60, p<0.0004), and c) to HOMA-IR and BMI (OR=3.87, CI=0.61-24.28, p<0.0009).

Discussion

This study focuses on biochemical and iron nutritional parameters of obese subjects with and without type 2 diabetes, as well as its relationship with hepcidin gene expression and oxidative stress parameters such as TBARS. We were also interested in investigating the response of mononuclear cells challenged with high iron concentrations. In OBDM subjects, we observed increased levels of inflammatory parameters such as hsPCR, ferritin and total body iron. On the other hand, we observed decreased transferrin saturation and normal transferrin receptor. These results suggest that an inflammatory state may produce a redistribution of iron in these subjects.

We found that the highest ferritin levels were associated to a risk of type 2 diabetes. However, risk associated to ferritin concentrations depend on an inflammatory state observable after adjusting parameters to

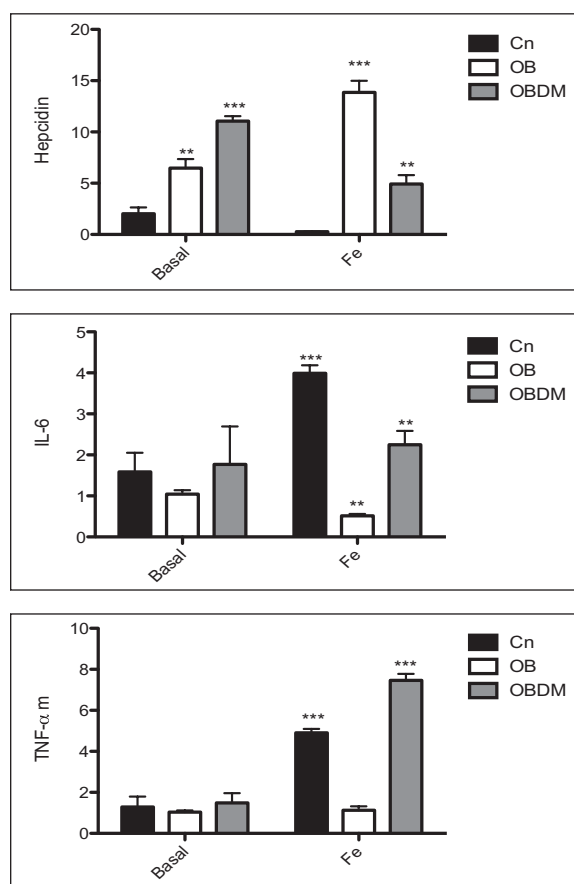


Fig. 1.—Relative mRNA abundance of Hepcidin, IL-6 and TNF-α.

Values are mean ± SEM.

All conditions were compared to basal levels in Cn subjects

One-way ANOVA, Bonferroni post hoc *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

Table III					
Logistic regression analysis of the association of ferritin, hepcidin expression and risk of type 2 diabetes development					
	Q1	Q2	Q3	Q4	P value
Ferritin (µg/L)	<42.7	42.7-63.4	63.4-90.1	>90.1	
OR (95% CI) adjusted for:					
BMI	1	3.17 (8.68-11.6)	3.35 (9.22-12.28)	2.04 (5.37-9.17)	<0.001
BMI, hsCRP	1	2.34 (0.84-1.09)	2.86 (0.97-1.38)	1.64 (0.89-1.12)	<0.091
Homa-IR	1	1.73 (1.16-6.81)	1.61 (1.23-2.88)	1.19(1.02-1.22)	<0.014
Homa-IR, BMI, hsCRP	1	1.24 (1.03-1.32)	1.23 (0.87-1.28)	1.06 (0.71-1.02)	<0.013
Hcp mRNA expression ¹	<0.74	0.74-1.09	1.09-3.05	>3.05	
OR (95% CI) adjusted for:					
BMI	1	0.77 (0.13-2.21)	1.06 (0.26-4.23)	3.49 (0.94-12.90)	0.06
BMI, hsCRP	1	0.11 (0.32-1.17)	1.25 (0.29-5.28)	3.38 (0.85-13.34)	0.08
Homa-IR	1	0.81 (0.13-3.82)	1.01 (0.21-4.76)	3.38 (0.79-14.35)	0.09
Homa-IR, BMI, hsCRP	1	0.62 (0.27-1.07)	1.33(0.26-6.8)	4.54 (0.95-21.66)	<0.05

Hcp: Hepcidin

¹: Fold change in Hcp expression

hsCRP; the risk of type 2 diabetes related to ferritin levels is also independent to an insulin resistance state. Salonen et al. (1998)¹⁷ was first in reporting an association between serum ferritin and the incidence of type 2 diabetes in a group of Finnish men aged 42-60 years. In this study, men with high iron stores - measured as ferritin - were 2.4 times more likely to develop type 2 diabetes compared to men with lower iron stores. This observation was confirmed by a large nested case-control investigation within the Nurse's Health Study (NHS), where an OR for type 2 diabetes was 2.68 after comparing extreme quintiles of ferritin (quintile 5 vs quintile 1), and these results remained statistically significant even after adjustments to CRP levels¹⁸.

Our results indicated that hsCRP only increased in OBDM subjects. Although the OB group did not have a significant difference in their hsCRP values compared to the control group, 18/30 had elevated levels of this acute-phase reactant protein, which is an effective predictor of cardiovascular diseases^{19,20}. After analyzing the association between cardiovascular risk categories for hsCRP and the risk of developing type 2 diabetes, we confirmed that the highest values of hsCRP had an elevated OR for type 2 diabetes development. This risk was independent of the nutritional and insulin resistance state. This relationship should be

further investigated since diabetic patients have high levels of inflammation.

In our work, an increase of IL-6 mRNA in OBDM in PMCs treated with high iron was shown. IL-6 is considered a major proinflammatory cytokine which is produced in a variety of tissues, including activated leukocytes, adipocytes, and endothelial cells⁵. In models of glucose metabolism in rodents, the infusion of human recombinant IL-6 has shown to induce gluconeogenesis with a subsequent hyperglycemia and compensatory hiperinsulinemia^{21,22}. IL-6 also induces hepatic insulin resistance, which is mediated by an increased expression of SOCS3, a protein that binds and inhibits the insulin receptor, as well as targeting the IRS-1 protein for proteosomal degradation^{23,24,25,26}. The same effect of iron was observed with the mRNA of TNF-α; however, in basal conditions the expression of these genes was not increased, demonstrating that iron can trigger an inflammatory response in these kind of cells.

TNF-α and IL-6 can both intensify the insulin resistance state²⁷; yet, we could not demonstrate that the expression of these cytokines was increased in basal conditions. Since mRNA levels were measured, and therefore protein levels were not analyzed, it is possible that these cytokines may actually be eleva-

Table IV				
Logistic regression analysis of the association of hsCRP according to cardiovascular risk levels and the risk of diabetes development				
	hsCRP low CV risk	hsCRP moderate CV risk	hsCRP high CV risk	p value
hsCRP (µg/L)	<1	1 - 3	>3	
OR (95% CI) adjusted for:				
BMI	1	2.02 (0.38-10.56)	5.61 (0.95-33.07)	0.0320
Homa-IR	1	1.98 (0.38-10.39)	3.16 (0.53-18.60)	0.0004
Homa-IR, BMI	1	2.23 (0.41-11.92)	3.87 (0.61-24.28)	0.0009

ted in the bloodstream and in addition to an increased oxidative stress observed by TBARS. In addition, iron redistribution could explain the insulin resistance state observed in OB and OBDM subjects through the HOMA-IR index.

In this study TBARS was also associated with the risk of type 2 diabetes (OR=2.91, CI=1.79-4.72, $p<0.0001$, analysis without adjustment). This association was independent to BMI, hsCRP and HOMA-IR (OR=3.17, CI=1.78-5.64, $p<0.0001$), indicating that oxidative stress measured by lipoperoxidation has a strong association with type 2 diabetes, which has been previously demonstrated in several studies^{28,29}. Atli et al. (2004)²⁸ found elevated TBARS concentrations in the plasma of type 2 diabetic patients, with normal SOD and GSH-Px activity. Therefore, the increased oxidative stress was not due to reduced antioxidant defense, but rather by an increased free radical production possibly due to hyperglycemia. Furthermore, Song et al. (2007)³⁰ showed that type 2 diabetic subjects had higher levels of TBARS as well as a significant correlation between DNA damage, hyperglycemia, insulin resistance, beta-cell dysfunction and basal glycemia. Additionally, TBARS was correlated with basal glycemia ($r=0.40$, $p<0.0001$). These results, together with those of logistic regression, suggest that hyperglycemia could trigger oxidative stress; as well as a nutritional and inflammatory state could enhance oxidative. Nonetheless, tissue damage is independent of these conditions.

The inflammatory state of diabetes mellitus and obesity, together with an increased total body iron, can enhance pathological responses^{31,32,33,34}, particularly those characterized by elevated IL-6 levels. IL-6 may have a core function in hepcidin production³⁵. The binding of IL-6 to its receptor produces the phosphorylation of the intracellular signaling molecule STAT-3. Phosphorylated STAT-3 may dimerize and translocate to the nucleus, where it interacts with an IL-6 response element in the hepcidin gene promoter³⁶. We reported that hepcidin mRNA was up-regulated in cells from OBDM and OB subjects treated with iron. In basal conditions, hepcidin mRNA was also elevated, probably due to the inflammatory state of the subjects. Hepcidin is mainly expressed and synthesized in the liver, although it was recently shown that hepcidin could also be expressed in mononuclear cells^{37,38}. However, the function of hepcidin in this type of cells remains unknown, and its ectopic expression possibly collaborates with the iron redistribution observed in chronic diseases.

Hepcidin expression is also enhanced by increased body iron storage¹³. The regulation of hepcidin by iron acts as a feedback mechanism allowing sufficient iron to enter the plasma when the demand for iron is high, but also to limit iron release into the plasma in times of iron sufficiency. Therefore, hepcidin acts as a negative regulator of intestinal iron absorption and macrophage iron release¹³. Hepcidin and ferritin are related to inflammation, both being acute phase proteins. During

inflammation, an increase of hepcidin induces a decrease of circulating iron and an increase of ferritin due to inflammation^{10,12}.

We found a trend of association between hepcidin gene expression and the risk of type 2 diabetes. This association depended on the nutritional and inflammatory status, as well as insulin resistance conditions. In the highest quartile of hepcidin expression, the risk of diabetes was between 3-4 fold; hepcidin had a strong relationship with the inflammatory state since it is an acute phase protein. Likewise, the second quartile of hepcidin gene expression showed a trend towards protection over type 2 diabetes risk. On the other hand, when analyzing every component in the hsCRP model, we observed that the subjects had a minor difference between hsCRP, BMI and HOMA-IR levels (data not shown), and these differences were not significant after a One-way ANOVA analysis. Nonetheless, despite these facts, subjects showed an increased risk for cardiovascular disease.

In summary, our results indicated that iron and inflammatory status might interact and at the same time trigger an enhancement of the inflammatory response in OBDM and OB subjects. Inflammation pathways are interconnected, which could be activated by several endogenous and exogenous factors, amongst them, ROS and TNF- α . High levels of ferritin, hepcidin gene expression, hsCRP and TBARS were associated with the risk of developing type 2 diabetes mellitus, and these factors are strongly associated to the nutritional and insulin resistance status.

Acknowledgments

This research was supported by the Diabetes and Endocrinology Society of Chile (SOCHED) and FONDECYT N° 1085173 and 1110080.

Conflict of interest

The authors declare that they do not have any conflict of interest.

References

1. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40:1286-1292.
2. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-867.
3. Dasu M, Jialal I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 300:E145-E154.
4. Wellen K, Hotamisligil G. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115:1111-1119.
5. Pradhan A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327-334.

6. Gregor M, Hotamisligil G. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 23: 415-445.
7. Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care* 2007; 30:1926-1933.
8. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* 2010; 345:91-104.
9. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs aging* 2001; 18:665-716.
10. Ford E.S, Cogswell M.E., Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1978-1983.
11. You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2005; 357:1-16.
12. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011;62:347-360.
13. Jiang F, Sun Z, Tang Y, Chuangqing X, Jiao X. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:43-48.
14. Fernandez-Real JM, Equitani F, Moreno JM, Manco M, Ortega F, Ricart W. Study of circulating hepcidin in association with insulin sensitivity and changing iron stores. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:982-988.
15. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101:3359-3364.
16. Pfaffl M. A new mathematical model for relative quantification in real time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2001; 29:2002-2007.
17. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998; 317: 727-730.
18. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004; 291: 711-717.
19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:449-511.
20. Yeh ET. High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular risk. *Clin Cardiol* 2005; 28:408-412.
21. Stith R, J L. Endocrine and carbohydrate responses to interleukin-6 in vivo. *Circulatory Shock* 1994; 44:210-215.
22. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyroul, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4167- 4170.
23. Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun J, Ko HJ, Barret T, Kim JK, Davis R. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* 2008; 322:1539-1543.
24. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furnaletto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278:13740-13746.
25. Torisu T, Sato N, Yoshinga D, Kobayashi T, Yoshioka T, Mori H, Lida M, Yoshimura A. The dual function of hepatic SOCS3 in insulin resistance in vivo. *Genes Cell* 2007; 12:143-154.
26. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002; 277:42394-42398.
27. Shoelson SE, Lee L, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:1793-1801.
28. Atli T, Keven K, Avci A, Kutlay S, Turkcapan N, Varli M, Aras S, Ertug E, Canbolat O. Oxidative stress and antioxidant status in elderly diabetes mellitus and glucose intolerance patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 39:269-275.
29. Buyukkocak S, Ozturk HS, Tamer MN, Kacmaz M, Cimen MY, Durak I. Erythrocyte oxidant/antioxidant status of diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:228-230.
30. Song F, Jia W, Yao Y, Hu Y, Lei L, Lin J, Sun X, Liu L. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Sci* 2007; 112:599-606.
31. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4690-6.
32. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007; 50:949-56.
33. Jehn ML, Guallar E, Clark JM, Couper D, Duncan BB, Ballantyne CM. A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1047-54.
34. Zafon C, Lecube A, Simó R. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obes Rev* 2009;11:322-328.
35. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-6.
36. Fleming RE. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hepcidin. *J Mol Med* 2008; 86:491-4.
37. Zhang X, Robin BH. Hepcidin expression by human monocytes in response to adhesion and pro-inflammatory cytokines. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800:1262-1267.
38. Pinto JP, Dias V, Zoller H, Porto G, Carmo H, Carvalho F, de Sousa M. Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunology* 2010; 130:217-230.



Original / *Síndrome metabólico*

Análisis de conocimientos, hábitos y destrezas en una población diabética infantil: Intervención de Enfermería

Silvia Navarro Prado¹, Emilio González-Jiménez², Leticia Yus López³, María Isabel Tovar Gálvez⁴ y Miguel Ángel Montero-Alonso⁵

¹Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería (Campus de Melilla). Universidad de Granada. ²Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. ³Enfermera Terapeuta en Diabetes. INGESA. ⁴Enfermera del Trabajo. ⁵Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Ciencias Sociales (Campus de Melilla). Universidad de Granada. España.

Resumen

Introducción: Numerosos estudios han tratado de verificar la eficacia de una intervención educativa en pacientes diabéticos tipo 1 (DM1).

Objetivos: Analizar los conocimientos previos a la intervención educativa sobre hábitos alimentarios y ejercicio físico, comprobar una posible mejora del nivel de estos conocimientos tras la intervención y verificar la adquisición de destrezas relacionadas con el autoanálisis y la autoinyección.

Metodología: Se incluyeron 32 pacientes con DM1 de entre 4 y 14 años de Melilla. Mediante un cuestionario se analizaron los conocimientos sobre alimentación y ejercicio físico, y los hábitos sobre los mismos, mediante cuestionario KrecePlus. Se realizó una intervención educativa y se analizaron nuevamente dichos conocimientos, así como las destrezas adquiridas sobre autoanálisis y autoinyección con un nuevo cuestionario.

Resultados: En relación a los conocimientos sobre dieta y ejercicio físico, se alcanzó una mejora significativa ($p < 0,0001$) tras la intervención. Igualmente, los resultados mostraron una mejora en los hábitos de alimentación y ejercicio físico. El estudio de destrezas sobre autoanálisis y autoinyección reveló que los sujetos eran independientes en los procesos de autoanálisis de glucemia y autoinyección de insulina tras la intervención.

Conclusión: Una intervención educativa llevada a cabo por enfermeras especializadas constituye un procedimiento efectivo para mejorar y aumentar los conocimientos de pacientes con DM1 sobre alimentación, ejercicio físico y sobre la propia enfermedad, así como un incentivo para adquirir hábitos saludables respecto a alimentación y ejercicio físico.

(Nutr Hosp. 2014;30:585-593)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7357

Palabras clave: *Intervención educativa. Diabetes mellitus tipo 1. Autoanálisis. Autoinyección.*

Correspondencia: Silvia Navarro Prado.
Facultad de Enfermería. Campus de Melilla.
Calle Santander nº 1, 52071 Melilla
E-mail: silnado@ugr.es

Recibido: 17-II-2014.
1.ª Revisión: 19-IV-2014.
Aceptado: 18-VI-2014.

ANALYSIS OF KNOWLEDGE, HABITS AND SKILLS IN A DIABETIC POPULATION CHILDHOOD: NURSING INTERVENTION.

Abstract

Introduction: Large researches have tried to verify the efficiency of the educational intervention in patients suffering from type 1 diabetes (T1D).

Objectives: Analyzing the initial knowledge about diet habits and physical exercise, confirming a possible improvement of the level of this knowledge after the educational intervention and verifying the acquisition of skills related to self-analysis and self-injection.

Methodology: 32 subjects with T1D, from 4 to 14 years old in Melilla were included. The knowledge about diet and physical exercise were analyzed using a questionnaire. Diet habits were evaluated using the KrecePlus questionnaire. An educational intervention was offered and that knowledge was analysed again, as well as the skills acquired about self-analysis and self-injection with a new questionnaire.

Results: After the intervention, the knowledge about diet and physical exercise significantly improved ($p < 0,0001$). The results also showed an improvement in diet habits and physical exercise. The study of self-analysis and self-injection skills evidenced that the subjects were independent in the processes of blood glucose self-analysis and insulin self-injection.

Conclusion: An educational intervention developed by a nurse is an effective procedure to improve and increase the knowledge about diet, physical exercise and about the disease in diabetic type 1 diabetic, as well as an incentive to acquire healthy habits about diet and physical exercise.

(Nutr Hosp. 2014;30:585-593)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7357

Key words: *Nursing education. Type 1 diabetes. Self-analysis. Self-injection.*

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) constituye la segunda enfermedad crónica más frecuente en la infancia, y supone entre el 10-15% del total de los casos de diabetes¹. En la actualidad, el incremento de la prevalencia de obesidad y del sedentarismo asociado a malos hábitos alimentarios, han hecho crecer el número de casos de diabetes mellitus en la infancia². En España, cada año son diagnosticados alrededor de 1.100 nuevos casos, que se suman a los 30.000 menores de 15 años ya diagnosticados².

Actualmente, el tratamiento clínico del paciente con DM1 pasa necesariamente por el mantenimiento de un régimen dietético adecuado, práctica regular de ejercicio físico y administración de insulina³. Ahora bien, entre la población infantil y juvenil, conseguir y mantener unos niveles de glucemia óptimos va a requerir, además, de una adecuada educación en salud⁴. Estudios recientes sugieren que el paciente con DM1, a menudo posee un gran desconocimiento de la enfermedad así como de las acciones y hábitos necesarios para mantenerla controlada⁵. En este sentido, realizar una adecuada educación sanitaria desde el momento del diagnóstico va a posibilitar un mayor conocimiento y control de la enfermedad, evitando con ello el desarrollo de complicaciones a corto y largo plazo⁶.

En base a lo anterior, una intervención educativa posibilitará que el paciente y su familia adopten actitudes responsables hacia la enfermedad y el control de la misma, garantizando así un buen estado de salud y fomentando la autonomía respecto al control de la enfermedad. Según Klein y colaboradores (2013)⁷, la educación sanitaria ha de ser eminentemente participativa siendo el paciente y el profesional agentes activos, pero siendo protagonista el paciente, promoviendo con ello el desarrollo de capacidades en el mismo. Diferentes estudios han demostrado que una intervención educativa de enfermería sobre nutrición, actividad física y fomento del autocuidado (autoanálisis y autoinyección) constituye un procedimiento efectivo no sólo para mantener una dieta equilibrada y adoptar de hábitos regulares sino también para controlar y disminuir los valores medios de glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA1c) y en definitiva para mejorar la adherencia al tratamiento diabetológico^{8,9,10}.

En base a todo lo anterior, los objetivos de este estudio fueron analizar los conocimientos previos a la intervención educativa sobre hábitos alimentarios y de ejercicio físico de los pacientes. Comprobar una posible mejora del nivel de estos conocimientos tras la intervención. Por último, verificar la adquisición de destrezas relacionadas con el autoanálisis y la autoinyección.

Muestra y Metodología

Estudio descriptivo, transversal y observacional realizado sobre un grupo de chicos y chicas con DM1

atendidos en la consulta de Enfermería de Educación en Diabetes, durante el intervalo de tiempo comprendido entre octubre de 2012 y mayo de 2013, ambos incluidos. Fueron considerados candidatos a participar aquellos menores de 18 años cuyos padres y/o tutores autorizaron su participación en el estudio. Aquellos jóvenes una vez diagnosticados de DM1 iniciaron su formación diabetológica en la Consulta de Enfermería de Educación en Diabetes. También se incluyeron aquellos otros menores que, aún habiendo sido diagnosticados de DM1 con anterioridad, iniciaron su formación en este mismo período. No serían candidatos a participar en el estudio aquellos chicos y chicas cuyos padres o tutores no autorizasen la participación de sus hijos en actividades de educación diabetológica.

Teniendo en cuenta dichos criterios, la muestra final quedó constituida por un total de 32 sujetos (niños y adolescentes), con edades comprendidas entre los 4 y los 14 años, de los cuales el 34,37% fue diagnosticado durante el periodo de estudio, mientras que el restante 65,62% fue captado para iniciar su educación diabetológica tras años del diagnóstico de la enfermedad. Distinguiendo entre sexos, el 46,9% eran niñas y el 53,12% niños. Cabe destacar que sólo el 12,5% de la población de estudio pertenecía a la cultura occidental, siendo el 87,5% restante de cultura bereber.

Para la valoración de los hábitos alimentarios y de la actividad física se realizó una adaptación del cuestionario elaborado y validado por Aguilar y colaboradores (2011)¹¹. El cuestionario consta de dos secciones. La primera evalúa los hábitos alimentarios y la segunda se centra en los hábitos de ejercicio del paciente y su percepción sobre los beneficios de realizar actividad física para mejorar el control de los niveles de glucosa en la sangre. El cuestionario se aplicó inicialmente, antes del inicio de la intervención educativa y posteriormente después de la intervención. Otro instrumento utilizado fue el cuestionario Krece-Plus¹². Con él se valoraron los hábitos alimentarios y de ejercicio físico de los participantes en el estudio. El cuestionario se pasó antes del inicio de la intervención educativa y después de la intervención. Otro instrumento adaptado y utilizado fue el cuestionario sobre autoanálisis y autoinyección elaborado y validado por Antinori-Lent (2012)¹³. Dicho cuestionario fue pasado al finalizar la intervención educativa. Su aplicación permitiría analizar los hábitos adquiridos en relación con el autocontrol de la glucemia.

Tras el diagnóstico de la enfermedad en el ámbito hospitalario, los pacientes fueron incluidos en el Programa de Educación en Diabetes. El equipo sanitario de Atención Especializada se ponía en contacto con la Atención Primaria, desplazándose la enfermera de primaria a la habitación del paciente mientras aún permanecía ingresado. En este momento comenzaba el contacto entre paciente, familia y enfermera. Los pacientes que ya habían sido diagnosticados años atrás, fueron captados tras requerimientos por parte de la enfermera.

Durante el primer contacto en el hospital, y tras resolver las primeras dudas, la enfermera de primaria completaba, con ayuda de los padres, tutores y pacientes, dos cuestionarios, uno, para valorar los conocimientos previos referentes a dieta y ejercicio físico y un segundo cuestionario para analizar los hábitos del paciente sobre dieta y ejercicio físico (anexos I y II). En esta primera fase, la atención era individualizada y adaptada siempre a la edad.

Tras el alta hospitalaria, comenzaba la educación continuada relacionada con la DM1, para cubrir las necesidades cambiantes del niño, resolver sus dudas y actualizar su información. Esta educación continuada se ofreció de forma individualizada y en grupo. La educación individualizada se realizó en la consulta de Enfermería, inicialmente con una frecuencia de 2-3 veces por semana para posteriormente, según necesidades individuales de padres y pacientes, pasar a una consulta por semana hasta alcanzar un adecuado

control metabólico, momento en el que se ampliaría el tiempo transcurrido entre una consulta y la siguiente. Por su parte, la educación continuada en grupo se llevó a cabo en la denominada Escuela de Diabetes. En ella, padres y pacientes se reunían una vez a la semana para recibir diferentes talleres educativos. El contenido de los talleres era variado, integrando conceptos generales y específicos.

Con el fin de que todos los participantes adquirieran los conocimientos desde el principio del programa, se instauraron dos turnos, repartiendo en ellos talleres de iniciación y avanzados respectivamente. En los talleres de iniciación se impartieron conocimientos básicos sobre la enfermedad, sus complicaciones y el tratamiento. En los talleres avanzados se ampliaba la formación sobre ejercicio físico, alimentación, elaboración de dietas, control de la glucemia y nociones sobre la insulina. Respecto a la totalidad de los talleres, cabe destacar que todos los participan-

Anexo I Conocimientos de dieta y ejercicio físico

<i>Conocimientos de dieta</i>	<i>Rodee con un círculo su valoración</i>				
¿Sabría su hijo/a identificar una situación de hipoglucemia?	1	2	3	4	5
¿Conoce su hijo/a cómo actuar ante estas situaciones?	1	2	3	4	5
¿Conoce su hijo/a los riesgos derivados de un consumo excesivo de dulces?	1	2	3	4	5
¿Controla el consumo de dulces?	1	2	3	4	5
¿Controla su hijo/a los niveles de glucemia antes de cada comida?	1	2	3	4	5
¿Conoce su hijo/a la importancia de no permanecer en ayuno largos periodos de tiempo?	1	2	3	4	5
¿Valora su hijo/a las consecuencias de no realizar una comida?	1	2	3	4	5
¿Mantiene su hijo/a una dieta variada?	1	2	3	4	5
<i>Conocimientos de ejercicio físico</i>	<i>Rodee con un círculo su valoración</i>				
¿Practica su hijo/a algún deporte?	1	2	3	4	5
¿Realiza su hijo/a ejercicio físico al menos cuatro días en semana?	1	2	3	4	5
¿Mantiene un ejercicio continuado más de 20 minutos?	1	2	3	4	5
¿Conoce su hijo/a los beneficios de la práctica regular de ejercicio para el control de los niveles de glucemia?	1	2	3	4	5
¿Conoce su hijo/a los riesgos de practicar ejercicio físico sin conocer previamente sus niveles de glucemia?	1	2	3	4	5
¿Constituye el ejercicio físico una herramienta básica para el control de la glucemia de su hijo/a ?	1	2	3	4	5
¿Cree que su hijo/a valora positivamente la práctica regular de ejercicio físico como método de control de su enfermedad?	1	2	3	4	5
¿Mantiene su hijo/a una dieta variada?	1	2	3	4	5

CLAVE DE VALORACIÓN

NADA	POCO	ALGO	MUCHO	TOTALMENTE
1	2	3	4	5

Adaptado de: Aguilar y colaboradores (2011).

Anexo II
Test rápido de Kreceplus para los hábitos alimentarios y actividad física

Habitualmente...

- 1 No desayuna
- 1 Desayuna un lácteo
- 1 Desayuna cereal o derivado
- 1 Desayuna bollería industrial
- 1 Toma una fruta o un zumo de fruta a diario
- 1 Toma una segunda fruta a diario
- 1 Toma un segundo lácteo a diario
- 1 Toma verdura fresca o cocida una vez al día
- 1 Toma verdura fresca o cocida más de una vez al día
- 1 Acude más de una vez a la semana a un fast-food
- 1 Toma bebidas alcohólicas al menos una vez a la semana
- 1 Le gustan las legumbres
- 1 Toma varias veces al día dulces y gominolas
- 1 Toma pasta o arroz casi a diario
- 1 Utilizan aceite de oliva en casa

Valoración del test (0 – 10 puntos)

- ≤ 3 Nivel nutricional muy bajo. Conviene corregir urgentemente los hábitos dietéticos. Consultar con el pediatra o dietista.
- 4–7 Nivel nutricional medio. Es necesario introducir algunas mejoras en tu alimentación. Acude al pediatra en seis meses.
- ≥ 8 Nivel nutricional alto. Sigue así

¿Cuántas horas ves la televisión o juegas a videojuegos diariamente de promedio?

- | | |
|---------------|---|
| 0 horas | 5 |
| 1 hora | 4 |
| 2 horas | 3 |
| 3 horas | 2 |
| 4 o más horas | 1 |

¿Cuántas horas dedicas a actividades deportivas extraescolares semanalmente?

- | | |
|---------------|---|
| 0 horas | 0 |
| 1 hora | 1 |
| 2 horas | 2 |
| 3 horas | 3 |
| 4 o más horas | 4 |

Valoración del test (0 – 10 puntos)

- 0 a 3 Mala, debes replantearte tu estilo de vida seriamente
- 4 a 6 Regular, reduce la TV y haz más deporte
- ≥ 7 Buena, sigue así

Test validado en el estudio en Kid (Crecimiento y Desarrollo 2003).

tes recibieron la misma información, adecuada a su desarrollo cognitivo y al nivel cultural de los tutores, no haciendo diferencias en cuanto a cultura, pero sí haciendo matices cuando los participantes así los requerían.

Teniendo en cuenta el rango de edad tan amplio que poseían los componentes de la muestra, y atendiendo

a los diferentes estados madurativos, se determinó que el momento idóneo para comprobar la eficacia de la intervención educativa sería aquel en el que el paciente hubiera asistido a los ocho primeros talleres, a los que se sumaría un mínimo de diez sesiones individuales en la Consulta de Enfermería.

Para evaluar la eficacia de la intervención educativa, el paciente, con ayuda de sus padres y/o tutores, rellenó de nuevo los cuestionarios relacionados con conocimientos y hábitos sobre dieta y ejercicio (anexos I y II) y se introdujo por primera vez el cuestionario para valorar los conocimientos y hábitos adquiridos relacionados con el autoanálisis y la autoinyección (anexo III).

Respecto al análisis estadístico, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables estudiadas. En relación al estudio de los hábitos alimentarios y actividad física, para cada una de las variables se realizó un contraste de hipótesis al objeto de considerar si la media de las respuestas antes y después podían considerarse iguales. Se asumió que todas las variables eran no normales y apareadas, realizando el test de Wilcoxon.

Se siguieron las directrices y principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asociación Médica Mundial (AMM) en la Declaración de Helsinki (Finlandia, 1994) y revisados periódicamente en sucesivas Asambleas, siendo la más reciente la 59ª Asamblea General de la AMM, celebrada en Seúl (Corea) en octubre de 2008. De este modo se aseguró el conocimiento y aprobación por parte del Comité Ético del Hospital Comarcal de Melilla y de los padres o tutores legales de los menores, a quienes se les proporcionó un consentimiento informado. Asimismo se respetó la voluntariedad del niño/a a colaborar en el estudio, preservando su intimidad y bienestar durante el estudio. Siguiendo la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 561/1993 sobre ensayos clínicos) y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, se aseguró la total confidencialidad de los datos recabados, siendo éstos anónimos mediante la asignación de códigos y utilizados únicamente con fines científicos.

Resultados

En relación a las características de la población de estudio, cabe destacar como el 53,13% eran chicos frente a un 46,88% de chicas. Respecto de la variable cultura, destacar que un 87,5% de los sujetos eran de origen bereber frente a un 12,5% de origen no bereber u occidental. En relación al estudio de los hábitos alimentarios y de actividad física valorados mediante el cuestionario Krece-plus (tabla I), los resultados obtenidos muestran una mejora en los hábitos de alimentación. Antes de la intervención,

el nivel nutricional medio de los sujetos según el test Krece-plus era de 5,88, equivalente a un nivel nutricional medio. Tras la intervención, se observa una mejora en los hábitos alimentarios con una puntuación media de 8,72 o lo que es igual, un nivel

nutricional alto. Respecto a los hábitos sobre actividad física, existe una mejora tras la intervención educativa, pasando de una puntuación media en el test Krece-Plus de 4,22 a 5,75, esto es, un nivel regular de actividad física.

Anexo III

Cuestionario de destrezas: autoanálisis y autoinyección en edad infantil

Edad actual: Edad a la que fue diagnosticad@: Sexo: M H

Destrezas relacionados con el autoanálisis SIEMPRE A VECES CASI NUNCA NUNCA

¿Es independiente para realizar el autoanálisis?

Especificar quien lo suple:

¿Pide ayuda a otros para la realización de glucemias?

¿Realiza glucemias antes de las comidas principales?

¿Se lava las manos previamente con agua y jabón?

¿Analiza su glucemia en el colegio?

¿Hace más de 20 glucemias semanales?

Destrezas relacionados con la autoinyección SIEMPRE A VECES CASI NUNCA NUNCA

¿Es independiente en la autoinyección?

Especificar quien lo suple:

¿Se lava las manos antes de pincharse?

¿Conserva la insulina fuera de la nevera?

¿Inyecta cada insulina en una zona distinta del cuerpo, según horarios?

¿Rota dentro de cada zona?

¿Purga antes de aplicar la inyección?

¿Encuentra dificultades en el colegio para inyectarse?

Tipo de insulina

TIPO DE INSULINA:

AAR	D	MM	A	M	C	N
NPH	D	MM	A	M	C	N
AAL	D	MM	A	M	C	N

TIPO DE PRESENTACIÓN:

Bolígrafo
Jeringa
Cateteres subcutáneos (Insuflon)
Bombas de perfusión continua

Tabla I

Análisis descriptivo de los hábitos de alimentación y actividad física según test Krece-plus, antes y después de la intervención

	Nivel Nutricional (Antes)	Actividad Física (Antes)	Nivel Nutricional (Después)	Actividad Física (Después)
N	32	32	32	32
Media	5,88	4,22	8,72	5,75
Mediana	6,00	4,00	9,00	6,00
Rango	6	7	5	7
Moda	6	3	10	7
Desv. típ.	1,540	1,680	1,550	1,967
Percentiles				
25	5,25	3,00	7,25	4,00
50	6,00	4,00	9,00	6,00
75	7,00	5,75	10,00	7,00

Tabla II
Conocimientos sobre dieta antes y después de la intervención

		<i>Media Antes</i>	<i>Media Después</i>	<i>Mediana Antes</i>	<i>Mediana Después</i>	<i>Rango Antes</i>	<i>Rango Después</i>	<i>p-valor</i>
Par 1	¿Sabría su hijo/a identificar una situación de hipoglucemia antes? - ¿Sabría su hijo/a identificar una situación de hipoglucemia después?	1,81	4,03	2	4	2	4	< 0,0001
Par 2	¿Conoce su hijo/a cómo actuar ante estas situaciones antes? - ¿Conoce su hijo/a cómo actuar ante estas situaciones después?	1,81	4,44	2	5	3	4	< 0,0001
Par 3	¿Conoce su hijo/a los riesgos derivados de un consumo excesivo de dulces antes? - ¿Conoce su hijo/a los riesgos derivados de un consumo excesivo de dulces después?	2,59	4,47	3	5	3	3	< 0,0001
Par 4	¿Controla el consumo de dulces antes? - ¿Controla el consumo de dulces después?	2,16	4	2	4	4	3	< 0,0001
Par 5	¿Controla su hijo/a los niveles de glucemia antes de cada comida antes? - ¿Controla su hijo/a los niveles de glucemia antes de cada comida después?	1,81	4,34	2	5	2	4	< 0,0001
Par 6	¿Conoce su hijo/a la importancia de no permanecer en ayuno largos periodos de tiempo antes? - ¿Conoce su hijo/a la importancia de no permanecer en ayuno largos periodos de tiempo después?	2,31	4,19	2	4,50	3	3	< 0,0001
Par 7	¿Valora su hijo/a las consecuencias de no realizar una comida antes? - ¿Valora su hijo/a las consecuencias de no realizar una comida después?	2,44	4,38	3	5	4	3	< 0,0001
Par 8	¿Mantiene su hijo/a una dieta variada antes? - ¿Mantiene su hijo/a una dieta variada después?	2,81	4,25	3	4	4	2	< 0,0001

Ahora bien, relativo al estudio de conocimientos sobre la dieta (tabla II), con cada variable se realizó un contraste de hipótesis, considerando las puntuaciones de los sujetos antes y después de la intervención educativa. El análisis revela la existencia de una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en los valores obtenidos de todas las variables estudiadas antes y después de la intervención educativa. Luego los sujetos alcanzaron una mejora significativa en sus conocimientos sobre nutrición después de la intervención educativa. Con relación al estudio de los conocimientos sobre ejercicio físico (tabla III), el contraste de hipótesis con cada variable muestra igualmente una correlación significativa ($p < 0,0001$) en los valores obtenidos de todas las variables estudiadas antes y después de la intervención educativa, alcanzando una mejoría significativa en sus conocimientos sobre ejercicio físico después de la intervención.

Respecto a las destrezas relacionadas con el autoanálisis y autoinyección, se realizó una escala de cuatro valores (1: siempre, 2: a veces, 3: casi nunca, 4: nunca) al objeto de valorar las capacidades en ambas destrezas. Respecto al autoanálisis, (tabla IV), a la pregunta ¿es independiente para realizar el autoanálisis?, los participantes con edades comprendidas entre los 12 y

los 14 años eran los más independientes para autoanalizarse su glucemia, seguido de cerca por el grupo de sujetos de entre 8 y 11 años de edad. Respecto de si demandaban o no ayuda para la realización de glucemias, el grupo de participantes de entre 12 y 14 años nunca necesitaban ayuda, seguido de cerca por el grupo de entre 8 y 11 años de edad quienes casi nunca solicitaban ayuda. Sobre si realizaban o no controles de glucemia antes de las principales comidas, todos los sujetos participantes se realizaban siempre un control de glucemia previo a la ingesta. En relación a la higiene de manos, eran los sujetos de menor edad (de entre 4 y 7 años) quienes siempre se lavaban las manos con agua y jabón, seguido de cerca por el grupo de entre 8 y 11 años. De igual modo, eran los sujetos de menor edad, quienes siempre se realizaban controles de glucemia en el colegio, a diferencia de los sujetos de mayor edad quienes se realizaban controles de glucemia en el colegio sólo a veces. Relativo al número de glucemias semanales, todos los participantes realizaban más de 20 controles durante la semana.

Respecto a las destrezas adquiridas sobre autoinyección (tabla V), para la variable ¿es independiente en la autoinyección?, los grupos de entre 12 y 14 años y de entre 8 y 11 años eran quienes alcanzaban un ma-

yor grado de independencia, frente al grupo de menor edad, quienes casi nunca eran independientes. Relativo al lavado de manos antes de pincharse, todos los participantes en el estudio realizaban su higiene de manos antes de pincharse. En el caso de la conservación de la insulina fuera de la nevera, todos los participantes lo

hacían. Sobre la inyección de la insulina en zonas diferentes del cuerpo según horario, todos los participantes lo hacían. En el ítem ¿rota dentro de cada zona de punción?, los grupos de entre 4 y 7 años y los sujetos de entre 8 y 11 años siempre lo hacían, mientras que aquellos de mayor edad sólo a veces. Relativo a si pur-

Tabla III
Conocimientos sobre ejercicio físico antes y después de la intervención

		Media Antes	Media Después	Mediana Antes	Mediana Después	Rango Antes	Rango Después	p-valor
Par 1	¿Practica su hijo/a algún deporte antes? - ¿Practica su hijo/a algún deporte después?	2,09	3,91	1,50	4,50	4	4	< 0,0001
Par 2	¿Realiza su hijo/a ejercicio físico al menos cuatro días en semana antes? - ¿Realiza su hijo/a ejercicio físico al menos cuatro días en semana después?	2,28	3,78	2	4	4	4	< 0,0001
Par 3	¿Mantiene un ejercicio continuado más de 20 minutos antes? - ¿Mantiene un ejercicio continuado más de 20 minutos después?	2,97	4,56	3	5	4	3	< 0,0001
Par 4	¿Conoce su hijo/a los beneficios de la práctica regular de ejercicio para el control de los niveles de glucemia antes? - ¿Conoce su hijo/a los beneficios de la práctica regular de ejercicio para el control de los niveles de glucemia después?	2,25	4,53	2	5	3	3	< 0,0001
Par 5	¿Conoce su hijo/a los riesgos de practicar ejercicio físico sin conocer previamente sus niveles de glucemia antes? - ¿Conoce su hijo/a los riesgos de practicar ejercicio físico sin conocer previamente sus niveles de glucemia después?	1,88	4,16	1,50	4	3	4	< 0,0001
Par 6	¿Constituye el ejercicio físico una herramienta básica para el control de la glucemia de su hijo/a antes? - ¿Constituye el ejercicio físico una herramienta básica para el control de la glucemia de su hijo/a después?	2,38	4,69	2	5	4	2	< 0,0001
Par 7	¿Cree que su hijo/a valora positivamente la práctica regular de ejercicio físico como método de control de su enfermedad antes? - ¿Cree que su hijo/a valora positivamente la práctica regular de ejercicio físico como método de control de su enfermedad después?	1,97	4,38	2	5	3	3	< 0,0001

Tabla IV
Destrezas relacionadas con el autoanálisis por grupos de edad

Grupos de Edad	¿Es independiente para realizar el autoanálisis?		¿Pide ayuda a otros para la realización de glucemias?		¿Realiza glucemias antes de las comidas principales?		¿Se lava las manos previamente con agua y jabón?		¿Analiza su glucemia en el colegio?		¿Hace más de 20 glucemias semanales?		%
	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	
4 y 7 años	2	2	3	2	1	0	1	1	1	3	1	0	43,75
8 y 11 años	1	1	3,50	2	1	0	1	1	1	2	1	0	31,25
12 y 14 años	1	1	4	3	1	1	1,50	2	2	2	1	1	25

Los valores de la tabla son M: medianas y R: rangos.
1: siempre, 2: a veces, 3: casi nunca, 4: nunca

Tabla V
Destrezas relacionadas con la autoinyección por grupos de edad

Grupos de Edad	¿Es independiente en la autoinyección?		¿Se lava las manos antes de pincharse?		¿Conserva la insulina fuera de la nevera?		¿Inyecta cada insulina en una zona distinta del cuerpo, según horarios?		¿Rota dentro de cada zona?		¿Purga antes de aplicar la inyección?		¿Encuentra dificultades en el colegio para inyectarse?		%
	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	
4 y 7 años	3	3	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	2	4	43,75
8 y 11 años	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	2	3	31,25
12 y 14 años	1	0	1	3	1	0	1	1	2	2	1	1	2	3	25

Los valores de la tabla son M: medianas y R: rangos.
1: siempre, 2: a veces, 3: casi nunca, 4: nunca

gaban el sistema antes de aplicar la insulina, todos los participantes lo hacían. Relativo a la existencia de dificultades en el colegio para inyectarse insulina, todos los sujetos manifestaron tener dificultades a veces.

Discusión/Conclusión

Los resultados obtenidos muestran que un elevado número de participantes en el estudio pertenecen a la cultura bereber y por contra un menor número de ellos a la cultura occidental. De acuerdo con Islam (2012)¹⁴, esta significativa mayor prevalencia en pacientes bereberes, podría estar determinada por la práctica regular de endogamia. A pesar de que estudios recientes¹⁵ sugieren que la endogamia está disminuyendo, en la actualidad, continúa siendo muy frecuente entre las familias melillenses de origen bereber.

En relación al estudio de los hábitos alimentarios se observa una mejora significativa tras la intervención, resultados que coinciden con lo descrito en estudios anteriores¹⁶. La intervención también influyó positivamente sobre la realización de ejercicio físico, pero, aunque se consiguió incrementar la práctica de éste, el número de horas dedicado a actividades sedentarias continuaba siendo aún elevado. Esta circunstancia ha sido descrita por otros autores¹⁶, siendo necesario continuar reforzando la importancia de realizar ejercicio físico y evitar el sedentarismo.

Relativo a la capacidad de autoanálisis, se observa que la mayoría de los participantes alcanzaron la independencia para realizar con destreza su autoanálisis requiriendo ayuda sólo aquellos sujetos de menor edad. Estos resultados coinciden con lo descrito por Mochon y colaboradores (2011)¹⁷, quienes además concluyen que el seguimiento y la educación diabetológica en el paciente diabético tipo I constituye un aspecto esencial para lograr su independencia y autocontrol. En cuanto al grado de independencia para la autoinyección, los resultados alcanzados muestran una mayor dificultad

entre los sujetos de menor edad. En similitud a lo descrito por Tamborlane y colaboradores (2012)¹⁸, la técnica de autoinyección la realizaban correctamente, lavándose las manos con agua y jabón, rotando las zonas de inyección según horarios así como purgado y conservación correctos de la insulina. De acuerdo con Malik y Taplin (2014)¹⁹, la realización correcta de la técnica por niños y adolescentes implica en ellos una previa asimilación de conceptos sobre la importancia y beneficios en salud derivados de su realización correcta. Con relación a las dificultades para inyectarse insulina en horario escolar, muy probablemente la dificultad derivase de horarios estrictos y falta de intimidad. Esta circunstancia coincide con lo reportado por Parker y colaboradores (1994)²⁰, quienes a partir de una muestra de 309 niños y adolescentes, observan dificultades relacionadas con la autoinyección de insulina en la escuela en hasta un 34 % de los casos, circunstancia que justifican por la negativa de los sujetos a inyectarse la insulina ante la falta de intimidad. De acuerdo con Amillategui y colaboradores (2009)²¹, este modo de comportamiento entre los escolares con DM1 podría interpretarse como una actitud de autoprotección frente a actitudes discriminatorias por parte de sus compañeros.

Dado el carácter multicultural de la población estudiada, cabe destacar la importancia de que la educación sanitaria sea igualmente multicultural, especialmente en lo referente a hábitos alimentarios, como es el caso del período del Ramadán en la cultura Bereber. A este respecto, es importante señalar que la población estudiada, al ser menor de 14 años, no realizaba aun el ayuno religioso por precepto.

La educación para la salud es una labor enfermera diaria, ya que forma parte de todas las acciones que ésta realiza²². Los profesionales de enfermería deben educar y orientar para conservar y restaurar la salud del paciente²³, especialmente cuando se trata de pacientes pediátricos con patologías crónicas como la DM1. Reducir la elevada prevalencia de DM1, así como sus

complicaciones a corto y largo plazo, sólo será posible mediante acciones de prevención, diagnóstico precoz y control metabólico, siendo la dimensión educativa el elemento fundamental de esta tríada^{24, 25}.

Podemos concluir que la intervención educativa desarrollada en esta población infantil con DM1, fue efectiva, contribuyendo al mejor conocimiento de la enfermedad por los sujetos y mejorando sus hábitos tanto de alimentación como de ejercicio físico. Si bien, a pesar de que en la Ciudad Autónoma de Melilla se diagnostican entre veinte y treinta casos de DM1 al año, el reducido tamaño de la muestra estudiada determina la necesidad de continuar profundizando y ampliando la población de estudio al objeto de alcanzar resultados más sólidos.

Agradecimientos

Agradecemos a los jóvenes participantes la colaboración prestada en todo momento para el desarrollo de este estudio.

Referencias

1. Figueroa D, Bosh M, Cabasés T, Cabré JJ, Coma C et al. Manual de educación terapéutica en diabetes. Barcelona: Ediciones Díaz de Santos; 2011.
2. Ragnar H. Diabetes tipo 1 en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Cómo llegar a ser un experto en su propia diabetes. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2010.
3. Lopes Souto D, Paes de Miranda M. Physical exercises on glycemic control in type I diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 425-429.
4. Schreiner B. Diabetes education in hospitalized children: developmental and situational concerns. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2013; 25(1):101-109.
5. Kelo M, Martikainen M, Eriksson E. Self-care of school-age children with diabetes: an integrative review. *J Adv Nurs* 2011; 67 (10): 2096-2108.
6. Peery AI, Engelke MK, Swanson MS. Parent and teacher perceptions of the impact of school nurse interventions on children's self-management of diabetes. *J Sch Nurs* 2012; 28(4): 268-274.
7. Klein HA, Jackson SM, Street K, Whitacre JC, Klein G. Diabetes self-management education: miles to go. *Nurs Res Pract* 2013; 2013: 581012.
8. Maffei C, Morandi A, Ventura E, Sabbion A, Contreas G, Tomasselli F, Tommasi M, Fasan I, Costantini S, Pinelli L. Diet, physical, and biochemical characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes: relationship between dietary fat and glucose control. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 (2): 137-146.
9. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, Pihoker C, Rodriguez BL, Thomas J, Williams D; Search for Diabetes in Youth Study Group. Search for diabetes in youth study Group. Dietary intake among youth with diabetes: the search for diabetes in youth study. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (5): 689-697.
10. Aráuz AG et al. Intervención educativa comunitaria sobre la diabetes en el ámbito de la atención primaria. *Pan Am J Public Health* 2001; 9 (3): 145-153.
11. Aguilar MJ, García PA, González E, Pérez MC, Padilla CA. A nursing educational intervention helped by One Touch UltraSmart™ improves monitoring and glycated haemoglobin levels in type I diabetic children. *Journal of Clinical Nursing* 2011; 21: 1024-1032.
12. Serra L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid. *Med Clin* 2003; 121 (19): 725-732.
13. Antinori-Lent KJ. Analysis of comparison of patient preference for two insulin injection pen devices in relation to patient dexterity skills. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6 (4): 917-920.
14. Islam MM. The practice of consanguineous marriage in Oman: prevalence, trends and determinants. *J Biosoc Sci* 2012; 44 (5): 571-594.
15. El Mouzan MI, Al Salloum AA, Al Herbish AS, Qurachi MM, Al Omar AA. Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children: a community-based cross-sectional study. *Ann Saudi Med* 2008; 28 (3): 169-173.
16. Johns C, Faulkner MS, Quinn L. Characteristics of adolescents with type 1 diabetes who exhibit adverse outcomes. *Diabetes Educ* 2008; 34 (5): 874-885.
17. Mochon S, Monnot A, Fayet C. An educational tool for diabetic children. *Soins* 2011; (754 Suppl): S22-S24.
18. Tamborlane WV, Sikes KA. Insulin therapy in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41 (1): 145-160.
19. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs* 2014;16(2):141-150.
20. Parker H, Swift PG, Botha JL, Raymond NT. Early onset diabetes: parents' views. *Diabet Med* 1994;11(6):593-596.
21. Amillategui B, Mora E, Calle JR, Giralt P. Special needs of children with type 1 diabetes at primary school: perceptions from parents, children, and teachers. *Pediatr Diabetes* 2009;10 (1):67-73.
22. Chaney D. Structured diabetes education for children and adolescents. *Nurs Stand* 2012; 27 (6): 41-47.
23. Venháčová J. Specific diabetes education in children. *Vnitř Lek* 2012; 58 (4): 309-312.
24. García R, Suárez R. La educación a personas con diabetes mellitus en la atención primaria de salud. *Revista Cubana de Endocrinología* 2007; 18 (1). [online] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532007000100005&lng=es&nrm=iso>.
25. Sievers BA, Negley KD, Carlson ML, Nelson JL, Pearson KK. Enhancing diabetes management while teaching quality improvement methods. *J Contin Educ Nurs* 2014; 45(1):14-19.



Original / *Alimentos funcionales*

Evaluación de la inocuidad de *Stevia rebaudiana* Bertoni cultivada en el sureste de México como edulcorante de alimentos

Irma Aranda-González¹, Enrique Barbosa-Martín¹, Rocío Toraya-Avilés¹, Maira Segura-Campos¹, Yolanda Moguel-Ordoñez² y David Betancur-Ancona^{1*}

¹Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán. ²Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP), Campo experimental Mocochoá, Mocochoá, Yucatán. México.

Resumen

Las hojas de *Stevia rebaudiana* y sus glucósidos recientemente se han comenzado a utilizar de manera importante como edulcorantes. Sin embargo, existen reportes acerca del efecto antihiper glucemiante de extractos y un componente glucósido. El objetivo de este trabajo fue cuantificar los glucósidos de *S. rebaudiana*, evaluar la citotoxicidad y el efecto de la administración aguda y crónica del extracto sobre la glucemia en modelos animales como en humanos. Los glucósidos de los extractos de las variedades Morita II y Criolla se cuantificaron por HPLC, empleando una columna C18 (250 mm x 4.6 mm y tamaño de partícula de 5 µm), con detector UV a 210 nm, fase móvil de acetonitrilo/amortiguador fosfato de sodio 10 mmol/L, pH 2.6 (32:68 v/v). Se realizó un estudio de citotoxicidad en células Vero, una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal y ensayo de consumo crónico (4 semanas) en un modelo animal de diabetes y finalmente, se determinó el índice glicémico (I.G) en individuos sanos. El contenido de glucósidos fue mayor en la variedad Morita II aunque la CC₅₀ en ambas es >300 µg/mL. Las áreas bajo la curva de la IPGTT así como la glucosa en ayuno de los animales no fueron significativamente diferentes (p>0.05) y el I.G. del extracto fue 11.11%, lo cual lo clasifica como I.G. bajo. El extracto de *S. rebaudiana* Morita II es de bajo índice glicémico y, en las dosis evaluadas, no es citotóxico ni posee efecto agudo o crónico sobre la glucemia, lo cual lo hace un edulcorante inocuo.

(Nutr Hosp. 2014;30:594-601)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7634

Palabras clave: *Stevia rebaudiana*. Inocuidad. Índice Glicémico. Diabetes Mellitus. Edulcorante.

SAFETY ASSESSMENT OF *STEVIA REBAUDIANA* BERTONI GROWN IN SOUTHEASTERN MEXICO AS FOOD SWEETENER

Abstract

Stevia rebaudiana leaves and their glycosides have been recently and significantly used so important as sweeteners. However, it has been reported an anti-hyperglycemic effect of the extract and a glycoside. The aim of this study was to quantify *S. rebaudiana* glycosides, assess cytotoxicity of the extract and its acute and chronic effect on blood glucose in animal models and in human. The glycosides of the Morita II and Criolla extract were quantified by HPLC, using a C18 column (250 mm x 4.6 mm and particle size of 5 µm) with UV detection at 210 nm, mobile phase of acetonitrile/sodium phosphate buffer 10 mmol/L, pH 2.6 (32:68 v/v). Cytotoxicity study was performed in Vero cells, whereas an intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) and a chronic consumption assay (4 weeks) were executed in an animal model of diabetes; finally the glycemic index (G.I) was determined in healthy individuals. The glycoside content is higher in the Morita variety II although both had a CC₅₀ >300 µg/mL. The areas under the curve of the IPGTT and fasting glucose of the animals were not significantly different (p> 0.05) and the I.G. extract was 11.11 %, which classifies the extract as low I.G. The extract of *S. rebaudiana* Morita II has a low glycemic index and, in the doses tested, is not cytotoxic nor has acute or chronic effect on blood sugar, which makes it a safe sweetener.

(Nutr Hosp. 2014;30:594-601)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7634

Key words: *Stevia rebaudiana*. Safety. Glycemic Index. Diabetes Mellitus. Sweetener.

Correspondencia: David Betancur-Ancona.

Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán.
Periférico Norte Km. 33.5, Tablaje Catastral 13615.
Col. Chuburna de Hidalgo Inn. Mérida, Yucatán.
C.P. 97203, México.
E-mail: bancona@uady.mx

Recibido: 28-V-2014.

Aceptado: 28-VI-2014.

Abreviaturas

AUC: Área bajo la curva.

CC₅₀: Concentración citotóxica 50.

DMEM: Medio basal de Eagle modificado por Dulbecco (Dulbecco's modified Eagle's medium).

DO: Densidad óptica.

FDA: Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration).

FSANZ: Estándares de Alimentos de Australia y Nueva Zelanda (Food Standards Australia New Zealand).

GRAS: Generalmente reconocido como seguro (Generally Recognized as Safe).

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia (High performance liquid chromatography).

IG: Índice glicémico.

IPGTT: Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (Intraperitoneal Glucose Tolerance Test).

JECFA: Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).

SFB: Suero fetal bovino.

Introducción

Stevia es un género de plantas nativas de regiones subtropicales y tropicales de Sudamérica y Centroamérica, de las cuales hay 407 especies. Una de sus especies es *Stevia rebaudiana* Bertoni, la cual es conocida en guaraní como ka'a he'ẽ ("hierba dulce"), y es la de mayor potencial edulcorante¹. Los compuestos responsables de la propiedad edulcorante de la planta, son los glucósidos diterpenos derivados de esteviol.

En las variedades generalmente cultivadas de *Stevia*, los principales compuestos glucósidos de esteviol son cuatro: esteviósido, rebaudiósido A, dulcósido A y rebaudiósido C, entre los cuales destacan en cantidad los primeros dos. El esteviósido es 250–300 más dulce que el azúcar aunque con un sabor ligeramente amargo, mientras que el Rebaudiósido A tiene mayor capacidad edulcorante (350–450 veces más que el azúcar) y sin resabio amargo^{1,2}. En menor cantidad, se pueden encontrar el rebaudiósido C y dulcósido A junto con estevolbósido, rubusósido, rebaudiósido B, D, E y F^{1,3,4}.

Los factores que contribuyen a la cantidad y tipo de glucósidos son la variedad de *Stevia* así como las condiciones climáticas y de siembra. Existen variedades de *Stevia* cuya composición de esteviósidos es distinta a las variedades generalmente cultivadas, como es el caso de una variedad que no contiene Rebaudiósido A ni Rebaudiósido C, otra donde el principal componente es Rebaudiósido C⁵ y otra denominada Morita que fue mejorada para tener 2.5 veces más Rebaudiósido A que esteviósido⁶ y es la que se utiliza principalmente como edulcorante.

En 2008 la Administración de Alimentos y Drogas

en Estados Unidos (FDA) otorgó el estatus de "generalmente reconocido como seguro" (GRAS, por sus siglas en inglés) al rebaudiósido A para usarse como edulcorante y no sólo como suplemento⁷ y en ese mismo año el Comité de Expertos en Alimentación FAO/OMS en aditivos alimentarios (JECFA) y Estándares de alimentación de Australia y Nueva Zelanda (FSANZ) establecieron el consumo diario aceptable (ADI por sus siglas en inglés) de 0–4 mg/kg de peso corporal/día de equivalentes molares de esteviol⁷.

Sin embargo, diversos estudios han demostrado que extractos de *S. rebaudiana* y al menos un glucósido derivado de esteviol presente en el mismo –el esteviósido–, tienen capacidad antihiper glucemiante en modelos animales^{8–11} y en humanos^{12,13}.

Por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar el contenido de glucósidos de *S. rebaudiana* cultivada en México, evaluar la citotoxicidad y el efecto de la administración aguda y crónica del extracto sobre la glucosa sanguínea tanto en humanos voluntarios como en modelos animales.

Materiales y métodos

Elaboración del extracto

Se obtuvo el extracto de hojas de la variedades de *Stevia rebaudiana* B., denominadas Morita II y Criolla, cultivadas en la península de Yucatán, México. Las hojas obtenidas fueron secadas a la sombra y pulverizadas en molino Willey (Thomas Scientific, NJ, E.E.U.U.) con malla de 1 mm y almacenadas en frascos de vidrio ámbar para protegerlas de la luz solar y hasta su uso posterior. Para realizar el extracto se siguió la metodología de Woelwer-Rieck y colaboradores⁴. Se pesó 500 mg de hojas de *Stevia* y se agregó 5 mL de agua; se calentó a baño María a 100 °C (Cole-Parmer, E.E.U.U.) durante 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente; posteriormente se centrifugó durante 10 minutos a 2,500 $\times$ g a 10 °C (Z 300 K, Hermle Labortechnik, Alemania); se decantó el sobrenadante y al residuo sólido nuevamente se agregó 5 mL de agua y se repitió el procedimiento dos veces más. La fase acuosa obtenida de las tres extracciones se aforó en un matraz volumétrico de 25 mL, se filtró con papel filtro y es el que fue empleado para todos los experimentos. Los extractos empleados para el análisis por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) fueron realizados de la misma manera pero con agua grado HPLC y filtrados con membrana de 0.45 μ m antes de ser inyectados en el equipo.

Cuantificación de glucósidos por HPLC

Se utilizó la metodología recomendada por JECFA (2010) para analizar los extractos de *Stevia rebaudiana*¹⁴. Se utilizó un equipo Agilent serie 100 con una

columna Luna 5 μ C18(2) 100A (Phenomenex) de 250 mm de longitud, diámetro interno de 4.6 mm y tamaño de partícula de 5 μ m, la fase móvil fue una mezcla 32:68 (v/v) de acetonitrilo y solución amortiguadora de fosfato de sodio (10 mmol/L, pH 2.6), con un flujo isocrático de 1 mL/min y detector UV a 210 nm. Los resultados cromatográficos se analizaron con el programa Clarity versión 2.7.3.498 (2000-2009). Para realizar la cuantificación de los glucósidos en los extractos se realizaron curvas de calibración por triplicado con 6 concentraciones (25, 50, 75, 100, 125 y 150 μ g/mL) de los estándares: esteviolbósido (Chromadex ASB-00019349), dulcósido A (Chromadex ASB-00004949), rebaudiósido D (Chromadex ASB-00018229), rebaudiósido C (Chromadex ASB-00018228) y rebaudiósido B (Chromadex ASB-00018227), esteviósido (Sigma S3572) y rebaudiósido A (Sigma 01432), los cuales se suspendieron en agua grado HPLC, filtraron con membrana de 0.45 μ m y se congelaron a -20 °C hasta su uso.

Evaluación citotóxica del extracto

La actividad citotóxica de los extractos se evaluaron sobre las líneas celular Vero. La línea fue cultivada en medio de cultivo basal de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB), 10,000 U de penicilina, 10 mg/mL de estreptomycin y 2.5 μ g/mL de anfotericina B. Los cultivos celulares fueron mantenidos en una atmósfera con 95% de humedad y 5% de CO₂ a 37 °C. El bioensayo se realizó en placas de cultivo celular de 96 pozos y a cada pozo se le adicionó 100 μ L de medio con 5% de SFB con una densidad celular de 50,000 células/mL y se incubó por 24 h. Al término de este tiempo, el medio fue retirado y se añadió 100 μ L de medio nuevo sin SFB. Posteriormente, se adicionó 100 μ L de medio donde previamente se disolvieron los extractos y finalmente se realizaron las diluciones seriadas evaluándose los extractos en un rango de 300-18.75 μ g/mL. Las placas se incubaron por 48 h y al término de este tiempo se desechó el medio y las células fueron fijadas con 50 μ L de una disolución de ácido tricloroacético al 10%, incubándose las placas a 4 °C durante 30 min. Seguidamente se retiró el sobrenadante y se adicionó 50 μ L de una disolución de sulforodamina B (0.1% sulforodamina B en ácido acético al 1%) y se dejó reaccionar durante 15 min. Finalmente se desechó el sobrenadante y se realizaron cuatro lavados con una disolución de ácido acético al 1%. La tinción se solubilizó con 100 μ L de una disolución de tris-base (10 mM) y se determinó la densidad óptica (DO) a 540 nm. La actividad citotóxica se determinó empleando la siguiente fórmula (DO control-DO extracto/DO control) x 100. Las evaluaciones sobre la línea celular se realizaron por cuadruplicado y la concentración citotóxica 50 (CC₅₀) se determinó en el programa GraphPad Prism 4.

Modelo animal de diabetes

Para evaluar el efecto agudo y crónico del extracto de *S. rebaudiana* sobre la glucosa sanguínea, se utilizaron ratas macho Wistar con pesos comprendidos entre 250-250 g. Los animales fueron dispuestos de manera individual en jaulas de plástico con rejillas de acero inoxidable, en condiciones de ciclo luz/oscuridad natural, con temperatura constante a 25 °C y agua *ad libitum* durante todo el experimento. Los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CCUAL-Facultad de Medicina-Universidad Autónoma de Estado de Morelos) y se realizaron de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), "Especificaciones Técnicas para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio"¹⁵ así como todas las regulaciones Federales e institucionales. Antes de iniciar el procedimiento experimental de inducción de diabetes, los animales fueron aclimatados durante 7 días en jaulas individuales con libre acceso al agua y alimento.

El día anterior a la inducción de diabetes, las ratas fueron sometidas a 12 horas de ayuno. La inducción se realizó a través de la inyección de 120 mg/kg de nicotinamida vía intraperitoneal y 15 minutos después se les inyectó 65 mg/kg de streptozotocina disuelto en buffer de citrato-fosfato 0.1 M, pH 4.5 (i.p.)¹⁶. A las dos semanas posteriores de la inducción de diabetes y posterior a 4 horas de ayuno, la diabetes se determinó mediante la medición de la glucosa en sangre de la punta de la cola y sólo se incluyeron en el estudio aquellos animales con una glucosa sanguínea superior a 150 mg/dL¹⁷.

Evaluación del efecto agudo sobre la glucosa de S. rebaudiana Morita II

Para evaluar el efecto agudo sobre la glucosa, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT) en ratas con diabetes. Para ello, los animales tuvieron ayuno matutino de 4 horas y posteriormente se midió la glucosa en la sangre de la punta de la cola (tiempo 0), utilizando el glucómetro Optimun Exceed (Abbot). Posteriormente, a los animales se les administró extracto de *Stevia rebaudiana* (10 mg/kg) o agua destilada como vehículo y ambos grupos recibieron 1g/kg de glucosa vía intraperitoneal; se midió la glucosa a los tiempos 15, 30, 60 y 120 minutos y con los valores de glucosa en los diferentes tiempos, se calculó el área bajo la curva (AUC) para ambos grupos.

Evaluación del efecto crónico sobre la glucosa de S. rebaudiana Morita II

Al día siguiente de la curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal, se inició el tratamiento crónico con el

extracto de *S. rebaudiana*. Para ello, se emplearon los mismos grupos experimentales formados previamente: grupo control (ratas con diabetes no tratada) y grupo experimental tratadas con extracto de *Stevia rebaudiana* (500 mg/kg/día). La vía de administración del tratamiento con *Stevia* fue oral a través de las croquetas de los animales. Al inicio de cada semana y durante 4 semanas se pesaron a los animales y con base en este peso se elaboraban 7 croquetas de cada animal con la dosis correspondiente (1 para cada día); para ello, se pulverizaba las croquetas Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (2018 Harlan) y se añadía el extracto en la concentración adecuada, se moldeaban las croquetas y se secaban 4 horas en horno a 80 °C para lograr una humedad de 8.25%, similar a la que tenía la croqueta originalmente (10.28%). El grupo control recibió las mismas croquetas pero sin añadir el extracto de *Stevia*. Diariamente se retiraba el alimento de la jaula y se ponía la croqueta que contenía la dosis a administrar o una croqueta estándar; una vez consumida la croqueta se agregaba alimento *ad libitum* para el resto del día. Semanalmente se midió la glucosa en sangre de la punta de la cola posterior a 4 horas de ayuno matutino.

Determinación del índice glicémico del extracto de *S. rebaudiana* Morita II

El estudio se realizó de acuerdo al método de Granfeldt y Bjorck (1991)¹⁸, con la participación de 9 individuos sanos voluntarios, con edades comprendidas entre 18 y 40 años. Este estudio fue conducido de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki (2013) y los participantes dieron su consentimiento informado para participar.

En primera instancia, a todos los sujetos se le tomó una muestra de sangre capilar posterior a 8 horas de ayuno (tiempo 0). Posteriormente, cada individuo recibió una porción de glucosa correspondiente a 50 g de carbohidratos disponibles (b.s.) que se diluyeron en 100 mL de agua, los sujetos consumieron el total de la porción ofrecida en un plazo menor de 15 min y sólo se les permitió tomar 90 mL de agua adicionales durante toda la prueba. Después de 30 min de la ingestión se tomó la segunda muestra de sangre (t30) y se repitió a los 45, 60, 90, 120 y 180 minutos posteriores. Transcurridos 7 días, se repitió el procedimiento pero con el extracto de 500 mg de *Stevia rebaudiana* Morita II elaborado como se describió previamente.

La glucosa capilar se midió a través de un glucómetro Optimun Exceed (Abbot). Con los valores de glicemia capilar de cada individuo se calculó el porcentaje de variación de la concentración de glucosa para los diferentes tiempos, así como el área bajo la curva (AUC), tanto para la glucosa como para el extracto de *Stevia*. El índice glicémico se determinó con la fórmula: $IG = AUC_{Stevia} / AUC_{Glucosa} \times 100$. Se calculó el promedio de los índices glicémicos individuales y éste se reportó como índice glicémico del extracto.

Análisis estadístico

La estimación cuantitativa de los metabolitos en la muestra se hizo con base en el área bajo el pico utilizando el programa Microsoft Office Excel, a partir de las curvas de regresión lineal de los estándares. Los resultados de los grupos experimentales se analizaron por medio de prueba t. Las diferencias se consideraron significativas con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Cuantificación de glucósidos

Se analizaron los extractos de ambas variedades de *S. rebaudiana* Bertoni para cuantificar los glucósidos derivados de esteviol presentes en ambas. Cada muestra se analizó por duplicado y se calculó la concentración a través de la ecuación de la recta de regresión lineal construida con los estándares. Como se observa en la tabla I, en la variedad Morita II hay 23.4 g de glucósidos en 100 g de hoja, mientras que en la variedad Criolla hay sólo 16.93 g. El contenido de glucósidos es diferente dependiendo de la variedad, con excepción del Rebaudiósido D que no hubo diferencias significativas ($p > 0.05$). Dado el mayor contenido de glucósidos totales en la variedad Morita II, se seleccionó esta variedad para hacer las evaluaciones de la inocuidad en humanos y modelos animales.

Citotoxicidad de los extractos

Para ambos extractos de *Stevia* elaborados con las variedades Morita II y Criolla, la Concentración Cito-tóxica 50 sobre células Vero fue $> 300 \mu\text{g/mL}$.

Tabla I
Contenido de glucósidos en g/100g de hojas secas de *S. rebaudiana* Morita II y Criolla

Glucósido	Morita II	Criolla
	Promedio $\pm$ D.E.	Promedio $\pm$ D.E.
Dulcósido A	0.61 $\pm$ 0.04 ^a	0.74 $\pm$ 0.03 ^b
Rebaudiósido B	0.65 $\pm$ 0.02 ^a	0.27 $\pm$ 0.01 ^b
Rebaudiósido C	2.24 $\pm$ 0.04 ^a	2.05 $\pm$ 0.01 ^b
Rebaudiósido D	0.43 $\pm$ 0.02 ^a	0.46 $\pm$ 0.00 ^a
Esteviolbiósido	0.35 $\pm$ 0.02 ^a	0.58 $\pm$ 0.01 ^b
Rebaudiósido A	15.15 $\pm$ 0.2 ^a	4.03 $\pm$ 0.01 ^b
Esteviósido	3.97 $\pm$ 0.003 ^a	8.80 $\pm$ 0.14 ^b

Los valores están expresados como media $\pm$ Desviación estándar. Letras diferentes en una misma fila denotan que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$, prueba t-de Student).

Evaluación del efecto agudo sobre la glucosa

Las áreas bajo la curva de glucosa en la prueba de tolerancia de glucosa intraperitoneal (mg/dL de glucosa x 120 min.) fueron en promedio: 37,901.5 para el grupo control y 37,972.6 para el grupo tratado con *S. rebaudiana* (figura 1). El análisis estadístico mostró que no hubieron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.748$).

Evaluación del efecto crónico sobre la glucosa

Con el antecedente de la evidencia científica acerca del efecto hipoglucemiante tanto del extracto comple-

to de *Stevia rebaudiana*^{19,20}, así como del estevósido a dosis tan bajas como 5 mg/kg de peso en ratas con diabetes inducida²¹, se evaluó la inocuidad en el consumo crónico del extracto sobre la glucosa sanguínea en un modelo animal de diabetes. Como se observa en la figura 2, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos en ninguna de las semanas evaluadas.

Índice glicémico

Para el análisis de los resultados de la evaluación del índice glicémico se elaboraron curvas de variación de glucosa para el extracto de *S. rebaudiana* Morita II

Fig. 1.—Curva de tolerancia a la glucosa intraperitoneal en ratas con diabetes inducida con Streptozotocina. A los animales se les administró agua destilada ó 10 mg/kg extracto de *S. rebaudiana* e inmediatamente después 1g/kg de glucosa (tiempo 0). Los valores representan el promedio $\pm$ SEM de cada grupo ($n = 5$).

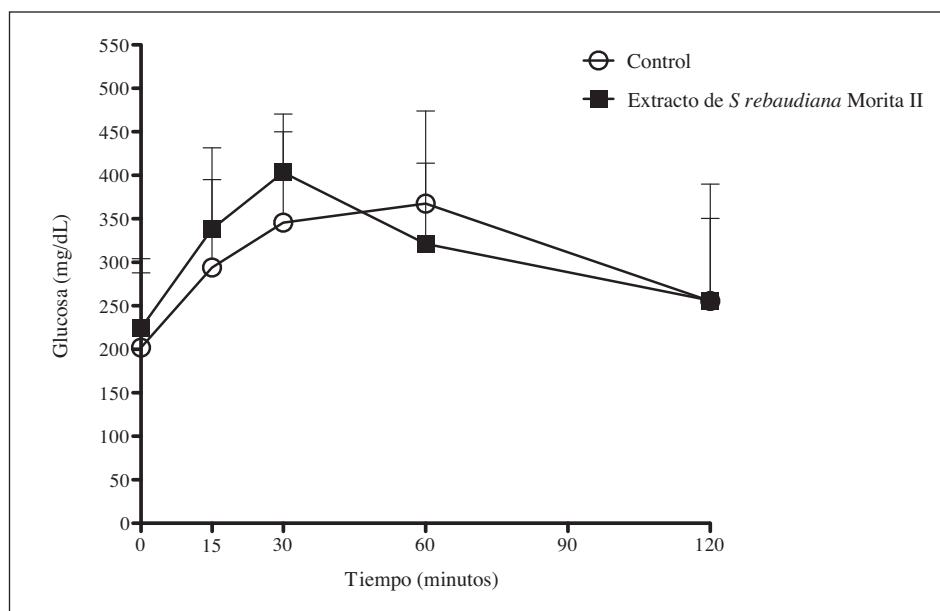
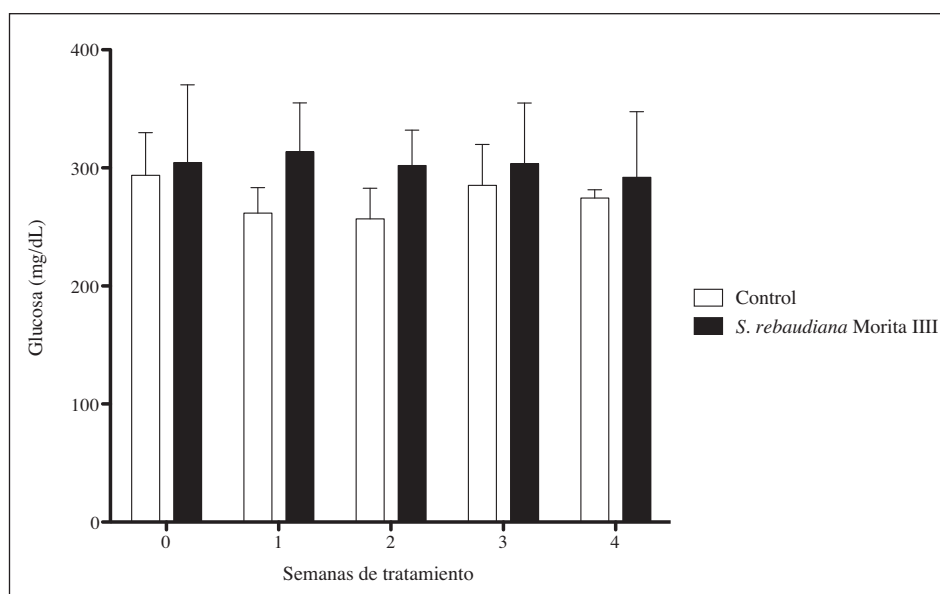


Fig. 2.—Efecto del consumo crónico de extracto de *Stevia* sobre la glicemia en ratas con diabetes. Los valores representan el promedio de glucosa en ayuno $\pm$ SEM antes y durante 4 semanas de tratamiento. No hubieron diferencias significativas en ninguna de las semanas evaluadas ($p > 0.05$, prueba *t*-Student). ($n = 5$).



y para la glucosa (estándar). Se observó que los valores promedio de la variación de la glucosa en la curva de tolerancia fue (54.4, 49, 35.6, 16.6, 3.6 y -9.8 %), mientras que para el caso del extracto de *Stevia* fue (0.8, 4.1, -1.9, -4.3, -5.7, -2.1 %) para los tiempos 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos, respectivamente (figura 3). El área bajo la curva promedio de glucosa (mg/dL x 120 min.) fue de 3,903.4 ($\pm$ 2,150.6 D.E.), mientras que el del extracto fue de 385.1 ($\pm$ 532.4 D.E.). El análisis estadístico reflejó que el área bajo la curva de *S. rebaudiana* fue significativamente menor que el de glucosa ($p = 0.000097$). Con los valores del área bajo la curva, se calculó el índice glicémico del extracto de *Stevia* que fue de 11.11 %, lo cual la clasifica como un ingrediente de bajo índice glicémico.

Discusión

Se sabe que no sólo la variedad de la planta sino también la cantidad de radiación solar y la densidad de cultivo afectan el contenido de glucósidos en la hoja de *S. rebaudiana* Berton²².

A nivel internacional se ha reportado concentraciones de rebaudiósido A y de esteviósido tan altas como 61.2%²³ y 22%²⁴, dependiendo de la variedad y el lugar de cultivo. Sin embargo en la península de Yucatán el reporte previo de Rebaudiósido A en la variedad Morita II es de 9.12% $\pm$ 0.99 mientras que en la variedad Criolla es de 2.42% $\pm$ 0.08²⁵, ambos menores a lo encontrado en este trabajo. Comparando el contenido de esteviósido encontrado en este proyecto, con lo reportado en la variedad Morita II (2.18 $\pm$ 0.40)²⁵, resulta 1.8 veces más lo encontrado en este estudio que lo publicado previamente. En la variedad Criolla sucede lo mismo, ya que lo encontrado fue de 8.80 $\pm$ 0.14 y lo reportado por Moguel y colaboradores es de 5.09 $\pm$ 0.04²⁵ lo que representa 1.7 veces más. Tomando en consideración que los resultados encontrados son comparables únicamente con lo que se ha reportado

para cultivos de *S. rebaudiana* en el sureste de México, no se puede descartar el efecto probable de la temporada de cultivo o cosecha (relacionados con la radiación solar y precipitación pluvial) que pudiera explicar las diferencias encontradas, sobre todo porque el rango de incremento fue similar (1.7–1.8%) para ambos glucósidos y en ambas variedades.

De los glucósidos minoritarios, este es el primer estudio al respecto, no hay reportes previos de variedades cultivadas en la Península de Yucatán por lo que se debe recurrir a la literatura internacional. Para el caso del Dulcósido A y Rebaudiósido C, la concentración encontrada en ambas variedades es similar a lo reportado previamente de 0.4-0.7% y de 1-2%, respectivamente⁴. Se ha reportado una concentración <0.4% para el rebaudiósido B y el Esteviolbiósido aunque sin especificar la variedad^{1,3,4}, lo que coincide con el rebaudiósido B de la variedad Criolla y el esteviolbiósido de la variedad Morita II, pero no con el esteviolbiósido de la variedad Criolla y el rebaudiósido B de la variedad Morita II, los cuales se encontraron en mayor concentración a lo reportado. Por otra parte, el rebaudiósido D encontrado en este trabajo es ligeramente mayor a lo reportado anteriormente de <0.4%³.

A pesar de las diferencias en el contenido de los glucósidos minoritarios en ambas variedades de *Stevia* (4.19% en promedio), la diferencia más importante es el contenido de rebaudiósido A y esteviósido, por lo que la elección de la variedad dependerá del uso destinado. Se sabe que el esteviósido es 250–300 veces más dulce que el azúcar aunque con un sabor ligeramente amargo, mientras que el Rebaudiósido A tiene mayor capacidad edulcorante (350–450 veces más que el azúcar) y sin resabio amargo^{1,2} y es precisamente esta capacidad edulcorante la que hace a la variedad Morita II más adecuada para la industria alimentaria.

La administración aguda de 10mg/kg de *Stevia rebaudiana* Morita II no tuvo efecto sobre la prueba de tolerancia a la glucosa en el modelo de ratas con diabetes inducida lo cual coincide con lo reportado por

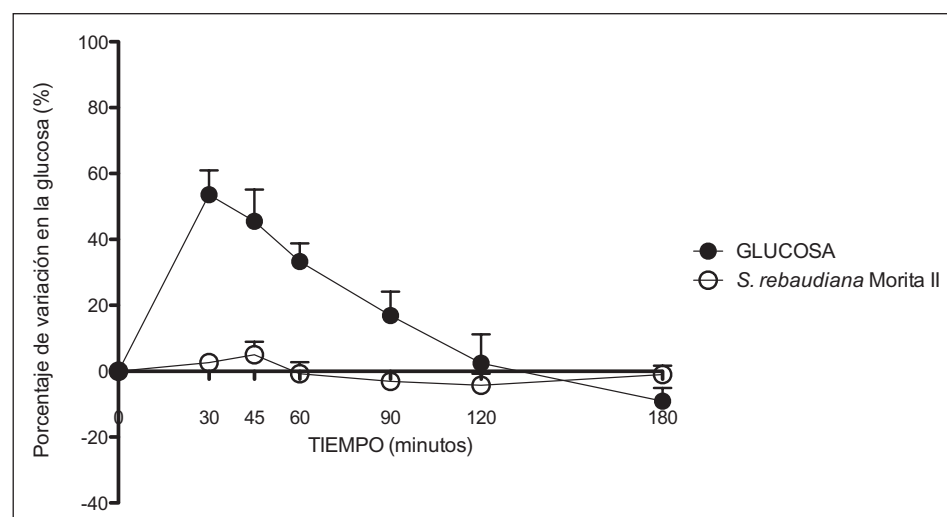


Fig. 3.—Curva de tolerancia a la glucosa y extracto de *Stevia rebaudiana* Morita II en individuos sanos. Los valores representan el promedio $\pm$ SEM de cada grupo ($n = 9$).

Fujita y colaboradores²⁶, quienes emplearon ratas Zucker con diabetes y obesidad, vía de administración oral y una dosis máxima de 1g/kg. Las diferencias en la metodología usada en este trabajo y la usada por Fujita y colaboradores, sugieren que la administración aguda de extracto de *S. rebaudiana* no tiene efecto antihiper-glucemiante en la prueba de tolerancia a la glucosa independientemente del modelo animal, dosis o vía de administración.

Por otra parte, se ha reportado que la administración crónica de extractos de *Stevia* vía oral a dosis desde 50, 100 mg/kg⁶, 200 ó 400 mg/kg⁷, tienen efecto hipoglucemiante en ratas con diabetes inducida con aloxano^{19,20}. Sin embargo, en este trabajo la administración de una dosis aún mayor de la reportada, no tuvo efecto significativo ($p > 0.05$) sobre la glucosa sanguínea después de administrarla durante 4 semanas. En el caso del trabajo realizado por Misra y colaboradores⁷ ellos emplearon el modelo de diabetes inducida con aloxano y un extracto realizado con benceno y acetona donde encontraron una disminución de la glucosa de más de 300 mg/dL al día 10 del experimento, mientras que el experimento realizado por Kujur y colaboradores⁶ usando el mismo modelo de diabetes con aloxano pero con un extracto acuoso (extracción durante 24 horas) la disminución de glucosa fue menor (80 mg/dL) y requirió un mayor lapso de tiempo para lograrse (28 días). Por lo tanto, la diferencia entre lo encontrado en el presente trabajo y lo reportado por estos autores puede deberse al modelo de diabetes empleado, la forma de elaboración del extracto (polaridad y tiempo de extracción) o incluso la concentración de glucosa inicial antes del tratamiento crónico.

Por otra parte, se ha reportado que 20 mg/kg de estevósido es capaz de inducir hipoglucemia en ratas sanas o con diabetes sólo si se administra en forma de bomba subcutánea²⁷. A este respecto, la dosis del extracto de *S. rebaudiana* (500 mg/kg/día de peso) evaluada aquí contiene 19.5 mg/kg/día de estevósido según lo cuantificado por HPLC pero aún así no tuvo efecto hipoglucemiante en ratas con diabetes.

Tomando estos datos en cuenta, se puede considerar que el modelo de diabetes empleado en este trabajo fue más apegado a la realidad clínica, ya que se considera de diabetes tipo 2 a diferencia del aloxano²⁸, la cual es el tipo de diabetes que afecta al 90-95% de las personas con esta enfermedad²⁹, cuya administración habitual de *Stevia* será vía oral a través del consumo de alimentos o infusiones (y por tanto, extracto acuoso) y con una dosis de consumo mucho menor a la evaluada en este proyecto, que representa casi 30 veces más de lo permitido como edulcorante que es de 4mg/kg peso de glucósidos de esteviol⁷.

Más aún, en la prevención y control de la diabetes se usa el concepto de índice glicémico (I.G.); el cual es una herramienta que categoriza a los alimentos que contienen hidratos de carbono en relación a su capacidad de incrementar los niveles de glucemia (velocidad y magnitud). Con base en su índice glicémico, los

alimentos se pueden agrupar en tres categorías: I.G. alto ≥ 70 , I.G. intermedio 56-69 e I.G. bajo de 0-55³⁰. Diversas investigaciones han postulado que las dietas con I.G. alto llevan a un incremento de los niveles de glucosa e insulina sérica, lo cual se ha relacionado con el desarrollo de patologías cardiovasculares, obesidad y cáncer, además de Diabetes Mellitus. Por otra parte, también existe evidencia suficiente que sugiere que las dietas con bajo I.G. pueden tener un papel importante en el tratamiento y la prevención de las enfermedades crónicas antes mencionadas, al mejorar el perfil lipídico, reducir la proteína C reactiva (PCR), contribuir en el control del peso, además de generar niveles adecuados de glucemia postprandial^{31,32}. El bajo índice glicémico que posee el extracto de *S. rebaudiana* se explica por el hecho de que las enzimas digestivas en el ser humano no pueden degradar el estevósido o el rebaudósido A presentes en el extracto de *Stevia*³³ aunque la flora bacteriana (particularmente la familia *bacteroidaceae*) presente en el ciego sí puede hacerlo, removiendo unidades de glucosa sucesivamente³⁴.

Dado el bajo índice glicémico del extracto de *S. rebaudiana* Morita, su inocuidad y su alta capacidad edulcorante, es un producto adecuado para formar parte de una dieta que prevenga la aparición de enfermedades crónicas.

Conclusiones

El extracto de *Stevia rebaudiana* variedad Morita II cultivada en el sureste de México tiene un bajo índice glicémico y en las dosis evaluadas no presentó citotoxicidad, efecto agudo o crónico sobre la glucosa sanguínea en animales con diabetes, por lo cual lo hace un endulzante adecuado e inocuo para poder ser consumido por personas sanas o con diabetes.

Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento otorgado por el Programa de Mejoramiento al Profesorado PROMEP-SEP, a la Fundación Educación Superior Empresa (FESE), los Fondos Fiscales-INIFAP y a CONACYT por la beca proporcionada a Aranda-González para sus estudios de posgrado. Así mismo, a la Unidad de Investigación Médica Yucatán, Unidad Médica de Alta Especialidad "Lic. Ignacio García Téllez" del Instituto Mexicano del Seguro Social por los ensayos de citotoxicidad.

Referencias

1. Goyal SK, Samsher, Goyal RK. *Stevia (Stevia rebaudiana)* a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2009;61(1):1-10.
2. WHO. Stability testing of active substances and pharmaceutical products. 2006 2006/10/04. Report No.: QAS/06.179.

3. Jackson AU, Tata A, Wu C, Perry RH, Haas G, West L, et al. Direct analysis of Stevia leaves for diterpene glycosides by desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Analyst* 2009;134(5):867-74.
4. Woelwer-Rieck U, Lankes C, Wawrzun A, Wüst M. Improved HPLC method for evaluation of the major steviol glycosides in leaves of *Stevia rebaudiana*. *Eur Food Res Technol* 2010;231:581-8.
5. Brandle JE. Genetic control of rebaudioside A and C concentration in leaves of the sweet herb, *Stevia rebaudiana*. *Can J Plant Sci* 1999;79:85-92.
6. Morita T, Bu Y. Variety of *Stevia rebaudiana* Bertoni. 2000;6,031,157(09/013,029).
7. FDA. GRAS assessment. In: Nutrition Center for Food Safety and Applied Nutrition, editor. 2008.
8. Lailerd N, Saengsirisuwan V, Sloniger JA, Toskulkao C, Henriksen EJ. Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism* 2004;53(1):101-7.
9. Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine* 2002;9(1):9-14.
10. Raskovic A, Gavrilovic M, Jakovljevic V, Sabo J. Glucose concentration in the blood of intact and alloxan-treated mice after pretreatment with commercial preparations of *Stevia rebaudiana* (Bertoni). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2004;29(2):87-90.
11. Raskovic A, Jakovljevic V, Mikov M, Gavrilovic M. Joint effect of commercial preparations of *Stevia rebaudiana* Bertoni and sodium monoketocholate on glycemia in mice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2004;29(2):83-6.
12. Curi R, Alvarez M, Bazotte RB, Botion LM, Godoy JL, Bracht A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. *Braz J Med Biol Res* 1986;19(6):771-4.
13. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004;53(1):73-6.
14. JECFA. Steviol glycosides. In: FAO, editor. FAO JECFA Monographs 2010. p. 17-21.
15. Diario Oficial. Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). "Especificaciones técnicas para el cuidado y uso de los animales de laboratorio". México; 2001.
16. Zhou F, Xin H, Liu T, Li GY, Gao ZZ, Liu J, et al. Effects of Icariside II on improving erectile function in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *J Androl* 2012;33(5):832-44.
17. Ortiz-Andrade R, Torres-Piedra M, Sánchez-Delgado JC, García-Jiménez S, Villalobos-Molina R, Ibarra-Barajas M, et al. Acute and sub-chronic effects of *Cochlospermum vitifolium* in blood glucose levels in normoglycemic and STZ-Nicotinamide-Induced Diabetic rats. *Rev Latinoamer Quím* 2009;37(2):122-32.
18. Granfeldt Y, Björck I. Glycemic response to starch in pasta: a study of mechanisms of limited enzyme availability. *Journal of Cereal Sciences* 1991;14:47-61.
19. Kujur RS, Singh V, Ram M, Yadava HN, Singh KK, Kumari S, et al. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of *Stevia rebaudiana* in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Res* 2010;2(4):258-63.
20. Misra H, Soni M, Silawat N, Mehta D, Mehta BK, Jain DC. Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats. *J Pharm Bioallied Sci* 2011;3(2):242-8.
21. Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res* 2005;37(10):610-6.
22. Jarma-Orozco A, Araméndiz-Tatis H, Cleves-Leguizamón. Phenotypic stability and plant densities of stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) genotypes in the Caribbean Region of Colombia. *Acta Agronómica* 2011;60(2).
23. Ohta M, Sasa S. Characterization of Novel Steviol Glycosides from Leaves of *Stevia rebaudiana* Morita. *Phytochemistry* 2010;57:199-209.
24. Woelwer-Rieck U. The Leaves of *Stevia rebaudiana* (Bertoni), Their Constituents and the Analyses Thereof: A Review. *J Agric Food Chem* 2012;60:886-95.
25. Moguel O, Ruiz R, Ramírez J, Avilés B, García A. Glycosides content in leaves of four genotypes of *Stevia rebaudiana* Bertoni in plantations established in Quintana Roo, México. VI Reunión Nacional de Innovación Agrícola; León, Gto. 2011. p. 268.
26. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(3):E473-9.
27. Raskovic A, Mikov M, Skrbic R, Jakovljevic V, Vasovic V, Posa M, et al. Effect of stevioside and sodium salt of monoketocholic acid on glycemia in normoglycemic and diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008;33(1):17-22.
28. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine* 2012;237:481-90.
29. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
30. Arteaga. El índice glicémico. Una controversia actual. *Nutrición Hospitalaria* 2006;21(2):55-60.
31. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26(8):2261-7.
32. Esfahani A, Wong JM, Mirrahimi A, Srichaikul K, Jenkins DJ, Kendall CW. The glycemic index: physiological significance. *J Am Coll Nutr* 2009;28 Suppl:439S-45S.
33. Wingard RE, Jr., Brown JP, Enderlin FE, Dale JA, Hale RL, Seitz CT. Intestinal degradation and absorption of the glycosidic sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Experientia* 1980;36(5):519-20.
34. Koyama E, Sakai N, Ohori Y, Kitazawa K, Izawa O, Kakegawa K, et al. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. *Food Chem Toxicol* 2003;41(6):875-83.



Original / *Ancianos*

Non-institutionalized nonagenarians health-related quality of life and nutritional status: is there a link between them?

S. Jiménez-Redondo¹, B. Beltrán de Miguel¹, J. Gómez-Pavón^{2,3} and C. Cuadrado Vives¹

¹Department of Nutrition, Pharmacy Faculty, Universidad Complutense, Madrid, Spain. ²Geriatric Department, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, Spain. ³Older People Health Observatory, director: Villanueva de la Cañada, Madrid, Spain.

Abstract

Introduction: Nonagenarian population, clearly increasing, shows different characteristics from the rest of elderly people. Health-related quality of life is a way to study population health in physical, psychological and social dimensions.

Objectives: To examine the relationship between nutritional status and health-related quality of life in a group of free-living nonagenarians. Differences with octogenarians were also studied.

Methods: Within Villanueva Older Health Study, 20 non-institutionalized people (92.5±3.5 years; 80% women) make the nonagenarian subsample. Nutritional risk was assessed by Mininutritional Assessment questionnaire, dietary intake by a 24-hour dietary recall and health-related quality of life by EuroQoL-5D questionnaire. SPSS was used for statistical analysis.

Results: 40% nonagenarians were at risk of malnutrition. Dietary assessment showed magnesium, zinc, potassium, folic acid, vitamin D and vitamin E deficiencies. Problems in mobility were more frequently reported (80%). EQ-5D_{index} was associated with MNA(p<0.05). Self-care dimension was associated with calcium and niacin(p<0.05), retinol and cholesterol(p<0.01) intake. Usual activities dimension was associated with niacin(p<0.01) and cholesterol(p<0.05) intake. Pain/discomfort dimension was associated with protein(p<0.01), energy, selenium and niacin(p<0.05) intake. Anxiety/depression was associated with protein(p<0.01) and selenium(p<0.05) intake.

Conclusions: Risk of malnutrition is a factor associated to health-related quality of life. Results suggest that energy and some nutrient intakes could be possibly associated to health-related quality of life but further research on this influence is required.

(Nutr Hosp. 2014;30:602-608)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7174

Key words: *Free-living nonagenarians. Health-related quality of life (HRQoL). EuroQol-5D (EQ-5D). Mininutritional Assessment (MNA). Dietary intake.*

Correspondence: Susana Jiménez Redondo.
Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia
de la Universidad Complutense de Madrid.
Pza. Ramón y Cajal s/n; C.P: 28040; Madrid.
E-mail: s_jimenezredondo@yahoo.com

Recibido: 27-XI-2013.
1.ª Revisión: 9-II-2014.
2.ª Revisión: 4-IV-2014.
Aceptado: 24-VI-2014.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y ESTADO NUTRICIONAL EN NONAGENARIOS NO INSTITUCIONALIZADOS: ¿ESTÁN RELACIONADOS?

Resumen

Introducción: La población nonagenaria, en claro crecimiento, muestra características diferentes del resto de la población anciana. La calidad de vida relacionada con la salud es una forma de estudiar la salud de la población en sus dimensiones física, psicológica y social.

Objetivos: Observar la relación entre el estado nutricional y la calidad de vida relacionada con la salud en un grupo de nonagenarios de vida independiente. También se estudian las diferencias con los octogenarios.

Método: Dentro del Estudio sobre Salud en Mayores de Villanueva de la Cañada, 20 personas (92,5±3,5 años; 80% mujeres) forman la submuestra de nonagenarios. El riesgo nutricional fue valorado mediante el Mininutritional Assessment, la ingesta dietética mediante un recuerdo de 24 horas y la calidad de vida relacionada con la salud usando el cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D). Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

Resultados: 40% de los nonagenarios presentaban riesgo de malnutrición. Se detectaron posibles deficiencias de magnesio, cinc, potasio, ácido fólico, vitamina D y vitamina E. Los problemas de movilidad fueron los más frecuentes (80%). El EQ-5D_{índice} se asoció con el MNA(p<0,05). La dimensión de cuidado personal se asoció con la ingesta de calcio y niacina(p<0,05), retinol y colesterol(p<0,01). La presencia de problemas al realizar las actividades cotidianas se asoció con la ingesta de niacina(p<0,01) y colesterol(p<0,05). La dimensión de dolor/malestar se asoció con la ingesta de proteína (p<0,01), energía, selenio and niacina(p<0,05). Ansiedad/depresión se asoció con la ingesta de proteína(p<0,01) y selenio(p<0,05).

Conclusiones: El riesgo de malnutrición es un factor asociado a la calidad de vida relacionada con la salud. Los resultados sugieren que la ingesta de energía y algunos nutrientes podrían estar asociados a la calidad de vida relacionada con la salud pero se requiere más investigación sobre esta influencia.

(Nutr Hosp. 2014;30:602-608)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7174

Palabras clave: *Nonagenarios de vida independiente. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Mininutritional Assessment (MNA). Ingesta dietética.*

Abbreviations

EQ-5D: EuroQoL-5Dimensions.
EQ-VAS: EQ-5D visual analogue scale.
HRQoL: Health-related quality of life.
MMSE: Mini Mental State Examination.
MNA: Mini Nutritional Assessment.
RI: recommended intakes.

Introduction

According to the Spanish statistical office in 2011 the population aged 90 and above was 363,997 (0.78%) and was composed of 27% men and 73% women. In 2018, it is estimated to reach 427,519 (0.87%). Life expectancy at birth for males (79.4) and females (85.4) is projected to increase by about 7.7 years and 5.7 years over the period 2011 to 2051¹. In this population segment, whose size is progressively growing, health needs are much greater than among the young. The oldest old show an extreme frailty situation in all physical, mental and social spheres with illness, functionality, psychosocial difficulties, health related assistance and health target burdens somewhat different from those of the lower decades.² The relationships between nutrition, aging, and quality of life are recursive. Aging-caused or aging-associated factors alter certain aspects of nutrition, such as the sense of smell and taste, ability to chew and swallow, and gastrointestinal and bowel function, and these in turn may influence quality of life. At the same time, poor nutrition and lack of physical activity can lead to lack of appetite, inability to perform activities of daily living, changes in quality of life, morbidity, and mortality.³ However, there are few studies of the relationship between quality of life and nutritional status⁴⁻⁹ and less of nonagenarians⁸. Regarding the relationship between nutritional status and Health-related quality of life (HRQoL), the evidence in the literature is mixed due to the different approaches to how to measure the nutritional status. Nutritional status is evaluated using the Mini Nutritional Assessment, the body mass index, or even mid-arm muscle circumference, presence of appetite and swallowing problems are used as nutritional variables⁷. The association between Mini Nutritional Assessment (MNA) and HRQoL has been studied previously^{4, 7-9}, but studies of the relationship between HRQoL and energy and nutrient intake are lacking.

Objectives

The aim of this study was to examine the relationship between nutritional status and HRQoL in a group of free-living nonagenarians. Besides, the differences with younger elders (80-90 years) were studied.

Material and methods

A cross-sectional survey -Villanueva Older Health Study- was carried out, in 2011, in very old women and men living in Villanueva de la Cañada (16,804 inhabitants registered), Madrid (Spain). All non-institutionalized inhabitants aged 80 years and over (264) were invited by letter to participate and finally 98 people composed the main study sample. There were no significant differences in age or gender between participants and non-participants. 27 people aged 90 years and over made the nonagenarians subsample. Data was collected from February to June 2011 by interview using comprehensive geriatric and nutritional assessment. Interviews were carried out by two geriatricians and one nutritionist at the primary health care centre or at subjects' homes when displacement was not possible. Dementia was detected by neuropsychological study by Mini Mental State Examination (MMSE), Clock test, MIS- Buschke and Photo test. The carer or a relative was interviewed only if cognitively impaired subject was detected. In all cases, informed consent was obtained from subject or cohabiting next of kin. When assessing HRQoL, it was emphasised that the responses related to how the patient was feeling on that day, rather than in general. Cognitively impaired people were excluded when studying HRQoL because their responses to the EQ-5D questionnaire are considered unreliable¹⁰ as the EQ-5D questionnaire measures self-perception. After exclusion (9 due to cognitive impairment, 6 due to lack of response to the EQ-5D or to the EQ VAS scale), 83 people constituted the final sample and 20 subjects made the nonagenarian subsample. Everybody completed the study.

The study was conducted under collaboration agreement between Complutense University of Madrid and Villanueva de la Cañada City Council. It was done according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures were approved by the Research Committee of the Faculty of Pharmacy (Complutense University of Madrid).

The Mini Nutritional Assessment (MNA)

The MNA is a clinical tool that can be used to identify geriatric subjects at risk for malnutrition (17-23.5 points) and malnourished (< 17 points). The subjects are well-nourished when scored 24 points and over. The MNA includes eighteen items involving anthropometrical, dietary and subjective measurements. The MNA is well validated and correlates highly with clinical assessment and objective indicators of nutritional status¹¹.

Dietary assessment

The evaluation of nutritional patterns of the elderly was conducted using the 24-hour dietary recall me-

thod. Consumption data were classified using the Spanish Food Composition Tables of Moreiras et al.¹² and later energy and nutrient content was calculated using the same database. Intakes were compared to Spanish recommended intakes (RI)¹² to judge the adequacy of the diet.

Health Related Quality of Life assessment

The EuroQol EQ-5D¹³ is a standardised non-disease-specific instrument for describing and valuing health-related quality of life. The EuroQol-5D consists of two parts: the EQ-5D descriptive system and the EQ-5D visual analogue scale (EQ-VAS). EQ-5D describes health status in terms of five dimensions: mobility, self-care, usual activity, pain or discomfort, and anxiety or depression. Each of these dimensions is divided into three levels of severity (no problems, some problems and extreme problems). These data are then converted to a single overall score (EQ-5D_{index}) using a predefined table of values. The EQ-VAS is a scale marked 0-100. Zero represents the worst imaginable health state and 100 the best imaginable health state.

Data Analysis

All data were analysed using SPSS 19.0. A descriptive statistical analysis was carried out. The results were expressed as mean and standard deviation for quantitative variables and with frequencies for qualitative variables. Statistical significance was assessed, as

appropriate, with the Student's *t* test, the Mann-Whitney *U* test or the chi-square test. Correlation study between variables was completed using Pearson's *r* for normal distributions and Spearman's *rho* for non-parametric analysis.

Results

Nonagenarian group was composed of 20 subjects of 90-102 years (92.5±3.5 years; 80% women) and the 80-90 group of 63 participants (84.0±2.7 years; 58.7% women) all non-institutionalised (table I). No significant differences between genders were found in the studied nonagenarian characteristics.

Forty percent of the nonagenarians were found to be at risk for malnutrition and no malnourished subjects were detected (table I). No significant gender differences were seen in nonagenarians' nutritional status measured by the MNA. On the other hand, 22.2% of younger elders were at risk for malnutrition and 3.2% malnourished.

Dietary assessment (figure 1) showed that the average intake of magnesium, zinc, folic acid, vitamin D and vitamin E did not reach 80% of RI. Nonagenarians dietary assessment showed higher selenium (*p*=0.037) and vitamin E (*p*=0.029) intake and better compliance with energy (*p*=0.013), protein (*p*=0.033), selenium (*p*=0.009), niacin (*p*=0.016) and vitamin E (*p*=0.029) RIs than the 80-90 group.

HRQoL was poorer in nonagenarians than in younger elders when assessed by the EQ-5D_{index} and EQ-5D_{vas} (table I) but the difference was non-significant.

Table I
Characteristics of the sample

	Nonagenarians	80-90
N (women, %)	20 (80)	63 (58.7)
Age (years), mean (SD)	92.5 (3.5)	84.0 (2.7)
Without studies, %	5.0	3.2
Secondary school education (> 12 years), %	5.0	28.6*
Widowed, %	85.0**	5.2**
Married, %	10.0	41.9*
Living alone, %	0.0	27.0**
EQ-5D index, mean (SD)	0.609 (0.280)	0.712 (0.240)
EQ-5D vas, mean (SD)	62.00 (18.58)	65.98 (18.23)
No problems involving any of the five dimensions, %	15.0	22.2
MNA. Mean (SD)	24.33 (2.99)	25.33 (3.43)
MNA. Normal nutritional status (>23.5), (%)	60.0	74.6
MNA. At risk of malnutrition (17-23.5), (%)	40.0	22.2
MNA. Malnourished (<17), (%)	0.0	3.2

** *p*<0.01; * *p*<0.05. Comparisons were estimated using two-sample *t*-test or chi-square test.

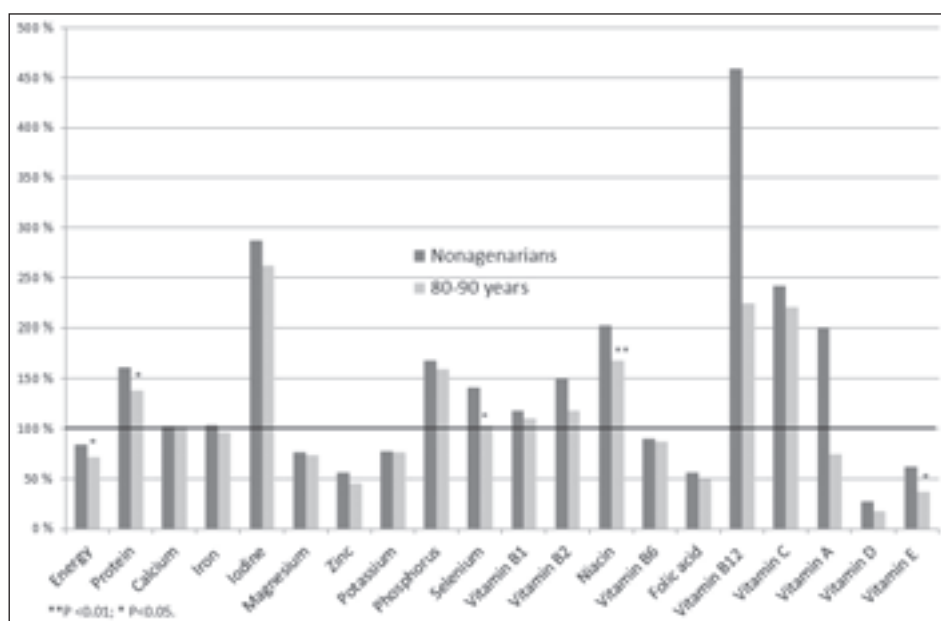


Fig. 1.—Mean energy and nutrient intake contribution to Recommended Intakes (RIs).

Fifteen percent of nonagenarians (22.2%, <90) had no problems relative to any of the five dimensions (table I). Figure 2 shows the proportion of participants reporting problems in the EQ-5D dimensions. No significant differences between nonagenarians' genders were found.

Nonagenarians MNA results and energy and nutrient intakes were correlated against EQ-5D_{index}, EQ-5D_{vas} and the five EQ-5D dimensions. EQ-5D_{index} was associated with MNA ($p=0.012$). Correlations between EQ-5D dimensions and energy and nutrient intakes are

shown in Table 2. EQ-5D mobility dimension showed no association with energy or nutrient intakes.

Discussion

The aim of the present study was to examine the relationship between nutritional status (MNA and dietary assessment) and HRQoL (EQ-5D) in a group of free-living nonagenarians. Differences with younger elders (80-90 years) were also studied.

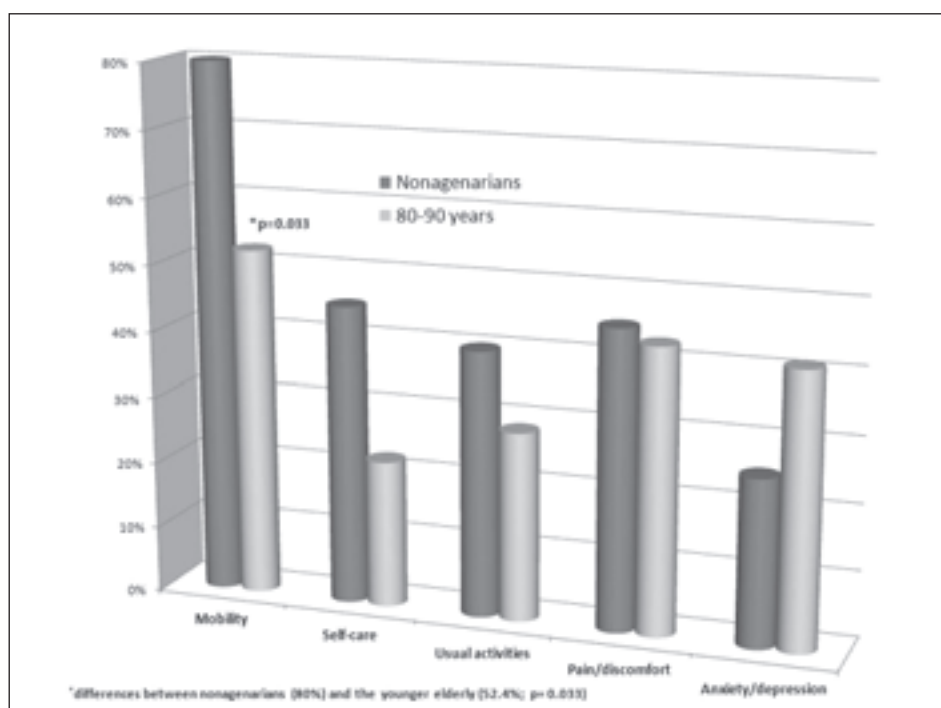


Fig. 2.—The proportion of individuals reporting problems in the EQ-5D descriptive system.

Table II
Spearman's correlation coefficients between EQ-5D dimensions and energy and nutrient intakes

Self-care	Calcium intake*	r_s	0.456
		P	0.043
	Niacin intake*	r_s	-0.456
		Sig. (2-sided)	0.022
	Retinol intake**	r_s	-0.601
		Sig. (2-sided)	0.005
Usual activities	Cholesterol intake**	r_s	-0.624
		Sig. (2-sided)	0.003
	Niacin intake**	r_s	-0.638
		Sig. (2-sided)	0.002
	Cholesterol intake*	r_s	-0.459
		Sig. (2-sided)	0.042
Pain/discomfort	Energy intake*	r_s	-0.444
		P	0.050
	Protein intake**	r_s	-0.619
		Sig. (2-sided)	0.004
	Selenium intake*	r_s	-0.479
		Sig. (2-sided)	0.032
	Niacin intake*	r_s	-0.549
		Sig. (2-sided)	0.012
Anxiety/depression	Protein intake**	r_s	-0.566
		Sig. (2-sided)	0.009
	Selenium intake*	r_s	-0.528
		Sig. (2-sided)	0.017

**p<0.01, *p<0.05

Over the past years, several studies have examined the prevalence of malnutrition in Spanish elderly people¹⁴ but only the NonaSantFeliu, a population-based study of nonagenarian inhabitants of Sant Feliu de Llobregat (Barcelona, Spain), studied the oldest old group^{7,15}. In the first cross-sectional survey of this study¹⁵, 28.5% of nonagenarians were at risk for malnutrition, being this percentage smaller than the result obtained in our study (40%). In another study of 85 years population, the Octabaix study¹⁶, the prevalence of the risk of being undernourished was 34.5% that is a value closer to ours. Octogenarians' MNA results were similar to the data shown in Guidoz's review (24% at risk and 2% malnourished)¹¹. In our study, like in other studies¹⁷⁻¹⁹, it is noticed that as age advances, the risk for malnutrition increases.

Spanish nonagenarians' dietary intake studies are lacking and therefore comparisons with younger elders. The Spanish participants in the Euronut-SENCA Study²⁰, a reference study of elderly people, were

aged 71-80 years old. In a German study²¹ that describes energy and nutrient intake of elderly people living in private households with special focus on aged-related differences, there is a very-old elderly group (≥ 85 years). In this study, it is observed that more than 10% of participants were at high risk for deficiency of fibre, calcium, vitamin D and folate²¹. Our study showed risk for deficiency of zinc, magnesium, folic acid, vitamin D and vitamin E. Both studies share risk for deficiency of folate and vitamin D. Deficiency of vitamin D in elderly Spanish women (70-74 years) is also described in The Five Countries Study of Optiford Project²².

HRQoL was poorer in nonagenarians than in younger elders but the difference was non-significant (EQ-5D_{index} & EQ-5D_{vas}). Mobility dimension differed between nonagenarians (80%) and younger than 90 years old (52.4%; p=0.033) showing that with age the problems that increase more are mobility problems. Nonagenarians reported more problems in all dimensions than the younger elders except for anxie-

ty/depression dimension. Problems in mobility were the most frequently reported and anxiety/depression problems were the least reported being these results similar to the results obtained in the NonaSantFeliu study⁷. In our study, 15% of nonagenarians (22.2%, 80-90 years) had no problems relative to any of the five dimensions while in the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders, which included the study of HRQoL and was conducted in six European countries²³, 18.9 % of respondents aged 85 and over (30.8% aged 80-84) had no problems relative to any of the five dimensions. The EQ-5D_{index} score in our study (62.0) was higher than in the European study²³, 60.5 for the elderly people 85 years and over. On the other hand, our score was lower compared to the value obtained in SantFeliu study⁷ (63.0) and higher than the Octabaix study¹⁶ (60.0) that included people of 85 years. Regarding the relationship between nutritional status and HRQoL, previous studies indicated that significant association exists between the risk of malnutrition and reduced HRQoL.^{5,7,9,17,24-27} In our report, EQ-5D_{index} was also associated with MNA (p= 0.012). Association between EQ-5D_{index} and MNA was not found for nonagenarian subsample but for total sample²⁴. The correlation study of energy and nutrient intakes against the five EQ-5D dimensions is a different approach (table II). In other studies, it is also observed a relationship between nutritional status and self-care assessment²⁸, depression^{29,30}, performance of activities of daily living⁴ and pain/discomfort dimension^{8,31} but in these studies, nutritional status is assessed in different ways (MNA, BMI, vitamin B₁₂ deficiency, etc.). We observed that when energy and various nutrient intakes increased, the EQ-5D dimensions, except for mobility dimension, improved and when calcium intake increased, the EQ-5D self-care worsen. Dependence is not high and, thus, this significant correlation requires further investigation.

The small sample size and the small number of men, a common situation when studying an older population, should be considered limitations of the study. In 2011 the Spanish population aged 90 and above was composed of 27% men and 73% women¹, so our sample did not differ too much from real situation. Inhabitants were not excluded but they did not want to participate in the study. Another issue to be taken into account is the fact that the sample consists solely of non-institutionalized elderly people. Neither should be forgotten the limitations consequence of the use of the 24-hour recall as the method chosen for the dietary assessment³². In this study which very old people underwent many tests in the same appointment this method was considered as the more suitable due to its simplicity and its relatively little burden on the respondents that could be helped by their relatives improving thus the quality of the answers.

In conclusion, nonagenarians have a poorer perception of their HRQoL and are found to be more at risk for malnutrition. Risk of malnutrition is associated

with quality of life in elderly people. Energy and some nutrient intakes could be possibly associated to HRQoL but further research on this influence is required.

Financial disclosure: None of the authors had any financial interest or support for this paper.

Acknowledgements: The authors acknowledge José Manuel Ávila on behalf of Villanueva de la Cañada City Council and the two geriatricians (Johanna Gaviola y Laureany Guzmán).

References

1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2011. Madrid: INE. [cited 2013 June]. Available from: <http://www.ine.es/>.
2. Gómez Pavón J. Health-related quality of life. The end of the iceberg of the complex assessment of care in the oldest old patients. *Med Clin (Barc)* 2009; 135(4):162-4.
3. Amarantos E, Martinez A, Dwyer J. Nutrition and Quality of Life in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(2):54-64.
4. Kostka T, Bogus K. Independent contribution of overweight/obesity and physical inactivity to lower health-related quality of life in community-dwelling older subjects. *Z Gerontol Geriatr* 2007; 40:43-51.
5. Kvamme JM, Grønli O, Florholmen J, Jacobsen BK. Risk of malnutrition and health-related quality of life in community-living elderly men and women: The Tromsø study. *Qual Life Res* 2011; 20:575-82.
6. Hickson M, Frost G. An investigation into the relationships between quality of life, nutritional status and physical function. *Clin Nutr* 2004; 23:213-21.
7. Ferrer A, Formiga F, Almeda J, Alonso J, Brotons C, Pujol R. Calidad de vida en nonagenarios: género, funcionalidad y riesgo nutricional como factores asociados. *Med Clin (Barc)* 2010; 134(7):303-6.
8. Johansson L, Sidenvall B, Malmberg L, Christesson L. Who will become malnourished? A prospective study of factors associated with malnutrition in older persons living at home. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(10):855-61.
9. Keller HH, Østbye T, Goy R. Nutritional risk predicts quality of life in elderly community-living Canadians. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2004; 59(1):68-74.
10. Coucill W, Bryans S, Bentham P, Buckley A, Laight A. EQ-5D in patients with dementia: an investigation of inter-rater agreement. *Med Care* 2001; 39(8):760-71.
11. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10(6):466-85.
12. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de los alimentos (Food Composition Tables). Ediciones Pirámide (13th edn.); 2009.
13. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 28(6):425-9.
14. Milà Villarroel R, Formiga F, Duran Alert P, Abellana Sangrà R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. *Med Clin* 2012; 139(11):502-8.
15. Ferrer Feliu A, Formiga F, Henríquez E, Lombarte Bonfil I, Olmedo C, Pujol Farriols R. Evaluación funcional y cognitiva en una población urbana de mayores de 89 años. Estudio NonaSantFeliu. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2006; 41(1):21-6.
16. Ferrer A, Badía T, Formiga F, Almeda J, Fernández C, Pujol R. Diferencias de género en el perfil de salud de una cohorte de 85 años. Estudio Octabaix. *Aten Primaria* 2011; 43(11):577-84.
17. Méndez Estévez E, Romero Pita J, Fernández Domínguez MJ, Troitiño Álvarez P, García Dopazo S, Jardón Blanco M et al. ¿Tienen nuestros ancianos un adecuado estado nutri-

- cional? ¿Influye su institucionalización? *Nutr Hosp* 2013; 28(3):903-13.
18. Cuervo M, Garcia A, Ansorena D. Nutritional assessment interpretation on 22007 Spanish community-dwelling elder through the MNA. *Public Health Nutr* 2009; 12(1):89-90.
 19. Ramón JM, Subirá C. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española. *Med Clín* 2001; 117:766-70.
 20. Del Pozo S, Cuadrado C, Moreiras O. Age-related changes in the dietary intake of elderly individuals. The Euronut-SENECA study. *Nutr Hosp* 2003; 18:348-52.
 21. Volkert D, Kreuel K, Heseker H, Stehle P. Energy and nutrient intake of young-old, old-old and very-old elderly in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1190-200.
 22. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuni O. Análisis comparativo del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de exposición solar de las participantes españolas (adolescentes y de edad avanzada) del Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* 2011; 26(3):609-13.
 23. König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H et al., the ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:143.
 24. Jiménez-Redondo S, Beltrán de Miguel B, Gavidia Banegas J, Guzmán Mercedes L, Cuadrado Vives C, Gómez-Pavón J. Influence of nutritional status on health-related quality of life of non-institutionalized older people. *J Nutr Health Aging. J Nutr Health Aging* 2014; 18(4):359-64.
 25. Gombos T, Kertesz K, Csikos A, Söderhamn U, Söderhamn O, Prohaszka Z. Nutritional form for the elderly is a reliable and valid instrument for the determination of undernutrition risk, and it is associated with health-related quality of life. *Nutrition Research* 2008; 28(2):59-65.
 26. Eriksson BG, Dey DK, Hessler RM, Steen G, Steen B. Relationship between MNA and SF-36 in a free-living elderly population aged 70 to 75. *J Nutr Health Aging* 2005; 9(4):212-20.
 27. Alfonso-Rosa RM, del Pozo-Cruz B, del Pozo-Cruz J, del Pozo-Cruz JT, Sañudo B. The relationship between nutritional status, functional capacity, and health-related quality of life in older adults with type 2 diabetes: a pilot explanatory study. *J Nutr Health Aging* 2013; 4:315-21.
 28. Turconi G, Rossi M, Roggi C, Maccarini L. Nutritional status, dietary habits, nutritional knowledge and self-care assessment in a group of older adults attending community centres in Pavia, Northern Italy. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26(1):48-55.
 29. Vafaei Z, Mokhtari H, Sadooghi Z, Meamar R, Chitsaz A Moenini M. Malnutrition is associated with depression in rural elderly population. *J Res Med Sci* 2013; 18(1):15-19.
 30. Smoliner C, Norman K, Wagner KH, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. *Br J Nutr* 2009; 102(11):1663-7.
 31. Christensson L, Unosson M, Ek A. Measurement of perceived health problems as a means of detecting elderly people at risk of malnutrition. *J Nutr Health Aging* 2003; 7:257-62.
 32. Thompson FE, Subar AF. Dietary assessment methodology. In: Coulston AM, Boushey CJ, editors, *Nutrition in the prevention and treatment of disease*, 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press. 2008:3-39. (Also available online at: (http://riskfactor.cancer.gov/diet/adi/thompson_subar_dietary_assessment_methodology.pdf).



Original / Deporte y ejercicio

A home-based treadmill training reduced epicardial and abdominal fat in postmenopausal women with metabolic syndrome

Gabriel Fornieles González¹, Miguel Ángel Rosety Rodríguez¹, María Antonia Rodríguez Pareja², Antonio Díaz Ordóñez³, Jesús Rosety Rodríguez⁴, María Teresa Pery Bohorquez¹, Francisco Brenes Martín³, Antonio Escribano Ocon⁵, Manuel Rosety Rodríguez¹, Francisco Javier Ordóñez Muñoz⁵, Rocío Toro Cebada¹ and Ignacio Rosety Rodríguez¹

¹Universidad de Cádiz. ²Hospital Asociado Universitario Jerez de la Frontera. ³Universidad de Cádiz, Departamento de Medicina. ⁴Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁵Centro Estudios Olímpico Cádiz, Universidad de Cádiz, España.

Abstract

Introduction: The current study was designed to determine the effect of home-based treadmill training on epicardial and abdominal adipose tissue in postmenopausal women with metabolic syndrome (MS). A secondary objective was to identify significant correlations between imaging and conventional anthropometric parameters.

Material and methods: Sixty postmenopausal women with MS volunteered for the current trial. Thirty were randomly assigned to perform a supervised home-based 16-week treadmill training program, 3 sessions/week, consisting of a warm-up, 30-40 min treadmill exercise (increasing 5-minutes each 4-weeks) at a work intensity of 60-75% of peak heart rate (increasing 5% each 4-weeks) and cooling-down. Epicardial fat thickness (EFT) was assessed by echocardiography. Abdominal fat mass in the lumbar regions L1-L4 and L4-L5 was determined by dual X-ray absorptiometry.

Results: Epicardial fat thickness and abdominal fat percentages were significantly improved after the completion of the training program. Another striking feature of the current study was the moderate correlation that was found between EFT and waist circumference (WC).

Conclusion: Home-based treadmill training reduced epicardial and abdominal fat in postmenopausal women with MS. A secondary finding was that a moderate correlation was found between EFT and WC. While current investigations are promising, future studies are still required to consolidate this approach in clinical application.

(Nutr Hosp. 2014;30:609-613)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7129

Key words: *Metabolic syndrome. Postmenopausal. Epicardial adipose tissue. Abdominal adipose tissue. Exercise.*

EL ENTRENAMIENTO DOMICILIARIO EN TAPIZ RODANTE REDUCE LA GRASA EPICÁRDICA Y ABDOMINAL EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME METABÓLICO

Resumen

Introducción: El presente estudio se diseñó para conocer la influencia de un programa de entrenamiento aeróbico domiciliario en la masa grasa epicárdica y abdominal de mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico (SM). Un segundo objetivo fue identificar correlaciones significativas entre las variables antropométricas ensayadas.

Material y Método: Participaron voluntariamente un total de 60 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de SM que se distribuyeron aleatoriamente en el grupo de intervención (n=30) o control (n=30). El programa de intervención, desarrollado en el domicilio, consistió en un entrenamiento en tapiz rodante de 16 semanas, 3 sesiones/semana. La parte principal se realizó a una intensidad del 60-75% FCmax (incrementando 5% cada 4 semanas) durante 30-40 minutos (incrementando 5-minutos cada 4-semanas). La masa grasa epicárdica se determinó mediante ecocardiografía. La masa grasa abdominal de las regiones de interés L1-L4 y L4-L5 se determinó mediante densitometría.

Resultados: Se observó un descenso significativo tanto de la masa grasa epicárdica como abdominal tras completar el entrenamiento. Se identificó una correlación moderada entre la masa grasa epicárdica y el perímetro de la cintura de las participantes que podría facilitar su seguimiento clínico.

Conclusión: Un programa de entrenamiento de resistencia redujo la masa grasa epicárdica y abdominal. Futuros estudios en esta línea son aún necesarios.

(Nutr Hosp. 2014;30:609-613)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7129

Palabras clave: *Síndrome metabólico. Postmenopausia. Masa grasa epicárdica. Masa grasa abdominal. Ejercicio.*

Correspondence: Gabriel Fornieles González.
Universidad de Cádiz.
E-mail: gabriel.fornieles@uca.es

Recibido: 12-XI-2013.
1.ª Revisión: 5-I-2014.
1.ª Revisión: 5-III-2014.
Aceptado: 29-VI-2014.

List of abbreviations:

BMI: Body mass index.
CRF: Cardiorespiratory fitness.
CT: Computed tomography.
DEXA: Dual energy X ray absorptiometry.
EAT: Epicardial adipose tissue.
EFT: Epicardial fat thickness.
EKG: Electrocardiogram.
HDL-cholesterol: high density lipoprotein cholesterol.
LDL-cholesterol: Low-density lipoprotein cholesterol.
LVDD: Left ventricular diastolic dysfunction.
MRI: Magnetic resonance imaging.
MS: Metabolic syndrome.
NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel-III.
ROI: Region of interest.
SBP: Systolic blood pressure.
TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha.
TG: Triglycerides.
VAT: Visceral adipose tissue.
VO₂max: Maximal oxygen consumption.
WC: Waist circumference.

Introduction

The Framingham Heart Study¹ and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis² identified epicardial adipose tissue (EAT) as independent risk marker for cardiovascular and coronary heart disease in general population. Similar results have been found by Fernandez-Munoz³ in adult women with metabolic syndrome (MS). In this respect, an EAT value ≥ 5 mm showed a good sensitivity and specificity for predicting MS in the Venezuelan population⁴. These findings may be explained, at least in part, given that the embryological origin of EAT is similar to intra-abdominal visceral adipose tissue⁵. In a more detailed way, EAT has been shown to function as an endocrine organ secreting various adipocytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and leptin, that may play a key role in the pathogenesis of MS⁶. Furthermore, EAT is contiguous with the myocardium without fascia boundaries resulting in local effects⁷. In fact, EAT has been significantly correlated with left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), even after adjusting for other cardiometabolic risk factors such as age, systolic blood pressure, body mass index (BMI), blood glucose and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) in subjects with MS⁸. Similarly, EAT is an independent predictor of blunted heart rate recovery, a novel cardiovascular risk factor, in patients with MS⁹. Lastly, Killcasian et al.¹⁰ reported that increased EAT was associated with cardiac functional changes in healthy women too.

Accordingly, there is a compelling need to monitor epicardial adipose tissue not only for diagnostic pur-

poses, but also for therapeutic interventions¹¹. In this respect,

Karadag et al.¹² found that EAT measurement by echocardiography was an efficient method in the determination of visceral adiposity in patients with MS. In addition, Willens et al.¹³ reported that a loss of 40 kg (26%) of body weight after bariatric surgery was accompanied by a 24% reduction in pericardial fat in severely obese patients. With regard to pharmacological interventions, pioglitazone, simvastatin or combination treatment substantially reduced the expression of pro-inflammatory genes in EAT of coronary patients with MS¹⁴.

A recent meta-analysis confirmed the need for gender-specific approaches and outcomes of obesity treatment in general and more specific in the treatment of abdominal obesity¹⁵. In this line, to date, no studies have been focused on reducing EAT by performing an intervention program based on regular exercise despite previous focused on other outcomes showed promising results in this group^{16,17,18}. Therefore, the current study was designed to determine the effect of a short-term, home-based treadmill training program on epicardial and abdominal adipose tissue in adult women with metabolic syndrome. A secondary objective was to identify significant correlations between imaging and conventional anthropometric parameters in this population group.

Material and methods

Sixty adult women with MS volunteered for the current trial (table I). All participants met the following inclusion criteria: (1) postmenopausal; (2) 45-55 year-old; (3) diagnosis of MS according to the update criteria established by the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel-III (ATP-III); (4) Medical approval for physical activity participation. On the other hand, exclusion criteria were: (1) Participation in a training program in the 6 months prior to their participation in the trial; (2) Not completing at least 90% of the training sessions.

Participants were randomly allocated to the intervention or control group using a concealed method.

Thirty were randomly assigned to perform a supervised, home-based 16-week treadmill training program, 3 sessions per week, consisting of a warm-up (10-15 min), 30-40 min treadmill exercise (increasing 5 minutes seconds each four weeks) at a work intensity of 60-75% of peak heart rate (increasing by 5% each four weeks) measured during a maximal treadmill test, and cooling-down (5-10 min). In order to ensure that the training workload was appropriate, all participants from intervention group wore a wireless wearable heart rate monitor (Sport Tester PE3000, Polar Electro, Kempele, Finland).

The control group included 30 age, sex and BMI matched postmenopausal women with MS who did not take part in any training program.

Table I
Anthropometric, biochemical and clinical characteristics of postmenopausal women enrolled in the intervention and control groups at baseline.

	<i>Intervention</i>	<i>Control</i>	<i>P value</i>
Age years	49.2± 3.8	51.4± 3.3	>0.05
BMI (kg/m²)	30.6±3.1	31.1± 3.5	>0.05
WC (cm)	98.7± 4.3	100.1± 4.7	>0.05
c-LDL (mg/dl)	128.4± 13.9	132.6± 14.6	>0.05
c-HDL (mg/dl)	48.3± 6.2	47.8± 6.0	>0.05
Triglycerides (mg/dl)	161.8± 15.6	164.2± 16.1	>0.05
Glycaemia (mg/dl)	111.2± 7.6	113.1± 6.9	>0.05
SBP (mm Hg)	134.8± 10.5	136.4± 10.2	>0.05
DBP(mmHg)	85.3± 8.4	87.7± 8.9	>0.05

Note: WC: Waist circumference. c-LDL: Low density lipoprotein cholesterol. c-HDL: High density lipoprotein cholesterol. SBP: Systolic blood pressure. DBP: Diastolic blood pressure.

Two experienced observers assessed EAT by transthoracic two-dimensional echocardiography (GE-Vivid 7 system; GE-Vingmed Ultrasound AS; Horten, Norway) according to standard techniques stated by the American Society of Echocardiography¹⁹. In a more detailed way, epicardial fat thickness (EFT) was measured in end diastole on the free wall of the right ventricle from the parasternal long- and short-axis views, as previously described by Iacobellis et al.²⁰. Intra-observer and inter-observer variability of EAT thickness quantification was analyzed using the inter-class correlation coefficient.

Abdominal fat mass was determined using a Lunar DPX-L type DEXA (dual energy X ray absorptiometry). This device has been widely used in the literature because the software it uses greatly facilitates the radiologist's task of defining the regions of interest (ROI) for the study of body fat mass. The ROI envisaged in our study were the lumbar regions L1-L4 and L4-L5. To avoid bias when delineating ROI, it is crucial that the patient is positioned correctly in parallel to the scanner table. This procedure exposes subjects to a minimum radiation of between 0.015 to 0.06 mrem, depending on the antero-posterior diameter of the person undergoing the examination, equivalent to between 1% and 10% of a chest radiograph.

In order to determine physical fitness before and after the intervention, all participants performed a continuous maximal incremental test, using the standard Bruce treadmill protocol until exhaustion, at the Sports Medicine Laboratory. Gas exchange data were collected throughout the test using a breath-by-breath metabolic system. The electrocardiogram (EKG) was continuously recorded using a 12 lead stress analysis system. In this respect, the criteria we used to determine the maximal oxygen consumption (VO₂max) was the maximal O₂ value at plateau despite increasing workload (< 2 ml/kg/min in-

crease in VO₂ between progressive stages). Furthermore, it should be pointed out that all participants, including the control group, underwent a pre-training session to be familiarized with the correct use of the treadmill.

Written informed consent was obtained from all participants. Furthermore, the current protocol was approved by an Institutional Ethics Committee. The results were expressed as mean (SD). The Shapiro-Wilk test was used to assess whether data were normally distributed. To compare the mean values, a one-way analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Bonferroni correction to account for multiple tests was used. Pearson's correlation coefficient (r) was used to determine potential associations among tested parameters. Finally, Cohen's d statistics were used for determining mean effect sizes as follows: small d >0.2 and < 0.5; medium d > 0.5 and <0.8; large d > 0.8.

Results

Physical fitness, expressed as VO₂max, was significantly improved (26.6±1.5vs.29.2±1.7ml/kg/min;p=0.0396) in the intervention group. Similarly, abdominal and epicardial fat mass were significantly improved after the completion of the training program. These results are listed in table II. Similarly, WC was significantly reduced in the intervention group (98.7±4.3vs95.0±3.9cm;p=0.037). Furthermore, significant correlations were found between WC and both EFT (r=0.57;p=0.028) and abdominal (L1-L4 [r=0.68;p=0.10]; L4-L5 [r=0.63;p=0.022]) adipose tissue. It should be pointed out that intra-observer reproducibility for EFT thickness measurements was excellent with a correlation coefficient of 0.98, while the inter-observer data showed a coefficient of 0.96. Lastly, neither sports-related injuries nor withdrawals from the program were reported during the entire study period.

Table II
Influence of aerobic training on epicardial and abdominal fat mass in sedentary postmenopausal women with metabolic syndrome.

	INTERVENTION GROUP		CONTROL GROUP		
	Pre-test	Post-test	Baseline	Final	Cohen's d
EFT	7.3 ± 0.8	6.4 ± 1.1 ^{a,b}	7.5 ± 1.0	7.7 ± 1.2	0.78
ROI LI-L4	38.9 ± 3.6	35.9 ± 4.0 ^{a,b}	39.5 ± 3.9	39.8 ± 4.1	0.97
ROI L3-L4	40.4 ± 4.1	37.5 ± 3.9 ^{a,b}	40.7 ± 4.1	41.2 ± 4.3	0.88

Note: EFT: Epicardial fat thickness expressed in mm. ROI LI-L4: Fat mass percentage in region of interest LI-L4; ROI L3-L4: Fat mass percentage in region of interest L3-L4 ^ap<0.05 versus pre-test; ^bp<0.05 versus control group (final).

Finally, no significant changes in any of the tested outcomes were found in the control group.

Discussion

The clinical relevance of the present results is related to the major relevance of visceral adipose tissue (VAT) in the pathogenesis of MS. As was hypothesized, a home-based training reduced both epicardial and abdominal fat mass in postmenopausal women with MS. In a previous study, Brinkley et al.²¹ found that a mixed protocol based on caloric restriction and aerobic exercise reduced pericardial fat in postmenopausal women. Similarly, Fu et al.²² reported that dietary education and exercise intervention for 3 months significantly reduced EAT in non-diabetic obese men with MS. It should be emphasized that our training program was not combined with a highly controlled dietary intervention so that it may be considered more feasible and practical for participants. Lastly, a recent systematic review and meta-analysis¹⁵ showed that an exercise program without hypocaloric diet has the potential to reduce visceral adipose tissue. Furthermore, these authors also concluded that combining aerobic training with strength training does not result in a higher decrease of visceral adipose tissue¹⁵.

Anyway, these findings are of particular interest given that women who lose more fat are more likely to lower blood pressure, glucose, and triglyceride levels to resolve MS²³.

Furthermore, the present protocol lasted just 16 weeks in contrast to the 6-month exercise intervention designed by Jonker et al.²⁴ to reduce paracardial fat volume in patients with type 2 diabetes mellitus.

Another striking feature of the current study was the moderate correlation that was found between EFT, measured by echocardiography, and waist circumference (WC). These results are consistent with previous data reported by Vicennati et al.²⁵ in obese women and Cetin et al.²⁶ in patients with type 2 diabetes. Therefore, these findings support WC is widely accepted as an indicator of visceral abdominal fat (VAT) and by extension, cardiometabolic risk. Anyway, it should be also pointed

out EAT assessment scores over WC regarding both accuracy and reproducibility¹⁹. In addition, Sengul et al.²⁷ reported EAT was associated with increased carotid intima-media thickness, a potential indicator of subclinical atherosclerosis, in patients with metabolic syndrome.

Lastly, a systematic review reported by Rabkin²⁸ found that EAT correlates significantly with each of the components of the MS such as systolic blood pressure (SBP) and plasma levels of triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol). Similarly, EAT was significantly associated with parameters of inflammation in obese subjects²⁹.

Finally, the treadmill training improved physical fitness in postmenopausal women with MS. Recent studies had also reported EAT was associated with poor cardiorespiratory fitness in overweight and obese male adults³⁰. In a previous study, Arsenaault et al.³¹ concluded that after matching individuals with similar body mass index values but with high or low cardiorespiratory fitness (CRF), men with low CRF were characterized by more visceral adipose tissue accumulation.

The present study has some limitations that should be considered. The small sample size may also limit the generalization of the results. Another major weakness was the relatively short duration of the exercise intervention in that there was no follow-up to determine whether the positive effects induced by treadmill training were maintained. Accordingly there is a clear need for large longitudinal studies to determine whether correction of epicardial and abdominal fat mass improves clinical outcomes of postmenopausal women with MS.

On the other hand, regarding the strengths, the excellent adherence rate suggested the training program was effective and easy to follow-up. This was of particular interest given that it may finally give them the confidence to continue exercising after the trial finishes. Furthermore, EAT volume was obtained by a safer and easier technique such as transthoracic echocardiography when compared to computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI)^{32,33}.

In conclusion, home-based treadmill training reduced epicardial and abdominal fat in postmenopausal women with MS. A secondary finding was that a mo-

derate correlation was found between EAT and WC. While current investigations are promising, future studies are still required to consolidate this approach in clinical application.

Conflict of interest

Authors would like to express there is no conflict of interest to declare.

References

- Lehman SJ, Massaro JM, Schlett CL, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2010; 210:656–661.
- Ding J, Hsu FC, Harris TB, Kritchevsky SB, Szklo M, Ouyang P, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009; 90:499–504.
- Fernández-Muñoz MJ, Basurto-Acevedo L, Córdova-Pérez N, Vázquez-Martínez AL, Tepach-Gutiérrez N, Vega-García S, et al. Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Visceral Fat, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance in Menopausal Women. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67:436–441.
- Lima-Martínez MM, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. Cut-off point of epicardial adipose tissue thickness for predicting metabolic syndrome in Venezuelan population. *Endocrinol Nutr* 2013; 60: 570–6.
- Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 1989; 94:225–32.
- Gormez S, Demirkan A, Atalar F, Caynak B, Erdim R, Sozer V, et al. Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- α and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern Med* 2011; 50:805–10.
- Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2014; 102:205–13.
- Park HE, Choi SY, Kim M. Association of epicardial fat with left ventricular diastolic function in subjects with metabolic syndrome: assessment using 2-dimensional echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 3.
- Sengul C, Duman D. The association of epicardial fat thickness with blunted heart rate recovery in patients with metabolic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2011; 224:257–62.
- Kilicaslan B, Ozdogan O, Aydin M, Dursun H, Susam I, Ertas F. Increased epicardial fat thickness is associated with cardiac functional changes in healthy women. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228:119–24.
- Payne GA, Kohr MC, Tune JD. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 659–669.
- Karadag B, Ozulu B, Ozturk FY, Oztekin E, Sener N, Altuntas Y. Comparison of epicardial adipose tissue (EAT) thickness and anthropometric measurements in metabolic syndrome (MS) cases above and under the age of 65. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52:e79–84.
- Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am J Cardiol* 2007; 99:1242–5.
- Grosso AF, de Oliveira SF, Higuchi Mde L, Favarato D, Dallan LA, da Luz PL. Synergistic anti-inflammatory effect: simvastatin and pioglitazone reduce inflammatory markers of plasma and epicardial adipose tissue of coronary patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6:47.
- Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The Effect of Exercise on Visceral Adipose Tissue in Overweight Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8:e56415.
- Rosety-Rodríguez M, Díaz-Ordoñez A, Rosety I, Fornieles G, Camacho-Molina A, García N, et al. Aerobic training improves antioxidant defense system in women with metabolic syndrome. *Medicina (B Aires)* 2012; 72:15–8.
- Rosety-Rodríguez M, Fornieles G, Camacho-Molina A, Rosety I, Díaz AJ, Rosety MA, et al. A short-term training program reduced acute phase proteins in premenopausal women with metabolic syndrome. *Nutr Hosp* 2013; 28:1604–9.
- Stensvold D, Slørdahl SA, Wisløff U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10:267–72.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358–67.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11:304–10.
- Brinkley TE, Ding J, Carr JJ, Nicklas BJ. Pericardial fat loss in postmenopausal women under conditions of equal energy deficit. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:808–14.
- Fu CP, Sheu WH, Lee IT, Tsai IC, Lee WJ, Liang KW, et al. Effects of weight loss on epicardial adipose tissue thickness and its relationship between serum soluble CD40 ligand levels in obese men. *Clin Chim Acta*. 2013; 421:98–103.
- Joseph LJ, Prigeon RL, Blumenthal JB, Ryan AS, Goldberg AP. 2011. Weight loss and low-intensity exercise for the treatment of metabolic syndrome in obese postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66:1022–9.
- Jonker JT, de Mol P, de Vries ST, Widya RL, Hammer S, van Schinkel LD, et al. Exercise and type 2 diabetes mellitus: changes in tissue-specific fat distribution and cardiac function. *Radiology* 2013; 269:434–42.
- Vicennati V, Cavazza C, Garelli S, Nayak K, Goyal A, Diaz LS. Anthropometric, hormonal and nutritional correlates of epicardial fat in obese women. *Endocrine Abstracts* 2012; 29:1233.
- Cetin M, Cakici M, Polat M, Suner A, Zencir C, Ardic I. Relation of epicardial fat thickness with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2013; 769175.
- Sengul C, Cevik C, Ozveren O, Oduncu V, Sunbul A, Akgun T, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with carotid intima-media thickness in patients with metabolic syndrome. *Echocardiography* 2011; 28:853–8.
- Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12:31–42.
- Gaborit B, Kober F, Jacquier A, Moro PJ, Cuisset T, Boullu S, et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:422–30.
- Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matsuo T, Tomita T, Ohkubo H, et al. Epicardial fat tissue: relationship with cardiorespiratory fitness in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42:463–9.
- Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bouchard C. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2007; 167:1518–25.
- Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T, Ohashi N, Oka T, Utsumomiya H, et al. Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis*. 2014; 233:447–53.
- Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011; 214:3–10.



Original / Deporte y ejercicio

Comparison of two field methods for estimating body fat in different Spanish Dance disciplines

José Ramón Alvero-Cruz^{1,7}, Mike Marfell-Jones², Fernando Alacid³, Pedro Artero Orta⁴,
Lorena Correas-Gómez⁵, Fernando Santonja Medina⁶ and Elvis A Carnero^{5,7}

¹University of Málaga-Andalucía Tech. Faculty of Medicine. Campus de Teatinos s/n, 29071. Málaga Spain. ²Catholic University of Murcia. Spain. ³Faculty of Sports Sciences. Catholic University of Murcia. Spain. ⁴Málaga High Dance School. Junta de Andalucía. Spain. ⁵University of Málaga-Andalucía Tech. Faculty of Education Sciences. Campus de Teatinos s/n, 29071. Málaga Spain. ⁶Traumatology Service. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. Spain. ⁷Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga (IBIMA).

Abstract

The purpose of the present study was to investigate percentage body fat (%BF) differences in three Spanish dance disciplines and to compare skinfold and bioelectrical impedance predictions of body fat percentage in the same sample.

Seventy-six female dancers, divided into three groups, Classical (n=23), Spanish (n=29) and Flamenco (n=24), were measured using skinfold measurements at four sites: triceps, subscapular, biceps and iliac crest, and whole body multi-frequency bioelectrical impedance (BIA). The skinfold measures were used to predict body fat percentage via Durnin and Womersley's and Segal, Sun and Yannakoulia equations by BIA. Differences in percent fat mass between groups (Classical, Spanish and Flamenco) were tested by using repeated measures analysis (ANOVA). Also, Pearson's product-moment correlations were performed on the body fat percentage values obtained using both methods. In addition, Bland-Altman plots were used to assess agreement, between anthropometric and BIA methods.

Repeated measures analysis of variance did not found differences in %BF between modalities ($p < 0.05$). Fat percentage correlations ranged from $r = 0.57$ to $r = 0.97$ (all, $p < 0.001$). Bland-Altman analysis revealed differences between BIA Yannakoulia as a reference method with BIA Segal ($-0.35 \pm 2.32\%$, 95% CI: -0.89 to 0.18 , $p = 0.38$), with BIA Sun ($-0.73 \pm 2.3\%$, 95% CI: -1.27 to -0.20 , $p = 0.014$) and Durnin-Womersley ($-2.65 \pm 2.48\%$, 95% CI: -3.22 to -2.07 , $p < 0.0001$). It was concluded that body fat percentage estimates by BIA compared with skinfold method were systematically different in young adult female ballet dancers, having a tendency to produce underestimations as %BF increased with Segal and Durnin-Womersley equations compared to Yannakoulia, concluding that these methods are not interchangeable

(Nutr Hosp. 2014;30:614-621)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7240

Key words: Fat mass. Anthropometry. Bioelectrical impedance analysis. Spanish dance. Classical dance. Flamenco dance.

Correspondence: José Ramón Alvero Cruz.
Sports Medicine School. Faculty of Medicine.
University of Málaga. Spain. Edificio López de Peñalver,
Campus de Teatinos s/n. 29071 Málaga. Spain.
E-mail: alvero@uma.es

Recibido: 18-XII-2013.
Aceptado: 29-V-2014.

COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE CAMPO PARA ESTIMAR LA GRASA CORPORAL EN DIFERENTES DISCIPLINAS DE LA DANZA ESPAÑOLA

Resumen

El objetivo del presente estudio fue investigar el porcentaje de grasa corporal (% GC) y comparar las predicciones y las diferencias en tres disciplinas de danza española, así como las predicciones del porcentaje de grasa corporal mediante los pliegues de grasa y por impedancia bioeléctrica en la misma muestra. Setenta y seis bailarinas, divididas en tres grupos, Clásica (n = 23), Danza española (n = 29) y Flamenco (n = 24), fueron evaluados mediante mediciones de los pliegues cutáneos: tríceps, subescapular, bíceps y la cresta ilíaca y por impedancia bioeléctrica de cuerpo entero (BIA). Se utilizaron las medidas de pliegues cutáneos para predecir el porcentaje de grasa corporal a través de ecuaciones de Durnin y Womersley y Segal, Sun y Yannakoulia por BIA. Las diferencias en el porcentaje de grasa en masa entre los grupos Clásica, Española y Flamenco fueron evaluadas mediante un análisis de medidas repetidas (ANOVA). Además se realizaron correlaciones de Pearson entre los valores de porcentaje de grasa corporal obtenidos entre métodos. Así mismo se utilizó un análisis de Bland-Altman para evaluar la concordancia entre los métodos antropométricos y BIA. El análisis de medidas repetidas no encontró diferencias en el % de grasa corporal entre modalidades ($P < 0,05$). Las correlaciones entre los porcentaje de grasa oscilaron entre $r = 0,57$ y $r = 0,97$ (todos, $P < 0,001$). El análisis de Bland y Altman reveló diferencias entre BIA Yannakoulia como método de referencia con BIA Segal ($-0.35 \pm 2.32\%$, IC del 95%: -0.89 to 0.18 , $P = 0.38$), con BIA Sun ($-0.73 \pm 2.3\%$, 95% IC: -1.27 a -0.20 , $P = 0.014$) y Durnin-Womersley ($-2.65 \pm 2.48\%$, IC del 95%: -3.22 a -2.07 , $P < 0.0001$). Se concluye que las estimaciones de porcentaje de grasa corporal por BIA en comparación con el método de los pliegues cutáneos fueron sistemáticamente diferentes en jóvenes bailarinas de ballet, además de existir una tendencia a la subestimación en el porcentaje de grasa corporal a medida que aumenta la magnitud de los valores de las ecuaciones de Segal y Durnin - Womersley en comparación con Yannakoulia, por lo cual no son métodos intercambiables.

(Nutr Hosp. 2014;30:614-621)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7240

Palabras clave: Masa Grasa. Antropometría. Impedancia bioeléctrica. Danza española. Danza clásica. Baile flamenco.

Abbreviations

%BF: percentage body fat.
BIA: bioelectrical impedance.
DXA: dual-energy X-ray absorptiometry.
CL: Classic dance.
SP: Spanish dance.
FL: Flamenco dance.
CON: Contemporary dance.

Introduction

Although Contemporary Dance has only emerged in the last century, Dance, as a form of corporal expression and physical activity, can be traced as far back in human culture and history as ancient Egypt and Greece. Dance performance is dependent of many physiological, psychological, technical and morphological factors, the last of these being influenced by such components as bone, muscle and subcutaneous adiposity.

Four different sorts of dance are studied in official Dance Studies programmes in Spain, namely: Classical Dance (ballet) and Contemporary Dance, as practiced internationally, and two types of Spanish dance. These are Classical Spanish Dance, where sophisticated choreographies are performed to Classical Music of Spanish composers such as Falla, Granados or Albéniz, and Flamenco Spanish Dance, where the traditional dances of different regions of Spain are studied. Flamenco is the best known Spanish dance outside Spain, mainly due to the fame of its different dancers (named “bailaores”) and singers (named “cantaores”).

Academic and professional training of Dance in Spain occurs in three stages: Basic Education, Professional and Higher Grades (see figure 1).

In the first stage, all students learn Classical, Spanish and Flamenco Dance disciplines. Professional grade allows specialization in Classical, Spanish, Flamenco or Contemporary Dance. The High Grade is dedicated to Pedagogy and/or Choreography in these four dance disciplines. All stages in the three grades are performed full-time in the same school.

Each of the four types of dance has an impact on the morphology of its practitioners¹⁰, both during selection and in on-going development and maturation. Classical dancers need to be elegant; Contemporary dancers tend to be natural movers; Classical Spanish dancers are characterized by varied and stylized movements and Folk/Flamenco dancers are very expressive. In all four, the level of body fatness is significant because of its impact on both performance and appearance.

Whereas many professional dancers manage their fatness via body weight restrictions, such a general approach can often have a negative effect on performance, because of the physiological demands that ballet training makes on its practitioners¹. So, assessment of body composition as fat mass must be a cornerstone to control health, performance and appearance of dancers.

Several accurate and valid body composition measurement methods, such as hydrostatic weighing, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), isotope dilution and total body potassium are available to measure different bodily components (body volume, bone mineral, total body water or potassium, respectively); as well as indirect methods such as anthropometry, bioelectrical impedance analysis (BIA) and total body electrical conductivity are widely utilized also. All vary in their accuracy, complexity, cost and availability²⁰. For measurements of body composition in field settings, anthropometry and BIA are considered the simplest and quickest methods. Unfortunately, large limits of agreement has been reported between estimates of percentage body fat based on the four compartment model and estimates based on DXA with skinfolds or BIA^{6, 14, 16}.

A Dance school offers a unique opportunity to compare the body composition of dancers from different dance disciplines, yet of similar age, experience and training backgrounds. The opportunity was taken therefore to evaluate any difference in the body fat percentage of dancers in the different disciplines at the High Dance School of Málaga (Spain). This school has a great tradition in international dances, but mainly in Flamenco dance a particular discipline in Spain.

Further, because there are two readily-available field measurement methods - skinfolds and whole-body bioelectrical impedance - it was decided to measure the

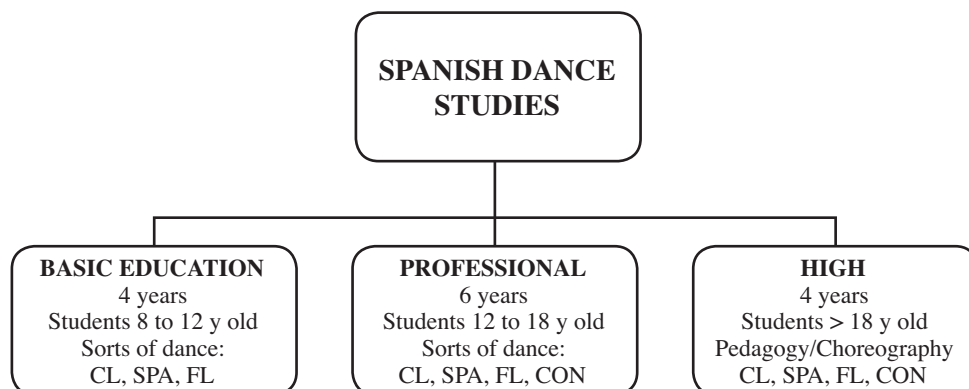


Fig. 1.—Organization of Spanish Dance Studies. CL: Classical. SPA: Spanish. FL: Flamenco. CON: Contemporary

sample using both techniques in order to evaluate their comparability in young adult dancers.

The main purpose of our work was to analyze if there were differences on fat mass between dance modalities, moreover since there is an evidence about significant differences between field methods to assess body composition in general population, our second concern was to explore the interaction between dance modalities and two field methods as anthropometry and bioelectrical impedance analyses

Material and Methods

Subjects

Seventy-six female dance students, recruited from Málaga High Dance School (Spain), participated in the study. Descriptive characteristics of the sample are showed in table I. They were classified in three groups as classic dance (CL) (n=23), Spanish dance (SP) (n=29) and Flamenco dance (FL) (n=24). All the measurements were carried out during the first two weeks before menstruation. The study was approved by the Medical Ethical Committee of the Faculty of Medicine of the University of Málaga and written informed consent form was obtained from all subjects before participation.

Protocol Anthropometry

Stature was measured with a wall-mounted stadiometer (Seca, Hamburg, Germany) to the nearest 0.1 cm and body mass was obtained with an electronic scale (Seca, Hamburg, Germany) to the nearest 0.1 kg. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$). All measurements (anthropometry and BIA) were obtained in fasting conditions without exercise before 24 hours and made by the same technician.

Skinfold measurements

Holtain skinfold calipers (Holtain Ltd, Crymmych, UK) were used to assess triceps, subscapular, biceps and iliac crest skinfold thickness. All skinfolds were taken on the right side of the body by an ISAK (International Society for Advancement in Kinanthropometry) Level 3 anthropometrist, following the standard procedures¹³. Skinfolds were measured three times, with the mean values respectively used for data analysis. The skinfold technical error of measurement, was all less than 3%. Durnin & Womersley's related -age (20-29 years-old) and gender (female) equation⁵, was used to predict body density (Db):

$$\text{Db} = 1.1599 - 0.0632 \cdot (\text{Tri} + \text{Bic} + \text{Sbesc} + \text{Iliac Skf})$$

Percent of fat mass was calculated using Siri's equation¹⁹.

Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

Each subject fasted overnight prior to measurement. For the BIA assessment, subjects removed their shoes and socks. BIA measurements were carried out with the subject lying in a supine position on a flat, non-conductive bed using a multifrequency tetrapolar technique (SanoCare Human System, Madrid, Spain). The BIA analyzer unit had 4 electrodes. Two electrodes were placed on the right hand with one just proximal to the third metacarpo-phalangeal joint, and the other near to the ulnar head. Two other electrodes were placed on the dorsal surface on the right foot with one just proximal to the third metatarso-phalangeal joint (positive) and the other one between the medial and lateral malleoli (12). Multifrequency (1, 5, 25, 50, 100 and 150 kHz) currents were introduced from the positive leads and travelled through the body to the negative leads. Percent of body fat (%BF) was calculated from the resistance (R) and reactance (Xc) values, using the Segal¹⁸ Sun²¹ and Yannakoulia²⁵ as a reference equation because these was generated and validated for estimating the body composition in dancers (Mediterranean dancers). BIA data equations were used to estimate fat-free mass (FFM); afterwards %BF was calculated using the classical 2-component model (equation 2):

$$\% \text{FM} = \left[\frac{(\text{BodyMass (kg)} - \text{FFM (kg)})}{(\text{BodyMass (kg)})} \right] \times 100$$

Statistical Analyses

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation. The hypotheses of normality and homogeneity of the variance were analyzed via Kolmogorov-Smirnov and Levene tests, respectively. Parametric analysis was performed because the data were normally distributed. Differences in %BF between methods (within subjects) among groups and effect of modality (between subjects) were tested by using repeated measures analysis of variance and were corrected by means of the Bonferroni *post hoc* method. Pearson product-moment correlations coefficients were performed on the body composition values obtained using anthropometry and BIA methods for the entire data set. In addition, the difference in body fat percentage was plotted against the average body fat percentage obtained from both techniques according to the Bland Altman procedure, to test agreement between methods².

Results

The physical characteristics of the sample are showed in table I. The dance student's mean age ranged from 22.1 to 22.6 year-olds. Participants did not present differences in body mass, stature, body mass index,

Table I
Physical characteristics and body composition of the sample

Variables	Groups			
	Classic n=23	Spanish n=29	Flamenco n=24	All sample n=76
Age (years)	22.59 ± 1.96	22.40 ± 2.59	22.13 ± 2.82	22.37 ± 2.47
Weight (kg)	54.73 ± 5.45	55.15 ± 6.29	55.48 ± 5.85	55.13 ± 5.84
Height (cm)	161.92 ± 6.05	162.42 ± 4.56	159.48 ± 5.62	161.34 ± 5.46
BMI (kg.m ⁻²)	20.85 ± 1.38	20.89 ± 2.13	21.79 ± 1.81	21.16 ± 1.86
Triceps skf (mm)	7.81 ± 2.08	7.05 ± 1.85	8.03 ± 2.78	7.59 ± 2.26
Biceps skf (mm)	7.81 ± 2.08	7.05 ± 1.85	8.03 ± 2.78	7.59 ± 2.26
Subscapular skf (mm)	12.21 ± 2.77	13.05 ± 3.04	13.93 ± 3.45	13.08 ± 3.50
Iliac crest skf (mm)	15.78 ± 3.39	14.65 ± 3.53	16.38 ± 4.80	15.54 ± 3.96
Σ 4 SKF (mm)	49.18 ± 10.46	47.11 ± 10.72	52.38 ± 15.85	49.40 ± 12.53
Fat mass BIA Yannakoulia (%)	23.13 ± 3.66	22.79 ± 4.90	25.00 ± 4.43	23.59 ± 4.45
Fat mass BIA Segal (%)	23.33 ± 2.04	23.65 ± 3.09	24.90 ± 2.67	23.95 ± 2.72
Fat mass BIA Sun (%)	23.93 ± 2.36	23.84 ± 2.86	23.64 ± 2.48	24.33 ± 4.37
Fat mass Durnin-Womersley (%)	26.32 ± 2.96	25.67 ± 3.16	27.01 ± 3.86	26.29 ± 3.34
Experience (years)	15.56 ± 2.69	15.68 ± 3.34	14.50 ± 3.28	15.27 ± 3.14
Training week (hours)	7.32 ± 3.40	12.46 ± 4.93 *	14.75 ± 4.21 *	11.63 ± 5.19

Data are mean ± sd. Σ4 SKF: Sum of triceps, biceps, subscapular and iliac crest skinfolds. * Difference from classic group : $P<0.001$.

percent fat mass or experience between dance categories ($p>0.05$). Spanish and Flamenco groups presented more hours per week than Classical dancers ($p<0.001$). Individual skinfolds and sum of four skinfolds did not present statistical differences between dance modalities ($p>0.05$) (table I).

Associations between %BF by BIA and anthropometry

The results of the correlation analysis of percent fat between body composition equations showed

a significant correlation coefficients (CC) ranging from $r= 0.57$ to $r=0.97$, ($P<0.001$). Higher correlation coefficients were found between BIA methods (Segal, Sun and Yannakoulia, ($r= 0.85$ to 0.97 , $P<0.001$). The lowest CC was observed between BIA methods and Durnin-Womersley ($r=0.57$ to 0.79 , $P<0.001$).

Repeated measures analysis of variance did not reveal any differences in %BF between modalities ($P>0.05$), however we found differences between body composition methods (factor), so a %BF by BIA Yannakoulia were significantly different of BIA Sun ($p=0.014$) and Durnin-Womersley ($P<0.0001$). It was

Table II
Differences of %BF between Yannakoulia equation and classical equations that use anthropometry and bioelectrical impedance as method to estimate body composition

Equations	(%BF)	Differences between methods		
	Mean ± SD	Diff ± SD	95%CI	P
BIA Yannakoulia	23.59 ± 4.45			
BIA Segal	23.95 ± 2.45	-0.35 ± 2.32	-0.89 to 0.18	0.38
BIA Sun	24.33 ± 4.37	-0.73 ± 2.30	-1.27 to -0.20	0.014
Durnin-Womersley	26.24 ± 2.93	-2.65 ± 2.48	-3.22 to -2.07	<0.0001

P values represent significance levels for repeated measures analysis (3 modalities x 4 equations) with Bonferroni post hoc correction.

observed interaction between body composition methods and modality ($P<0.05$).

Differences between modalities

Significant differences between Durnin & Womersley equation and the other models were found (table II). A significantly higher %BF was observed on Flamenco dancers than Classical and Spanish, however repeated measured analysis did not confirm any interaction between dance modalities and equation (table II). So, the differences between modalities were not dependent of the equation that was used.

Agreement analysis

The graphical analysis of Bland & Altman plots showed us that there were large intervals of confidence for all methods (figure 1). Regarding absolute bias the one sample T-test was significantly different from 0 value for Sun and Durnin Womersley models. The smallest mean difference was found between Yannakoulia and Segal equations, which was not statistically significant ($-0.35 \pm 2.32\%$, $P=0.38$). The greatest mean differences were presented with Sun and Durnin-Womersley equations ($-0.73 \pm 2.30\%$, $P<0.05$ and $-2.65 \pm 2.48\%$, $P<0.001$; respectively). (table II, figure 2). Also, a negative proportional bias were observed between Yannakoulia with Segal and Durnin-Womersley, which were confirmed using a ranked correlation coefficient of Kendall's *Tau* of $r=-0.33$ and $r=-0.49$, respectively (both $P<0.001$; table III).

Discussion

The main findings of this study were that for first time the body composition pattern of Flamenco dancers was described in international scientific literature. On second, we confirmed differences between the field methods to assess body composition in a sample of female dance students of different modalities. In accordance with other studies^{6, 16}, this study showed differences between bioelectrical impedance analysis and skinfolds method for body fat prediction in dancers.

Table III
Ranked correlations between BF% differences and means by pairs of equations

Equations	Kendall's <i>Tau</i>	<i>P</i>
BIA Yannakoulia & BIA Segal	0.49	<0.001
BIA Yannakoulia & BIA Sun	-0.09	0.21
BIA Yannakoulia & Durnin-Womersley	0.33	<0.001

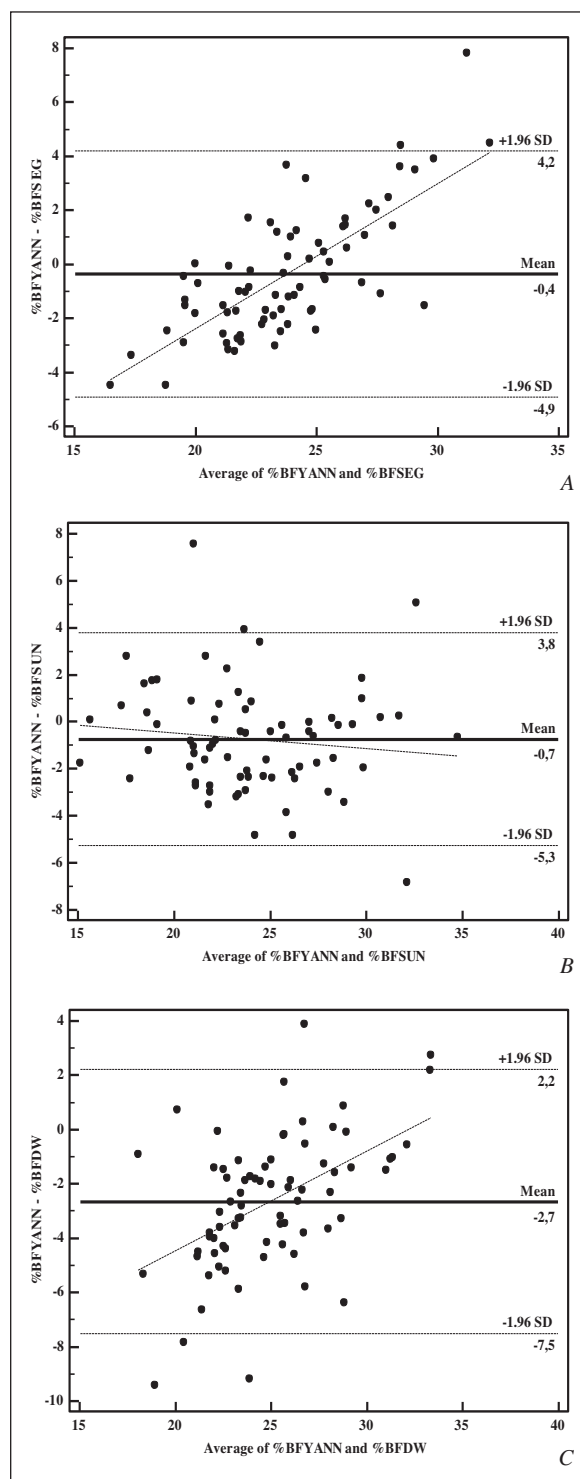


Fig. 2.—Bland & Altman plots. Agreement analysis between percent of body fat (%BF) determined by Yannakoulia and other equations (A=Segal, B=Sun, C= Durnin-Womersley). The solid line represents the mean between two techniques and the dashed lines correspond to 2 standard deviations. The middle horizontal line represents the biases (mean errors of %BF) and the upper and lower horizontal lines indicate the limits of agreement ($1.96 \times SD$ of the errors) (Bland-Altman analysis). The trend line (dashed line) represents the association between the differences of the methods and the mean of the methods (*P* values are showed in table III).

So we can confirm, that not all procedures can be used interchangeably to compare results between different samples. Although body composition is a proliferative research area there are not too much models to assess accurately among sport and physical activity modalities, such as dance. We used the Yannakoulia model, as the reference equation, because it is the only one that has been developed and validated with dancers, so it should fit better in our sample of young Caucasian female dancers in order to estimate accurately their body composition compartments. This equation was developed with anthropometric (skinfolds) BIA variables (resistance (Ω)) and was validated with DXA as a reference method²⁵. Our findings must reflect methodological limitations of instruments and mathematical models that are used to assess body composition, namely in dance performers.

Regarding the validity of the equations, all equations that used BIA estimated similar %BF, however the Durnin-Womersley equation overestimated significantly the adiposity. Our data are not in accordance with the Peterson's results who validated the equation against the four compartment model¹⁴, concluding that Durnin-Womersley equation underestimate -1.8% on average %BF in women. These results suggest that the true difference values estimated by Durnin-Womersley in dancers should be even higher than those from reference model validated by Yannakoulia²⁵. Whereas at least a 4-component model must be used as "gold standard" to measure and validate %BF assessments, the classical 2-component model (%BF = (Body mass - FFM) x 100) is used in this study as reference method using BIA as technique to estimate FFM and calculate %BF; moreover, Yannakoulia's model was validated with DXA as reference method. Although DXA have been widely validated as an accurate and reliable method to assess body composition^{3,8}, it cannot be used as the reference in methodological studies since is a two component-based method^{7,15}.

In spite of the 4-component model must be a more robust method to validate body composition methods than DXA. However, even it was validated with DXA, Yannakoulia equation is the only that has been developed for dancers (Yannakoulia, Keramopoulos, Tsakalacos & Matalas, 2000). Moreover while other equations have been validated from general population, the Yannakoulia equation should be fit better for dancers than the classical equations because it was developed with a specific sample of dancers.

The results of correlation analysis between %BF estimations using BIA or anthropometric techniques showed variable results. As expect, the poorest Pearson's coefficient was found between reference equation and anthropometric equation, which confirm that Durnin-Womersley equation do not fit well in our sample; moreover, these values were similar ($r=0.48$) with other studies^{6,16}. The coefficients between %BF estimated by BIA models were relatively strong ($r > 0.85$), but it must not confirm definitively a good va-

lidity, and an agreement analysis must be conducted in order to confirm an absence of systematic or proportional bias.

Although moderate-high significant correlations were observed between the methods, Bland-Altman plot analyses revealed bias. In the figure 2 we have shown the bias and limits of agreement (LOA) in each prediction models by plotting the difference between comparison equation and Yannakoulia values (y axis) against the mean values (x axis). Bland-Altman plots were used to assess the agreement of each prediction equation and Yannakoulia model. The 95% LOA (mean difference $\pm$ 2 SD) for %BF by Segal was approximately 4.2 to -4.9% (9.1%); Sun 3.8 to -5.3% (9.1%) and Durnin-Womersley 2.2 to -7.5 (9.7%), which noticed large error between methods. Also, Bland-Altman plots revealed different agreements between BIA equations, so a systematic bias was observed for Sun equation, which resulted in an underestimation of 0.73% on average (Figure 2B). Regarding proportional bias, Segal and Durnin-Womersley equations showed a significant and positive trend (0.49, $P<0.05$; 0.33, $P<0.0001$ respectively), which meant more %BF greater overestimation, also there were larger differences between equations in lower and upper extremes values (Figure 2A and 2C). Segal and Sun equations were developed and validated in large samples of general population^{18,21}, while these equations are recommended for the use in clinical and epidemiologic studies to describe levels of body composition in Spanish subjects¹, they must not fit well for specific populations as our dancers. The main reason that could explain these differences should be related with differences of FFM hydration²³, which is one of the cornerstone paradigms to estimate body composition using component-type II methods^{7,23,24}. Although, there are not studies where FFM hydration have been measured in dancers, classical studies have reported this concern when body composition is assessed in athletes, who must perform high levels of physical activity practice like dancers¹¹. Moreover, dancers herein were all females and young, which should be other factor that explain our results since have been reported that female athletes have higher density of FFM than male athletes¹⁷. All this previous knowledge, reinforce our initial hypothesis, that propose that only models validated in specific populations must predict accurately body composition, since our sample is a sample of dancers, who are not true athletes in fact, new models must be developed, and even though Yannakoulia model should be good approach for some type of dancers, our Flamenco dancers seems that have a particular pattern of body composition (table I).

In regard of specific characteristics of our dancers, as reported in classical studies, our results of anthropometric parameters as body mass and stature, mirrored the expected values from other studies with dancers^{9,22,25}, although body mass index in our sample was slightly higher, which must be a consequence of the

modalities analyzed in this study. The inclusion of Flamenco dancers should be the consequence since this modality has never been reported in the literature.

In our knowledge, there are not international studies that describe body composition in Flamenco dancers. Our data confirm empirical descriptions of body composition in Flamenco dancers, which characterized them with voluminous body shape and greater skinfold thicknesses than others such as Classical or Spanish dancers. Results showed differences between modalities that confirms our hypothesis, so Flamenco dancers have a higher %BF than Classical and Spanish, although only statistically significant with Spanish dancers. Dancers constitute a lean group of performers and their mean levels of fatness ranged widely from 13 to 22% of body mass^{4,6}. The present study was carried out on student dancers with great experience and training amount and %BF ranging 12.0 to 35.1%. This was almost certainly due to %BF from Flamenco dancers, who had 25% on average (minimum 17.6% and maximum 35.1%). %BF must be an important concern to perform high speed movements and some acrobatic skills that are a characteristic of dances as Spanish and Classical, however in Flamenco %BF should not be a difficulty to perform a high quality technique.

In conclusion, our findings support the view that there are body composition differences among performers of Spanish dance disciplines at least to the end of a dancer's extensive training and education period. Anecdotal evidence leads us to believe that this may well occur following some years of training on one discipline only, but the timing and extent of any differences have yet to be quantified. The body composition assessment of dancers showed differences in predicted values by the two used methods, yet again confirm, that the two methods are not interchangeable and that one only should be used for comparison purposes.

Practical Applications

Providing precise and accurate body composition estimates is of great importance. The comparisons provided in this work should aid in making a more informed decision, considering accuracy, when choosing among several equations for predicting %BF. We found that individual estimation of body composition was highly method-dependent and the BIA equations^{18, 21, 25} were not interchangeable with anthropometric method. Skinfolds measurement is considered useful method to estimate body fatness, at least the classical models used for general population must not be valid for dancers. So, we strongly suggest the use of Yannakoulia model and BIA when we want assess %BF in Flamenco, Classical or Spanish dancers. However, anthropometric measurements must be good method to control regional changes of

subcutaneous adiposity. Our results would be used as reference of high performance healthy dancers since these dancers have large professional experience and a high volume of daily practice, mainly for Flamenco and Spanish dancers.

Acknowledgements

We would like to thank the staff, and dance students of the High Dance School of Málaga City (Spain), for their help and participation in this study.

References

1. Alvero-Cruz JR, Diego-Acosta AM, Fernández-Pastor VJ, García Romero J. Métodos de evaluación de la composición corporal: Tendencias actuales II. *Archivos de Medicina del Deporte* 2005, 105: 45-50.
2. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, 1: 307-310.
3. Bridge P, Pocock NA, Nguyen T, Munns C, Cowell CT, Forwood N, Thompson MW. Validation of longitudinal DXA changes in body composition from pre- to mid-adolescence using MRI as reference. *J Clin Densitom* 2011, 14: 340-347.
4. Chmelar RD, Fitt SS, Shultz BB, Ruhling RO, Shepherd MF. Body composition and the comparison of measurement techniques indifferent levels and styles of dancers. *Dance Research Journal* 1988, 20: 37-41.
5. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, 32: 77-97.
6. Eliakim A, Ish-Shalom S, Giladi A, Falk B, Constantini N. Assessment of body composition in ballet dancers: correlation among anthropometric measurements, bio-electrical impedance analysis, and dual-energy X-ray absorptiometry. *Int J Sports Med* 2000, 21: 598-601.
7. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1977, 17: 527-558.
8. Kohrt WM. Preliminary evidence that DEXA provides an accurate assessment of body composition. *J Appl Physiol* 1998, 84: 372-377.
9. Koutedakis Y, Hukam H, Metsios G, Nevill A, Giakas G, Jamurtas A, Myszkewycz L. The effects of three months of aerobic and strength training on selected performance- and fitness-related parameters in modern dance students. *J Strength Cond Res* 2007, 21: 808-812.
10. León HB, Aréchiga J, Ramírez CM, Díaz MB. Study of body dimensions of elite professional dancers. *Apunts de Medicina del Deporte* 2009, 169: 3-9.
11. Lohman TG, Pollock ML, Slaughter MH, Brandon LJ, Boileau RA. Methodological factors and the prediction of body fat in female athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1984, 16: 92-96.
12. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986, 60: 1327-1332.
13. Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L. *International Standards for Anthropometric Assessment*. . Potchefstroom (South Africa). : International Society for Advancement in Kinanthropometry (ISAK). , 2006.
14. Peterson MJ, Czerwinski SA, Siervogel RM. Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 1186-1191.

15. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996, 271: E941-951.
16. Portao J, Bescos R, Irurtia A, Cacciatori E, Vallejo L. [Assessment of body fat in physically active young people: anthropometry vs bioimpedance]. *Nutr Hosp* 2009, 24: 529-534.
17. Quiterio AL, Silva AM, Minderico CS, Carnero EA, Fields DA, Sardinha LB. Total body water measurements in adolescent athletes: a comparison of six field methods with deuterium dilution. *J Strength Cond Res* 2009, 23: 1225-1237.
18. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988, 47: 7-14.
19. Siri WR. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. . In: *Techniques for measuring body composition*, edited by Brozek JaH, A. Washington D.C. : A. Nat. Acad. Sci., 1961, p. 223-244.
20. Soric M, M. M-D, Pedisic Z. Dietary intake and body composition of prepubescent female aesthetic athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2008, 18: 343-354.
21. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Hubbard VS. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multi-component model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 331-340.
22. Van Marken Lichtenbelt WD, Fogelholm M, Ottenheim R, Westerterp KR. Physical activity, body composition and bone density in ballet dancers. *Br J Nutr* 1995, 74: 439-451.
23. Wang Z, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 833-841.
24. Wang ZM, Heshka S, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. Systematic organization of body-composition methodology: an overview with emphasis on component-based methods. *Am J Clin Nutr* 1995, 61: 457-465.
25. Yannakoulia M, Keramopoulos A, Tsakalakos N, Matalas AL. Body composition in dancers: the bioelectrical impedance method. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32: 228-234.



Original / Deporte y ejercicio

Effects of a rhythmic and choreographic program in obese and overweight participants

Cristina Monleón¹, Ana Pablos¹, Filomena Carnide², Marta Martín¹ y Carlos Pablos¹

¹Department of Physical Activity and Sport, Catholic University of Valencia, Valencia, Spain. ²Universidade de Lisboa, Fac de Motricidade Humana, LBMF, CIPER, Lisbon, Portugal.

Abstract

Introduction: Currently there is a growing trend in the prevalence of overweight and obesity. This increased prevalence trend leads to an increase in the costs of health care.

Objective: The aim of the present study was to analyze the effects on physical fitness and bone mineral density through an intervention program of physical activity based on rhythmic and choreographic activities in an overweight and obese population.

Method: An 8-month physical activity based on rhythmic and choreographic activities was conducted in overweight and obese people. Thirty-four participants aged 50.43 ± 10.57 with a body mass index (BMI) 38.37 ± 4.82 took part in the physical activity program. This study assesses the effects of fitness, percentage of body fat and bone mineral density (BMD).

Results: After an 8-month physical activity intervention program based on rhythmic and choreographic activities, significant differences were found in: percentage of body fat ($p = 0.004$), aerobic capacity ($p = 0.023$), flexibility of the lower limbs (flexibility in the right leg $p = 0.029$ and left leg $p = 0.002$), balance ($p < 0.001$), strength in lower limbs ($p = 0.003$) and strength in upper limbs ($p < 0.001$). Besides that, significant differences were found in parameters related with BMD such as T-Score ($p = 0.025$) and Z-Score ($p = 0.012$), Bone Quality Index (BQI) ($p = 0.026$) and an increase in Broadband Ultrasound Attenuation (BUA) although not a statistically significant one ($p = 0.939$).

Conclusions: These findings suggest that a physical activity program based on rhythmic and choreographic activities can act as a preventive method of mobility and fragility, as well as preventing bone loss.

(Nutr Hosp. 2014;30:622-628)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7365

Key words: Obesity. Overweight. Exercise. Health.

Correspondence: Cristina Monleón García.
Department of Physical Activity and Sport.
Catholic University of Valencia.
Ramiro de Maeztu 12, 46900 Torrente (Valencia), Spain.
E-mail: cristina.monleon@ucv.es

Recibido: 19-II-2014.
1.ª Revisión: 6-V-2014.
Aceptado: 19-VI-2014.

EFFECTOS DE UN PROGRAMA RÍTMICO Y COREOGRÁFICO EN PARTICIPANTES OBESOS Y CON SOBREPESO

Resumen

Introducción: Actualmente hay una tendencia creciente en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad. Esta tendencia creciente en la prevalencia de la obesidad conduce a un aumento en los costos de la atención sanitaria.

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue analizar los efectos sobre la aptitud física y la densidad mineral ósea a través de un programa de intervención de actividad física basado en actividades rítmicas y coreográficas en una población con sobrepeso y obesidad.

Método: 8 meses de actividad física basada en actividades rítmicas y coreográficas fue llevado a cabo en personas con sobrepeso y obesidad. Treinta y cuatro participantes de 50.43 ± 10.57 años y con un índice de masa corporal (IMC) de 38.37 ± 4.82 participaron en el programa de actividad física. Este estudio evalúa los efectos sobre la aptitud física, el porcentaje de grasa corporal y la densidad mineral ósea (DMO).

Resultados: Después de un programa de intervención de actividad física de 8 meses basado en actividades rítmicas y coreográficas, se encontraron diferencias significativas en: el porcentaje de grasa corporal ($p = 0.004$), la capacidad aeróbica ($p = 0.023$), la flexibilidad de las extremidades inferiores (flexibilidad en la pierna derecha $p = 0.029$ y en la pierna izquierda $p = 0.002$), el equilibrio ($p < 0.001$), la fuerza en los miembros inferiores ($p = 0.003$) y la fuerza en los miembros superiores ($p < 0.001$). Además, se encontraron diferencias significativas en los parámetros relacionados con la DMO, tales como T-Score ($p = 0.025$) y Z-Score ($p = 0.012$), el Índice de Calidad de hueso (BQI) ($p = 0.026$) y el aumento de la Atenuación de Ultrasonido por Banda Ancha (BUA), aunque no fue estadísticamente significativa ($p = 0.939$).

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que un programa de actividad física basado en actividades rítmicas y coreográficas puede actuar como un método preventivo en la movilidad y fragilidad, así como en la prevención de la pérdida ósea.

(Nutr Hosp. 2014;30:622-628)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7365

Palabras clave: Obesidad. Sobrepeso. Ejercicio físico. Salud.

Abbreviations

ACSM: American College of Sports Medicine.

BMD: Bone Mineral Density.

BMI: Body Mass Index.

BQI: Bone Quality Index.

BUA: Broadband Ultrasound Attenuation.

CDPD: Cuestionario de Diversión de los sujetos con la Práctica Deportiva (Enjoyment of the Practice of Sports Questionnaire).

QUS: Quantitative Ultrasound measurement.

RPE: Borg Rating of Perceived Exertion.

SOS: speed of sound.

Introduction

Worldwide obesity is increasing and has been recognized as a priority public health issue¹. Obesity is linked with physical and psychological factors². In the same way, overweight and obesity affects joint wear and tear, decrease exercise capacity, increase rate of chronic diseases such as cardiovascular disease, diabetes and arthritis, resulting in physical disability³. Nevertheless, an important factor is that overweight and obesity, is mostly preventable⁴, and exercise is a primarily treatment for this¹. Thus, physical exercise is essential to minimize functional dependency and to promote improvements in body composition, bone mineral density (BMD), reduced pain and vascular resistance, increase aerobic capacity and improve the capacities of strength, flexibility, self-esteem, self-confidence and sense of depression⁵. In addition, in obese populations, regular physical activity, has known benefits and is one key factor for the treatment of obesity².

Obesity in middle-age and older individuals, acts as a predictor of mobility limitation³. In this sense, physical inactivity affects the ability of people to perform everyday activities and has been recognized as a factor contributing to the decline in physical and psychological functions⁶.

Thus, an intensification in the levels of physical activity were associated with increased bone mass with the inclusion of specific training programs acting as a way to improve bone-related variables⁷. Nevertheless, not all types and forms of exercise have an equal influence in bone mass⁷. According to Yung⁸, bone status is related with Body Mass Index (BMI), calcium intake, physical exercise, foot dimension, as well as, site specificity. Therefore, physical activity has a preventive value and is recommended as the first step for preventing osteoporosis, as well as, increasing muscle strength and reducing falls and fractures⁹.

The improvement of movement efficiency can be achieved by the prescription of aerobic exercise, resistance weight training, as well as intervention in gait, posture and balance¹⁰. Hence, one way to promote physical exercise, enhanced motivation and social interaction, is through dance programs¹¹. In fact, these

authors demonstrate that salsa dance can promote the work of balance and force production because of the difficulty of its movements in terms of changes of direction and the use of the toes to perform them¹¹. It also requires the performance of movement to the rhythm of music, with a positive impact in other abilities such as coordination, agility and rhythm coordination. Dance is recommended to maintain dexterity, muscle tone, and coordination¹². In this sense, aerobic dance exercises include various forms and movements coordinated to the rhythm of music, and with different intensities, thus affecting an effective cardio-respiratory training¹³. Furthermore, head and trunk movements, changes of direction and shifts of the center of gravity in different directions are characteristic of dance, and contribute to the maintenance of balance, coordination, and joint mobility¹⁴.

In addition, Garber et al.¹⁵ recommend the use of strategies for behavior change, such as supervision by experienced fitness professionals, smooth and enjoyable exercises to improve adherence¹⁶ and compliance with the prescription of exercise programs.

Thus, the aim of the present study was to analyze the effects on physical fitness and bone mineral density through an intervention program of physical activity based on rhythmic and choreographic activities in an overweight and obese population.

Methods

Participants

The obese and overweight participants were selected through non-probabilistic sampling from the obesity database of the Unit of Endocrinology and Nutrition Specialist Centre, Spain. For this study, 39 participants started the program, of whom 34 completed all the sessions [25 women (73.5%) and 9 men (26.5%)], aged 50.43 ± 10.57 and BMI 38.37 ± 4.82 , were enrolled in the 8-month intervention program. The participants who left the program were for working or health reasons. The general inclusion criteria was: having a BMI ≥ 25 Kg/m², being sedentary, being submitted to physical training and, after being informed of the purpose of the study, accepting to participate and signing the informed consent form. Participants did not know the type of activity proposed until the moment of giving informed consent. The study protocols and procedures were approved by the Ethics Committee of Catholic University of Valencia.

Exercise program

Participants were engaged in a rhythmic and choreographic activities program. The physical activity program was carried out three times a week for one hour/session over a period of eight months. Profes-

sionals in physical activity and dance supervised the program for two days a week and on the third day participants worked at home with elastic bands and an exercise folder with a music CD to combine physical and rhythmic activities together. In addition, participants had to follow a diet provided by a doctor of the Endocrinology and Nutrition Specialist Centre. Despite giving a diet to participants, feeding was not controlled throughout the program. The activities provided met the American College of Sports Medicine (ACSM) recommendation criteria including cardiorespiratory, flexibility, strength, endurance and neuromotor exercise¹⁵ with the use of dance and music at all times. These activities were a combination of different dances such as salsa, bachata, merengue, chachachá, and quaternaries rhythms. Apart from a combination of dances, different games involving dancing were used (for the dance phase). The training session included a 10 minute warm-up, 40 minutes of dance and rhythmic activities and finally 10 minutes to cool-down.

Through the Borg Rating of Perceived Exertion (RPE)¹⁷ was used to control for the moderate intensity level required in all the sessions.

Materials and testing procedures

For this study, were selected 9 tests and the parameters were measured at the baseline and at the end of the program. And at the end of the 8-month intervention, was measured the enjoyment with physical activity based on rhythmic and choreographic activities. Each examiner received a manual of functional fitness test instructions and was trained to assess according to the author's method.

So, a Sit-and-Reach test was used to assess lower back and hamstring flexibility in both legs and a 6-min Walk test from Senior Fitness Battery was used to assess aerobic capacity¹⁸, with the findings obtained by Beriault et al.¹⁹ as a fitness indicator for obese subjects.

The Tandem Walk Backward test was used to assess the dynamic balance of participants²⁰. For the purposes of this study, three items were considered: the time of a successful performance, the number of times participants came out the line and the number of times that participants did not touch the heel of the foot with the tiptoe. To evaluate the test, the following equation was created to penalize mistakes:

$$SB = T + [(NOL \times 2) + NTHT]$$

Where SB is score balance; T is time; NOL is number of outputs of line; NTHT is number of times the heel didn't touch the toe.

The objective of the Flexibility Scapular Waist test is to evaluate the flexibility of the shoulder joint. They were asked to go back without bending the arms, and to try to keep the distance between their hands as minimum as possible.

An isoinertial dynamometer T-Force dynamic measurement system V. 2.35 (Ergotech, Murcia, Spain) was used to assess the strength of the lower limbs and upper limbs. The real effort can be measured by the actual speed taken in each repetition²¹. To assess the strength of the lower limbs, the movement began with a bar of 3 kg behind the neck in an upright position with the knees slightly bent. The participant had to make a leg flexion at maximum power. To assess the upper limbs strength, participants began by standing with the knees slightly bent and the elbows close to the body. They had to take a 3 kg rod in parallel to the ground and had to curl up in full speed to complete the bending movement of the arm.

Body weight and composition were also measured for the BMI and calculated with bioelectrical impedance analysis measurements (Tanita BC 418 MA Segmental; Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Height was measured with SECA 220 stadiometer model. Obesity is defined as a BMI ≥ 30 kg/m² or greater, and the prevalence of overweight as BMI ≥ 25 kg/m²^{1,2}. Bioelectrical impedance was also used to estimate the percentage of fat mass because²² have demonstrated the system validity of Tanita BC 418 MA Segmental.

There are different methods to measure bone mineral density²³. One method to evaluate the status of bone is the Quantitative Ultrasound measurement (QUS)²⁴. QUS is a method for osteoporosis screening which is portable, inexpensive, fast and with less radiation with respect to DXA²⁵ and predict the risk of fractures due to osteoporosis²³. So, a SONOST-3000 densitometer model (OsteoSys Co., Ltd, Seoul, Korea) was used to assess bone mineral density of the calcaneus by ultrasound. Sites which are exposed to weight load are those where one can appreciate the effect of weight load in physical activity²⁶. Thereby, the main stresses applied on the calcaneus are produced by the ground reaction forces⁸ and therefore calcaneus seems appropriate to evaluate the effect of high-impact physical activity²⁴. This densitometer calculated the calcaneal BMD (in g/cm²) and measured different bone properties combining the BUA (Broadband Ultrasound Attenuation) in dB/MHz (it is related to bone structure and trabecular connectivity), speed of sound (SOS) in m/s (it is related to bone density and its elasticity)²³ and BQI (Bone Quality Index).

After 8-months of physical activity intervention all participants completed the Enjoyment of the Practice of Sports Questionnaire (Cuestionario de Diversión de los sujetos con la Práctica Deportiva, CDPD) from Duda & Nicholls, adapted to Spanish by Cervelló, Escartí, & Balagué²⁷. This questionnaire measured the subjects' enjoyment of the practice of sport and consists of 8 items grouped into 1 factor called "Enjoyment". Responses were recorded on a Likert scale ranging from 1 to 5, where 1 meant "Not identified" and 5 "Strongly identified".

This questionnaire has been used in several studies and it has demonstrated internal consistency and validity²⁸.

Statistical analysis

The values in the study were obtained using the paired Student's *t*-test, with a 95% confidence interval ($p < 0.05$) and with the Wilcoxon test, when the normality distribution was not verified through the Saphiro-Wilk tests. All data was presented as means standard deviations.

Afterwards, a descriptive analysis of the different items was conducted to determine the degree of satisfaction with the program. Furthermore, to verify its validity and reliability in the context of a physical activity intervention in a sample of obese people, was examined the psychometric characteristics thereof and was performed a factorial analysis of the main components in order to determine its structure. Items 3, 5 and 8 were analyzed inversely.

The SPSS version 20 (IBM, Somers, NY, USA) software package was used.

Results

The data concerning the physical condition and BMD variables of the full sample are detailed in Table I.

A significant decrease in percentage of fat mass was obtained after the exercise program ($p = 0.004$).

In the same way, significant differences were found between baseline and post-intervention in the aerobic capacity ($p = 0.023$) with an increasing distance of about 50 meters. Similarly, significant improvement was noted in the flexibility of the lower limbs: the flexibility of the right leg had a significance of $p = 0.029$ and the flexibility of the left leg $p = 0.002$.

Conversely, no improvements were obtained in the flexibility of the upper limbs ($p = 0.338$), possibly because of the difficulty the obese population has when lifting the arms and the sense of fatigue generated by that movement.

Balance was improved after the exercise program ($p < 0.001$) taking into account the time, the number of times participants comes off the line and the number of times that they did not touch the heel of the foot with the tip of the other foot.

Regarding the data concerning strength (mean velocity) in lower and upper limbs, it show great significance ($p = 0.003$ and $p < 0.001$ respectively) between the baseline and after the intervention (at 8 months).

Significant differences were obtained after analyzing the baseline and post intervention in T-Score and Z-Score ($p = 0.025$ and $p = 0.012$ respectively). Similarly, significant differences were found in the BQI ($p = 0.026$) and an increase in BUA was obtained, although not a statistically significant finding ($p = 0.939$) between baseline and after the intervention (102.4 and 103.48 dB/MHz respectively).

A reliability analysis of the scale CDPD was conducted taking a single major factor which we called "Enjoyment" and which comprised 7 items (item 3 was removed for not having a minimum weight of 0.35). The factor explained 49.377% of the variance.

In this research, the values reflect that the item with more weight is 7 "I usually enjoy taking part in the program's activities" ("Normalmente me da placer hacer las actividades del programa") with a value of 0.912, while item 5 "I get bored easily" ("Normalmente me aburro") is the smallest reproducible value (0.457) (Table II). Cronbach's alpha for all items was 0.806.

Table I
Paired Student's t-test for physical and BMD

Variables	N	mean $\pm$ SD PRE	mean $\pm$ SD POST	t (p-value)
Percentage of body fat	34	43,65 $\pm$ 5,78	42,38 $\pm$ 6,39	3,097**
Aerobic capacity (m)	32	565,94 $\pm$ 158,19	614,38 $\pm$ 129,48	-2,39*
Right leg flexibility (cm)	34	-2,76 $\pm$ 11,43	0,13 $\pm$ 10,22	-2,28*
Left leg flexibility (cm)	34	-2,6 $\pm$ 10,76	0,84 $\pm$ 10,09	-3,334**
Upper limb flexibility (cm)	29	102,34 $\pm$ 18,77	100,17 $\pm$ 12,56	,976
Score Balance	34	37,05 $\pm$ 18,36	26,05 $\pm$ 11,35	-4,74***
Mean Velocity lower limb (m/s)	32	0,59 $\pm$ 0,19	0,71 $\pm$ 0,20	-2,936**
Mean Velocity upper limb (m/s)	31	1,09 $\pm$ 0,25	1,37 $\pm$ 0,39	-4,369***
BUA (dB/MHz)	34	102,40 $\pm$ 15,87	103,48 $\pm$ 16,76	-0,077
BQI	34	90,41 $\pm$ 13,91	93,61 $\pm$ 15,97	-2,338*
T-Score	34	-0,79 $\pm$ 0,75	-0,61 $\pm$ 0,86	-2,35*
Z-Score	34	-0,41 $\pm$ 0,87	-0,20 $\pm$ 0,99	-2,65*

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

Table II <i>Descriptive statistics and components matrix</i>			
	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>Components</i>
1- I usually have fun doing things	4,58	0,604	0,638
2- I use to find interesting the exercises of the program	4,53	0,654	0,804
4- I am usually able to concentrate on the things I am doing	4,19	0,920	0,510
5- I get bored easily	4,47	1,108	0,457
6- Usually it feels like time passes very quickly	4,28	0,974	0,841
7- I usually enjoy taking part in the program's activities	4,44	1,054	0,912
8- Usually I wish the class finishes sooner	4,47	0,878	0,628
N valid	34		

As we can see in Table II, the participants were very happy with the program which is reflected in the means of each item in the questionnaire. All the items are above 4 out of 5 with question 1 ("I usually have fun doing things", in Spanish "Me suelo divertir haciendo cosas") having the best score (4.58).

Discussion

This study analyzed the effect of an 8-month physical activity program based on rhythmic and choreographic activities in an obese and overweight population. The results obtained demonstrate benefits fundamentally in the lower limbs. This data is highly relevant because locomotion is one of the most important and frequent demands of daily living and with excess weight exerting an excessive force to the joints it would alter body movement and lead to musculoskeletal disorders in the obese population^{29,30}.

The results found by Houston et al.³, suggest the prevention of overweight and obesity in middle age to prevent mobility limitation. Thus, an exercise program with the features that has been implemented in the present study could prevent this functional limitation and mobility. It is noteworthy that participants performed a session unsupervised at home and yet it there has been an improvement in the functionality and mobility of these people with overweight and obesity.

Thus, a consequence of the aging is the deterioration of the balance capacity¹⁴. For this reason, prevention of falls becomes important, as well as identifying of older people at risk of falling⁶. Talbot, Musiol, Witham, & Metter³¹ found that the frequency of falls occurred in

all age groups and that woman were more falls than men, regardless of age.

Hence, balance is an important ability to remain independence in older people¹⁶. In accordance with Federici et al.¹⁴, who used Caribbean dance intervention along 3-months, practice during middle age helps improve balance and is important for prevention of falls in the elderly. In this sense, improving the balance after exercise intervention based on rhythmic and choreographic activities, suggest that it may be considered as a useful tool in reducing the risk of falls for middle-aged adults and senior. Hence, prevention work with middle-aged adults has vital importance³¹.

Having an efficient musculature in the lower limbs is a key factor for both basic mobility to the variety in job tasks²⁹. Thereby, the motor function can be affected by muscular strength and power inadequate of the lower limbs. In this sense, Hills et al.¹⁰ suggest that in obese individuals the loads on joints are greater than normal-weight individuals and the obese have greater difficulty changes in walking speed. Thus, as suggested by different authors mean velocity attained can be used as a good estimate of the relative load of a certain weight²¹.

Studies such as the Hulens, Vansant, Claessens, Lysens, & Muls³² show differences in the ability to walk between obese and lean people, being more difficult or hampered to the obese people. It also suggests that lean people have a higher speed when compared to obese people walking. These authors discussed that these data seem obvious, because obese people should be move with greater body mass than lean people. So, the results obtained of the strength show great improvement in the speed of execution both of lower and upper limbs, improvements that have a major impact on the health and musculoskeletal pain.

Furthermore, the results obtained in the aerobic capacity test also show significant improvement, increasing the distance walked after participating in an intervention program of physical activity during 8 months. These data suggest that there has been an improvement in functional mobility.

Regarding improvement in percentage of body fat in this study found a significant differences between baseline and after intervention ($p = 0.004$). The exercise training, as Miller et al.³³ noted, promote fat mass loss by helping to preserve lean mass. This systematic review emphasize that a smaller reduction in lean mass and a higher fat mass loss exists when physical exercise and energetic restriction are combined. Furthermore, according to Nakamura, Tanaka, Yabushita, Sakai, & Shigematsu³⁴ the participation in exercise for long periods of time may to improve body composition and overall functional fitness. In this way, they found benefits in the exercise group performed 3 days/week for 90 minutes during three months, compared to the other two groups who practiced less frequently. Donnelly et al.³⁵, suggests that the physical activity levels between 225 and 420 min·week⁻¹ provide greater weight loss (5 to 7.5 kg) compared to moderate lev-

els of physical activity ($> 150 \text{ min} \cdot \text{week}^{-1}$, weight loss of 2-3 kg) or low levels $< 150 \text{ min} \cdot \text{week}^{-1}$ (minimum weight loss). Consequently, the ACSM recommends a dose of 250-300 min/week of moderate physical activity for overweight or obese³⁵. Hergenroeder et al.¹ found that the mobility of older adults was associated with BMI, such that a higher BMI was greater impairment of mobility, even with less obese individual. This could suggest that improving in percentage of body fat has importance in functional fitness.

Seco et al.³⁶ performed a simple physical activity program 9-month with a period of three months of detraining in 227 adults divided into 2 groups; 65-74 year and > 74 years. Their results showed improvements in balance, flexibility and muscle strength after the training period. After the detraining period, it was observed that balance and flexibility tended to get lost and the strength to continue. In the same direction, was obtained improved lower body flexibility. This would improve, as the authors suggest, may prevent the musculoskeletal resulting from falls. These results obtained both in this study as in the study of these authors in terms of lower body flexibility are highly relevant, since the maintenance of flexibility prevents lower back pain and the risk of falls³⁶. These could mean that the onset of exercise habits at the beginning of the aging or before and keep it off long term. The results obtained indicate the importance of healthy eating habits and physical activity.

As suggested Ejaz et al.²⁵ weight can have a preventive or positive effect on BMD but increases the risk of heart diseases among others. In this way, the obese and overweight group, in baseline was in a T-score of -0.79 (normal) and after 8-months of physical activity intervention decreased to -0.61 (also normal). The improvements achieved at the level of bone mineral density, could be due to the calcaneus is a specific weight-bearing which it is exposed to mechanical load²⁴.

Studies such as the Yanagimoto, Oshida, & Sato³⁷, shows the impact of walking activity on bone quality. Therefore, these authors suggested BUA parameter relating to the number of steps performed, and hence, a higher level of activity of walking will be obtained a greater benefit in bone quality. In this sense, intervention programs with rhythmic and choreographic activities might favor and hence prevent the loss of bone mass due to continuous mechanical stress offered. However, studies with other devices that analyze other specific body areas are needed to generalize this data to overall body level.

In summary, the significant results found in the present study, bet for the prevention and maintenance of functional abilities to overweight and obese people. Functional mobility should be a priority in this type of obese population. Moreover, physical activity programs based on rhythmic and choreographic activities as presented here show a great acceptance by this obese population, as it was proved in the questionnaire of enjoyment through a high score. The low participation

of men cannot be attributable to the type of proposed program because the participants did not know the nature of the activities to be performed until the moment of the first briefing. However, there are some limitations in the study. On the one hand, it was difficult to control participants to undertake the third session unsupervised with elastic bands and on the other hand, it was difficult to control participants determined to take out the diet that was previously agreed. More studies in this direction with more control on the diet and all the sessions supervised as well as a higher number of participants are required to find most important changes in physical performance.

Conclusions

the purpose of this study was demonstrating the importance of a rhythmic and choreographic program in overweight and obese persons. This program reached not only an improvement in their physical capacity but also in their adherence and enjoyment to the program. The results show the importance of preventive work to maintain the functionality and mobility in overweight or obese people with this sort of program. So, eight months of moderate physical activity program was sufficient to decrease the percentage in fat mass and gain in functionality and mobility, which are determinant for daily tasks.

In conclusion, a physical activity program based on rhythmic and choreographic activities must be approached from a behavioral preventive perspective, that is, a combination of physical activity and a thorough survey of diet and eating behavior. This kind of physical activity programs can contribute to reducing health care costs and contribute positively to reduce obesity and osteoporosis.

References

1. Hergenroeder AL, Wert DM, Hile ES, Studenski SA, Brach JS. Association of body mass index with self-report and performance-based measures of balance and mobility. *Phys Ther* 2011;91(8):1223-34.
2. Gurlan MJ, Trouilloud DO, Sarrazin PG. Interventions promoting physical activity among obese populations: a meta-analysis considering global effect, long-term maintenance, physical activity indicators and dose characteristics. *Obes Rev* 2011;12(7):633-45.
3. Houston DK, Ding J, Nicklas BJ, Harris TB, Lee JS, Nevitt MC, et al. Overweight and Obesity Over the Adult Life Course and Incident Mobility Limitation in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2009;169(8):927-36.
4. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Fact sheet N°311. 2013 [cited 2013 Jul 16]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. De Souza Santos CA, Dantas EEM, Moreira MHR. Correlation of physical aptitude; functional capacity, corporal balance and quality of life (QoL) among elderly women submitted to a post-menopausal physical activities program. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53(3):344-9.

6. Moniz-Pereira V, Carnide F, Machado M, André H, Veloso AP. Falls in Portuguese older people: procedures and preliminary results of the study Biomechanics of Locomotion in the Elderly. *Acta Reumatol Port* 2012;37:324–32.
7. Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, Casajus JA. Effects of Training on Bone Mass in Older Adults. *Sports Med* 2012;42(4):301–25.
8. Yung PS. Effects of weight bearing and non-weight bearing exercises on bone properties using calcaneal quantitative ultrasound. *Br J Sports Med* 2005;39(8):547–51.
9. Kai MC, Anderson M, Lau E. Exercise interventions: defusing the world's osteoporosis time bomb. *Bull World Health Organ* 2003;81(11):827–30.
10. Hills AP, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR. The biomechanics of adiposity—structural and functional limitations of obesity and implications for movement. *Obes Rev* 2002;3(1):35–43.
11. Granacher U, Muehlbauer T, Bridenbaugh SA, Wolf M, Roth R, Gschwind Y, et al. Effects of a salsa dance training on balance and strength performance in older adults. *Gerontology* 2012;58(4):305–12.
12. Sofianidis G, Hatzitaki V, Douka S, Grouios G. Effect of a 10-week traditional dance program on static and dynamic balance control in elderly adults. *J Aging Phys Act* 2009;17:167–80.
13. Blessing DL, Wilson GD, Puckett JR, Ford HT. The physiologic effects of eight weeks of aerobic dance with and without hand-held weights. *Am J Sports Med* 1987;15(5):508–10.
14. Federici A, Bellagamba S, Rocchi MB. Does dance-based training improve balance in adult and young old subjects? A pilot randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2005;17(5):385–9.
15. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(7):1334–59.
16. Eyigor S, Karapolat H, Durmaz B, Ibisoglu U, Cakir S. A randomized controlled trial of Turkish folklore dance on the physical performance, balance, depression and quality of life in older women. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48(1):84–8.
17. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
18. Rikli RE, Jones JC. Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults. *J Aging Phys Act* 1999;7:129–61.
19. Beriault K, Carpentier AC, Gagnon C, Ménard J, Baillargeon J-P, Ardilouze J-L, et al. Reproducibility of the 6-minute Walk Test in Obese Adults. *Int J Sports Med* 2009;30(10):725–7.
20. Rinne MB, Pasanen ME, Miilunpalo SI, Oja P. Test-retest reproducibility and inter-rater reliability of a motor skill test battery for adults. *Int J Sports Med* 2001;22:192–200.
21. González-Badillo JJ, Marques M, Sánchez-Medina L. The Importance of Movement Velocity as a Measure to Control Resistance Training Intensity. *J Hum Kinet* 2011;29A(Special Issue):15–9.
22. Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge M-P, Heymsfield S. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1479–84.
23. Flöter M, Bittar CK, Amin JL, Ramos AC. Review of comparative studies between bone densitometry and quantitative ultrasound of the calcaneus in osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2011;36:327–35.
24. Oral A, Tarakçi D, Disçi R. Calcaneal quantitative ultrasound measurements in young male and female professional dancers. *J Strength Cond Res* 2006;20(3):572–8.
25. Ejaz S, Mahmood A, Qureshi MA, Ali M. Prevalence Of Osteoporosis And Osteopenia Among Pakistani Pre And Post Menopausal Women. *JDMS* 2012;2(6):12–7.
26. Nordström A, Tervo T, Höglström M. The Effect of Physical Activity on Bone Accrual, Osteoporosis and Fracture Prevention. *Open Bone J* 2011;3(1):11–21.
27. Cervelló E, Escartí A, Balagué G. Relaciones entre la orientación de meta disposicional y la satisfacción con los resultados deportivos, las creencias sobre las causas de éxito en deporte y la diversión con la práctica deportiva. *Rev Psicol Deporte* 1999;8(1):7–19.
28. Carratalá E, Guzmán JF, Carratalá V, García A. La diversión en la práctica deportiva en función del modelo jerárquico de la motivación: un estudio con deportistas de especialización deportiva. *Mot Eur J Hum Mov* 2006;15:148–55.
29. Capodaglio P, Castelnuevo G, Brunani A, Vismara L, Villa V, Capodaglio EM. Functional limitations and occupational issues in obesity: a review. *Int J Occup Saf Ergon* 2010;16(4):507–23.
30. Ranavolo A, Donini LM, Mari S, Serrao M, Silveti A, Iavicoli S, et al. Lower-Limb joint coordination pattern in obese subjects. *BioMed Res Int* 2013;1–9.
31. Talbot LA, Musiol RJ, Witham EK, Metter JE. Falls in young, middle-aged and older community dwelling adults: perceived cause environmental factors and injury. *BioMed Public Health* 2005;5(86):1–9.
32. Hulens M, Vansant G, Claessens AL, Lysens R, Muls E. Predictors of 6-minute walk test results in lean, obese and morbidly obese women. *Scand J Med Sci Sports* 2003;13(2):98–105.
33. Miller CT, Fraser SF, Levinger I, Straznicky NE, Dixon JB, Reynolds J, et al. The Effects of Exercise Training in Addition to Energy Restriction on Functional Capacities and Body Composition in Obese Adults during Weight Loss: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2013;8(11):e81692.
34. Nakamura Y, Tanaka K, Yabushita N, Sakai T, Shigematsu R. Effects of exercise frequency on functional fitness in older adult women. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:163–73.
35. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(2):459–71.
36. Seco J, Abecia LC, Echevarría E, Barbero I, Torres-Unda J, Rodríguez V, et al. A long-term physical activity training program increases strength and flexibility, and improves balance in older adults. *Rehabil Nurs* 2013;38(1):37–47.
37. Yanagimoto Y, Oshida Y, Sato Y. Effects of walking on bone quality as determined by ultrasound in the elderly. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10(2):103–8.



Original / *Valoración nutricional*

Nutritional status and its impact on time and relocation in postoperative complications of abdominal patients undergoing surgery

Francisca Leide da Silva Nunes¹, Patrícia Calado Ferreira Pinheiro Gadelha², Milena Damasceno de Souza Costa³, Ana Carolina Ribeiro de Amorim¹ and Maria da Guia Bezerra da Silva⁴

¹Resident in Clinical Nutrition at Residency Program of the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

²Master in Experimental Bases of Nutrition, Federal University of Pernambuco - UFPE and Nutritionist IMIP. ³Master student in Applied Molecular and Cell Biology at the Institute of Biological Sciences, University of Pernambuco - UPE and Nutritionist IMIP. ⁴Master in Maternal and Child health and Nutritionist IMIP, Brazil.

Abstract

Introduction: The nutritional state is the independent factor that most influences the post-operational results in elective surgeries.

Objective: to evaluate the influence of the nutritional state on the hospitalization period and on the post-operative complications of patients submitted to abdominal surgery.

Methods: prospective study with 99 surgical patients over 18 years of age, submitted to abdominal surgeries in the period from April to October of 2013, in the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). All patients were submitted to anthropometric nutritional evaluations through the body mass Index (BMI), arm circumference (AC) and triceps skinfold thickness (TEST). The biochemical evaluation was carried out from the leukogram and serum albumin results. The identification of candidate patients to nutritional therapy (NT) was carried out through the nutritional risk (NR) evaluation by using the BMI, loss of weight and hypoalbuminemia. The information about post-operational complications, hospitalization period and clinical diagnosis was collected from the medical records. Program SPSS version 13.0 and significance level of 5% were used for the statistical analysis.

Results: The malnutrition diagnosed by the AC showed significant positive association with the presence of post-operative complications ($p=0.02$) and with hospitalization period ($p=0.02$). The presence of NR was greater when evaluated by hypoalbuminemia (28.9%), however, only 4% of the sample carried out the NT in the pre-operational period. The hospitalization period was greater for patients with malignant neoplasia ($p<0.01$).

Conclusion: The malnutrition diagnosis of patients submitted to abdominal surgeries is associated to greater risk of post-operational complications and longer hospitalization permanence.

(Nutr Hosp. 2014;30:629-635)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7628

Key words: *Nutritional status. Nutritional assessment. Surgery. Complications.*

Correspondence: Francisca Leide da Silva Nunes.
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira.
Street of Coelho, 300. Boa Vista, Recife, PE, Brazil. CEP 50070-550.
E-mail: leide.nutri@hotmail.com

Recibido: 26-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

ESTADO NUTRICIONAL Y SU IMPACTO EN EL TIEMPO DE LA REUBICACIÓN Y EN LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL

Resumen

Introducción: El estado nutricional es el factor independiente que más influye en los resultados post-operacionales en las cirugías electivas.

Objetivo: evaluar la influencia del estado nutricional en el periodo de hospitalización y en las complicaciones post-operatorias de los pacientes sometidos a cirugía abdominal.

Métodos: Estudio prospectivo de 99 pacientes quirúrgicos mayores de 18 años de edad, sometidos a cirugía abdominal en el período de abril a octubre de 2013, en el Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Todos los pacientes fueron sometidos a evaluaciones nutricionales antropométricas a través del índice de masa corporal (IMC), la circunferencia del brazo (CB) y el espesor del pliegue cutáneo tricipital (PCT). La evaluación bioquímica se llevó a cabo a partir de los resultados leucograma y albúmina sérica. La identificación de los pacientes candidatos a la terapia nutricional (TN) se llevó a cabo a través de la evaluación del riesgo nutricional (RN) utilizando el IMC, la pérdida de peso y la hypoalbuminemia. La información sobre las complicaciones postoperatorias, tiempo de hospitalización y diagnóstico clínico se recogió de los registros médicos. Programa SPSS versión 13.0 y nivel de significancia de 5 % se utilizaron para el análisis estadístico.

Resultados: La malnutrición diagnosticada por el CB mostraron asociación positiva significativa con la presencia de complicaciones postoperatorias ($p = 0,02$) y con el período de hospitalización ($p = 0,02$). La presencia de RN fue mayor cuando se evaluó por la hypoalbuminemia (28,9 %), sin embargo, sólo el 4 % de la muestra llevó a cabo el TN en el período pre-operacional. El período de hospitalización fue mayor para los pacientes con neoplasia maligna ($p < 0,01$).

Conclusión: El diagnóstico desnutrición de los pacientes sometidos a cirugía abdominal se asocia a un mayor riesgo de complicaciones post-operativas y más tiempo de permanencia de hospitalización.

(Nutr Hosp. 2014;30:629-635)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7628

Palabras clave: *Estado Nutricional. Evaluación nutricional. Cirugía. Complicaciones.*

Introduction

The nutritional state is most likely one of the independent factors which most influences the post-operative results of elective surgeries. In patients who are malnourished or in risk of malnutrition, the organic response to surgical trauma has greater repercussions and negatively influences the results¹.

Various methods for nutritional evaluation (NE) have been proposed, using clinical, biochemical and anthropometric evaluation tests, as well as corporal composition exams. In general, the anthropometric methods are practical, simple, non-invasive and without additional costs and, when associated to other objective parameters (laboratorial, for example), they improve precision and the accuracy of the diagnosis of the nutritional disorder².

It is important to establish nutritional monitoring routines³ to identify early the individuals who are at risk of malnutrition or malnourished, so that they can initiate pre-operative nutritional therapy (NT)⁴. A meta-analysis involving 17 random studies and 2,305 patients demonstrated that pre-operative supplementation for five to seven days reduced morbidity, including anastomotic fistula, and the post-operative hospitalization period⁵.

Therefore, it is believed that malnutrition could lead the patient to harmful effects⁶, and it is also suggested that obesity can represent a risk factor for surgical patients, in virtue of the greater difficulty for surgical resection which would be predictive of a complicated post-operative course⁷.

Objective

To evaluate the influence of the state of nutrition on hospitalization permanence and on the post-operative complications of patients submitted to abdominal surgeries.

Material and methods

Subjects and clinical characterization

This is a prospective study carried out on 99 patients over 18 years of age, submitted to elective abdominal surgery, from April to October of 2013, in IMIP, Recife/PE – Brazil. The study excluded patients whose nutritional evaluation could not be carried out in the pre-operative period or who presented factors which masked and/or negatively influenced the anthropometric values (edema, gestation, neurological diseases, treatment with radio and/or neoadjuvant chemotherapy).

The data collection was carried out through a direct approach form (to the patient and/or companion) and active search of medical prescription, nutritional

prescription and the patient's record, to collect demographic, anthropometric and clinical data.

The analyzed post-operative complications presented in up to 30 days after the surgical procedure, were: infection of the surgical site, anastomotic dehiscence, abdominal abscess and/or respiratory complications. The post-operative hospitalization period (in days) was calculated by the difference between the date of the surgery and the date of hospital discharge.

Anthropometric evaluation

The anthropometric measurements collected were: weight, stature, body mass index (BMI), triceps skinfold thickness (TEST) and arm circumference (AC). The procedures described by Lohman et al⁸ were used to standardize measurements, performed in duplicate, using the arithmetic average of the values. To preserve the consistency of the data, the study omitted the measurements that presented differences greater than 100g for weight and 0.5 cm for height. The anthropometric evaluation was carried out at the moment of hospital admission or within 72hs of hospitalization, exclusively in the pre-operative period.

The current weight was measured using a vertical digital scale (Welmy®, model W300) with attached stadiometer, having capacity for 300 kg and precision of 50g, and located on a flat location. The normal weight corresponds to the value in Kg, referred to by the patient, before loss of weight (intentional or not) and that was maintained for a long period of time. The percentage of weight loss was obtained by the equation [(normal weight – current weight)/normal weight x 100], quantified in relation to the time and classified according to Blackburn & Bistrian⁹.

For the height, the patient was placed at an orthogonal position, erect and with their backs to the equipment, and the mobile part of the stadiometer was positioned against the head with sufficient pressure to compress the hair.

The BMI was calculated through the ratio of weight to height squared and its classification followed the criteria of the World Health Organization¹⁰ for adult individuals, or Lipschitz¹¹ for the elderly. For statistical purposes, the patients were regrouped in three groups: the malnourished, the eutrophic and those with excess weight. The candidates to surgery for obesity who possessed BMI ≥ 30.0 kg/m² were classified according to the American Association of Bariatric Surgery¹².

The TEST was measured by adipometer, brand Lange Skinfold Calipe, and the AC using inextensible metric tape of the same brand. The TEST was not collected from patients with BMI ≥ 30.0 kg/m² because of the technical difficulties involved in obtaining it. The result obtained from both corporal composition parameters (TEST and AC) was compared to the reference values suggested by Frisancho¹³ and its adequation was determined through the equation [(obtained

value x 100) / percentile value 50] and classified according to Blackburn & Bistrian⁹.

Biochemical evaluation

For the evaluation of immunological competence the total lymphocyte count (TLC) was used, calculated from the leucogram through the formula $[(\% \text{ lymphocytes} \times \text{leukocytes})/100]$ and classified according to Blackburn & Thornton¹⁴. The biochemical dosages were solicited as pre-operative routine and followed the standard procedures of the hospital, where a skilled professional collected nearly 5 ml of blood by venipuncture from each patient in Vacutainer tubes, after fasting for 12 to 14 hours. The bottles were placed in Styrofoam boxes with ice packs, sealed and transported for sample processing. The material was analyzed in a clinical analysis laboratory using the Automation method.

Nutritional Risk

Patients considered as having nutritional risk (NR) and, therefore, candidates for NT were those who presented severe weight loss, BMI < 18.5Kg/m² or serum albumin < 3mg/dL (without evidence of hepatic or renal dysfunction)¹. The NT was classified in relation to the route of administration (oral, enteral, parenteral or mixed) and the duration period (days). When the patient used the nutritional support exclusively (enteral or parenteral), the intention was to reach 100% of his/her necessities, with the objective of offering a normocaloric and hyperproteic diet. However, if the NT was used as supplement, only 30% of the patient's nutritional needs were offered.

Statistical analyses

The data was analyzed by *software* SPSS version 13.0 for Windows and Excel 2007. All tests were applied with 95% confidence (CI95%). The quantitative variables were tested with respect to distribution normality using the Kolmogorov-Smirnov test. To verify the existence of association the chi-square test and Fisher's Exact test were used for the categorical variables. For comparison between two groups the Mann-Whitney test was used and for comparison among more than two groups the Kruskal Walls test was used, both for non-normal variables. The coefficient of Spearman (non-normal variable) was used for the correlation tests.

The results are presented in table form with respective absolute and relative frequencies. The numerical variables are represented through measurements of central tendency and of dispersion. The significance level 5% ($p < 0.05$) was used to reject the null hypothesis.

Ethical aspects

This research project was evaluated and approved by the Ethical Committee of Research on Human Beings of IMIP, under N° 3402/13, according to resolution N° 196/96 of the National Health Council. The patients who accepted to participate in the study were previously informed of the objectives of the study and of the methods to be adopted, and signed a term of free and informed consent

Results

The study evaluated 99 patients from April to October of 2013, average age of 46.4 ± 16.7 years, the majority being adults (73.7%) and female (70.7%). The most frequent diagnoses were: non-neoplastic diseases of biliary tracts followed by malignant neoplasias, morbid obesity and abdominal hernias, as can be seen in table I. From the evaluated group, 41.4% presented some sort of associated comorbidity, the most common being systemic arterial hypertension (SAH) with 36.4%, followed by mellitus diabetes with 13.1%.

With respect to the presence of post-operative complications, 15.2% of the sample presented some sort of disorder. The rate of reoperations was of 5.1% and the mortality rate was 1%. The average post-operative hospitalization period was of 4.63 ± 4.34 days.

The classification of the nutritional state according to the anthropometric methods is described in table II. The prevalence of malnutrition was less when evaluated by the BMI. On the other hand, according to the BMI, 2/3 of the sample presented excess weight.

The patients submitted to bariatric surgery were classified as super obese and super-super obese, according to the BMI classification, accepted by the American Society of Bariatric Surgery¹², revealing a frequency in relation to the total sample, of 3% and 1%, respectively.

Table I
Percentage distribution according to clinical diagnosis of patients undergoing elective abdominal surgery from April to October, 2013, IMIP/PE, Brazil

Diagnoses	N	%
Morbid obesity	17	17,2
Malignant neoplasias	24	24,3
Non-neoplastic diseases of gastrointestinal tract	4	4,0
Non-neoplastic diseases of biliary tract	38	38,4
Abdominal hernias	13	13,1
Other	3	3,0
Total	99	100

Table II
Classification of nutritional status of patients undergoing elective abdominal surgery in the period from April to October 2013, IMIP/PE, Brazil

Variables (n)	Malnutrition (%)	Eutrophic (%)	Overweight/ Obesity (%)
BMI (n = 99)	6,1	27,3	66,6
AC (n = 99)	15,8	48,4	35,8
TEST (n = 67)	15,9	15,9	68,2
TLC (n = 58)	82,7	17,3	–

BMI, body mass Index; AC, arm circumference; TEST, triceps skinfold thickness; TLC, total lymphocyte count.

According to the AC, approximately 50% of the sample was classified as eutrophic. With respect to the TEST, this was the anthropometric parameter that revealed the highest prevalence of weight excess. The TLC revealed that more than 80% of the studied population presented some degree of depletion, 27.6% of which had severe depletion.

The NR was 21.2% of the sample, being 28.9% when evaluated by the serum albumin levels, 15.8% by weight loss percentage and null when evaluated by the BMI. However, only 4% received some sort of NT in the pre-operational period. With respect to the route of administration used, 2% used enteral nutrition (nasogastric tube) and 2% parenteral nutritional (central access). The average time to reach 100% of the nutritional needs was 2.5 ± 0.7 days and the average duration time of the nutritional therapy for both routes of administration was 6.8 ± 0.5 days.

There was significant positive association between the malnourishment diagnosed by the AC and post-operative complications ($p=0.02$), as shown in table III. Table IV shows positive association between length of hospital stay and diagnosis of neoplastic disease ($p<0.001$); between length of hospital stay and severe weight loss in the pre-operative period ($p<0.001$), and between length of hospital stay and malnourishment diagnosed by AC ($p=0.022$).

Discussion

Nutrition is a fundamental aspect to consider in the proper care of surgical patients. Early nutritional diagnosis and NT in the pre and post-operative periods can determine substantial differences in the conduct and prognosis, reducing the organic response to stress and interfering significantly on the improvement of the patient^{15,16}. In this sense, choosing the most adequate method to determine the nutritional state of patients

that are candidates for surgery is of utmost importance to establish a better nutritional conduct and allow for adequate clinical improvement in the post-operative period¹⁷.

In the present study, the average age was similar to that presented by Correia, Fonseca and Machado Cruz¹⁸, with a majority of women, which suggests that they are more prone to look for health care than men¹⁹.

From the patients evaluated in the study, the most common diagnosis was that of non-neoplastic diseases of biliary tracts, characterized mostly by the cholelithiasis. It is known that this disease is frequent in general surgery wards as was suggested by Rezende et al², in their study with patients hospitalized in surgery wards from two public hospitals in the state of Bahia. The explanation for this high frequency could be related to the fact that gallstones constitute the gastrointestinal disease that most needs hospitalization in the world²⁰. Following this disease, malignant neoplasia diseases present lower frequencies than those found in the study of Bragagnolo et al²¹, with patients hospitalized in general surgical wards, where more than half of the sample presented neoplasia. A lower frequency can be expected in this study, since patients who carried out radio

Table III
Association between nutritional status and postoperative complications in patients undergoing elective abdominal surgery in the period from April to October, 2013, IMIP/PE, Brazil

Variables	Complications		p- value
	Yes n (%)	No n (%)	
BMI			
Malnutrition	1 (6,7)	5 (6,0)	0,394 *
Eutrophic	6 (40,0)	21 (25,0)	
Weight excess	8 (53,3)	58 (69,0)	
AC			
Malnutrition	6 (40,0)	9 (11,3)	0,020 **
Eutrophic	5 (33,3)	41 (51,2)	
Weight excess	4 (26,7)	30 (37,5)	
TEST			
Malnutrition	3 (30,0)	7 (13,2)	0,563 *
Eutrophic	1 (10,0)	9 (17,0)	
Weight excess	6 (60,0)	37 (69,8)	
Severe weight loss			
Yes	5 (33,3)	10 (12,5)	0,057 *
No	10 (66,7)	70 (87,5)	

BMI, body mass Index; AC, arm circumference; TEST, triceps skinfold thickness.

* Fisher's exact test ** Chi-square test

Table IV
Length of hospital stay second age group, presence of malignancy and nutritional status of patients undergoing elective abdominal surgery in the period from April to October, 2013, IMIP/PE, Brazil

<i>Variables</i>	<i>Length of hospital stay</i> <i>Median (Q1; Q3)</i>	<i>p- value</i>
Age group		
Adult	2,00 (2,00; 6,00)	0,155 *
Elderly	5,00 (2,00; 7,50)	
Malignant neoplasias		
Yes	7,00 (5,00; 11,00)	< 0,001 *
No	2,00 (2,00; 3,25)	
Severe weight loss		
Yes	5,50 (5,00; 8,00)	< 0,001 *
No	2,00 (2,00; 5,00)	
BMI		
Malnutrition	5,50 (5,00; 7,50)	0,155 **
Eutrophic	4,00 (2,00; 6,25)	
Weight excess	2,00 (2,00; 5,75)	
AC		
Malnutrition	5,00(4,00; 8,00)	0,022 **
Eutrophic	3,00 (2,00; 7,00)	
Weight excess	2,00 (2,00; 2,50)	
TEST		
Malnutrition	4,00 (2,00; 6,50)	0,910 **
Eutrophic	3,00 (2,00; 5,75)	
Weight excess	3,00 (2,00; 6,00)	

BMI, body mass Index; AC, arm circumference; TEST, triceps skinfold thickness

* Mann-Whitney ** Kruskal-Wallis

and/or chemotherapy in the pre-operative period were excluded, and also considering that the standard treatment for some types of tumors includes neoadjuvancy.

The presence of comorbidities found was higher than in the study of Melo et al²², where 34% of patients evaluated presented some chronic disease. In both studies the SAH was the most prevalent comorbidity. The presence of associated diseases must be investigated since they play an important role in the determination of infection²³ and higher incidence of post-operative complications²⁴.

The weight excess found in the studied population when evaluated by the BMI, reflects the great number of hospitalized patients submitted to surgery for obesity treatment, especially because the hospital where the study was applied is a reference center for bariatric surgery. Moreover, it is important to highlight

once more the exclusion of patients who carried out pre-operative radio/chemotherapy. It is known that these anti-neoplastic treatments can lead to anorexia and consequently to weight loss, which would negatively influence their nutritional state. However, excess weight can also be found in patients with neoplasias. In a recent study that investigated patients who were going to have surgery to treat colon cancer, the frequency of excess weight evaluated by the BMI was similar to that found in this study, 62% of patients being classified as overweight or obese⁷.

With respect to weight excess, another point that needs reminder is the frequency of patients classified as having extreme obesity. The number of super obese individuals multiplied five fold in the last 15 years²⁵ and the frequency presented in the sample suggests that this quick increase is of concern, even in developing countries.

When investigating signs of malnutrition, Sommacal et al²⁶ studying patients with periaampullary neoplasia in the pre-operative period, also found a higher percentage of malnourished patients when evaluated by the TEST. In patients with megaesophagus, malnutrition percentages similar to those found in this study were found by the AC, TEST and BMI.²⁷ It is important to highlight that no method is free of error and that a combination among them helps to diminish the probability of errors caused by the isolated use of any one of them.

The TLC measures in a practical manner the momentary immunological reserves, indicating the conditions of the organism's cellular defense mechanism at that moment²⁶. In this study, the percentage of patients that presented some sort of degree of depletion was high (80%), corroborating the results found in the study of Sommacal et al²⁶ (62%), but contrasting with the study of Leandro-Merhi, Aquino and Chagas³, where no depletion was observed in the majority of patients studied. No association tests were carried out with this variable due to the limited number of patients that had this information in their record. However, this study suggests that the TLC is not a good prognostic marker for operative morbimortality²⁸.

The NR diagnosis is the first step in the identification of patients who benefited from pre-operative NT. The results found show how the frequency of NR can be different depending on the method used, corroborating with another study³, where frequencies of 8.1% were found by the BMI, of 32.6% using the TLC and 45.2% by weight loss. The NR was higher when evaluated by hypoalbuminemia, suggesting that albumin must be considered a prognostic method and a reliable indicator of morbimortality²⁹.

Independently of the method used to evaluate the risk, the study shows that only a small portion of these patients carried out pre-operative-NT. This can be explained by the fact that many patients are admitted days before or even on the day of surgery. When there is early hospitalization, all patients identified with risk

carry out or are advised to carry out some kind of NT. However, in this study only the patients who carried out NT in a hospital environment were considered, because even with orientation, there is no guarantee that the patient will carry out the therapy in their residence.

The average duration of enteral NT was in accordance with the recommendations proposed by the *Projeto Diretrizes* (7-14 days)¹. And the necessary time to reach the nutritional needs (in up to 72 hours) was carried out according to the recommendation of the *American Guideline* about NT³⁰.

With respect to the association between the post-operative complications and the nutritional state, the AC can be used in a promissory manner for the diagnosis of malnourishment. Because it is a simple measurement, easy to collect and non-invasive, its routine use is recommended to evaluate surgical patients. Also, it is suggested that the loss of lean mass is correlated with the values of AC, since in studies with colorectal cancer patients in the pre-operative period³¹, those who presented an accelerated weight loss diminished their AC. The same authors observed that after the surgery, the AC values became smaller³¹.

Patients with malignant neoplasias or those with severe weight loss in the pre-operative period, generally present risk of malnourishment or are malnourished^{32,33}, which may explain why this group of patients presents longer hospitalization permanence. Malnutrition, when evaluated by AC, in a Brazilian study carried out in a university hospital, was responsible for the increase in hospitalization period in up to 2.8 times³⁴.

Conclusion

The malnutrition diagnosed by the anthropometric methods in patients submitted to abdominal surgery is associated with higher risks of post-operative complications and longer hospitalization permanence. Therefore, early identification of NR and the institution of NT must be essential strategies for the care of the surgical patient to obtain better prognoses in the post-operative period.

References

1. Nascimento JEA, Campos AC, Borges A, Correia MITD, Tavares GM. Terapia Nutricional no Perioperatório. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina: São Paulo, 2011.
2. Rezende IFB, Araújo AS, Santos MF, Sampaio LR, Mazza RPJ. Avaliação muscular subjetiva como parâmetro complementar de diagnóstico nutricional em pacientes no pré-operatório. *Rev. Nutr* 2007; 20: 603-613.
3. Leandro-Merhi VA, Aquino JLB, Chagas JFS. Risco nutricional no período pré-operatório. *Arq Bras Cir Dig* 2009; 22:143-6.
4. Feguri GR, Lima PRL, Lopes AM, Roledo A, Marchese M, Trevisan M, Ahmadv H, Freitas BB, Nascimento JEA. Resultados clínicos e metabólicos da abreviação do jejum com carboidratos na revascularização cirúrgica do miocárdio. *Rev bras cir cardiovasc* 2012; 27: 7-17.
5. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath H, Hwang TL, Mijares JM, Bihari D. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006; 30: 1592-604.
6. Walczewski MRM, Justino AZ, Walczewski EAB, Coan T. Avaliação dos resultados de intervenção após mudanças realizadas nos cuidados peri-operatórios em pacientes submetidos a operações abdominais eletivas. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39: 119-125.
7. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Obesity, outcomes and quality of care: body mass index increases the risk of wound-related complications in colon cancer surgery. 2014; 207:17-23.
8. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardisation Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
9. Blackburn GL, Bistrian BR. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized. *JPEN*, 1977;1:11-22.
10. Who Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Aging And Working Capacity* 1995; 854: 1-452.
11. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. 1994; 21:55-67.
12. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl 2).
13. Frisancho, AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan, 1990. 189 p.
14. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am*. 1979; 63(5):1103-15.
15. Correia MITD, Silva RG. Paradigmas e evidências da nutrição peri-operatória. *Rev Col Bras Cir* 2005; 32:342-347.
16. Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. 2001; 16:141-3 (discussion 140-1).
17. Oliveira LB, Junior PBR, Guimarães NM, Didonet MT. Variáveis relacionadas ao tempo de internação e complicações no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia do trato gastrointestinal. *Com. Ciências Saúde* 2010; 21:319-330.
18. Correia MITD, Fonseca PC, Machado Cruz GA. Perioperative nutritional management of patients undergoing laparotomy. *Nutr Hosp* 2009; 24:479-484.
19. Souza VC, Dourado KF, Lima ALC, Bernardo E, Caraciolo P. Relationship between nutritional status and immediate complications in patients undergoing colorectal surgery. *J Coloproctol* 2013; 33:83-91.
20. Adam S, Jonassaint J, Kruger H, Kail M, Orringer EP. Surgical and obstetric outcomes in adults with sickle cell disease. *Am J Med* 2008; 121: 916-921.
21. Bragagnolo R; Caporossi FS, Dock-Nascimento DB, Nascimento JEA. Espessura do músculo adutor do polegar: um método rápido e confiável na avaliação nutricional de pacientes cirúrgicos. 2009; 36: 371-376
22. Melo EMVB, Leão CS, Andreto LM, Mello, MJG. Infecção cirúrgica em colecistectomia videolaparoscópica usando ácido paracético como esterilizante dos instrumentais. *Rev Col Bras Cir* 2012; 40:208-214.
23. Ferreira FAPB, Marin MLG, Strabelli TMV, Carmona MJC. Como o anestesiológico pode contribuir para a prevenção de infecção no paciente cirúrgico. *Rev Bras anesthesiol* 2009; 59: 756-66.
24. Lucas MA, Ponz CB, Segura JLP, Puyal AC, Casanovas, PH, Sanchez MCM, Soler ET, Folch MT. Factores de morbimortalidad postoperatoria tras cirugía laparoscópica por cáncer de colon en pacientes octogenários. *Cir Esp* 2012; 90:589 – 594.
25. Twaij A, Sodergren MH, Pucher PH, Batrick N, Purkayastha, S. A Growing Problem: Implications of Obesity on the Provision of Trauma Care. 2013; 23: 2113-2120.
26. Sommacal HM, Bersch VP, Vitola SP, Osvaldt AB. Percentual de perda de peso e dobra cutânea tricipital: parâmetros con-

- fiáveis para o diagnóstico de desnutrição em pacientes com neoplasia periampolar - avaliação nutricional pré-operatória. 2011;31:290-295.
27. Celano RMG, Neto JE, Bottoni A, Gagliardi D. Avaliação nutricional pré-operatória dos pacientes com megaesôfago não-avançado. 2007; 34:147-152.
 28. Miranda AAM. Influence of nutritional status and body composition in morbidity and mortality of patients eligible for major surgery. J 2013; 38:67-82.
 29. Dias MCG, Van-Aanholt DPJ, Catalani LA, Rey JSF, Gonzales MC, Coppini L, Franco Filho JW, Paes-Barbosa MR, Horie L, Abrahão V, Martins C. Triagem e Avaliação do Estado Nutricional. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. São Paulo. 2011.
 30. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, Lyman B, Metheny NA, Mueller C, Robbins S, Wessel J. A.S.P.E.N. Board of Directors. 2009; 33:122-167.
 31. Lopes JP, Pereira PMCC, Vicente AFRB, Bernardo A, Mesquita MF. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients. 2013; 28:412-418
 32. Waitzberg DL, Waleska T, Caiaffa MD, Correia ITD. Hospital malnutrition: the Brazilian National Survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. 2001; 17:553-580
 33. Planas M, Audivert S, Perez-Potabella C, Burgos R, Puiggros C, Casanelles JM, Rossello J. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. 2004; 23:1016-24.
 34. Silva HGV, Santos SO, Silva N O, Ribeiro FD, Josua LL, Moreira ASB. Nutritional assessment associated with length of inpatients' hospital stay. *Nutr Hosp* 2012; 27:542-547.



Original / *Valoración nutricional*

Nutritional risk among surgery patients and associations with hospital stay and postoperative complications

Bruna Lúcia de Mendonça Soares¹ (Soares, BLM) and Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos² (Burgos, MGPA)

¹Hospital of the Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil. ²Nutrition Department, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil.

Abstract

Introduction and Objectives: Nutritional Risk Screening (NRS 2002) is employed to identify nutritional risk in the hospital setting and determine which patients would benefit from nutritional support. The aim of the present study was to identify nutritional risk in patients admitted to the surgery ward and determine possible associations with hospital stay and postoperative complications.

Methods: Three hundred fifteen surgery patients were evaluated in the first 24 hours since admission. Evaluations involved the calculation of the body mass index, the determination of weight loss $\geq 5\%$ in the previous six months and the assessment of nutritional risk using the NRS 2002. Hospital stay (in days) and postoperative complications were also recorded.

Results: A total of 31.1% of the patients were classified as being "at risk", among whom 98.3% had food intake 50% lower than habitual intake, 65.9% had weight loss $\geq 5\%$ in the previous six months, 64.7% had a diagnosis of neoplasm, 59.9% were aged ≥ 60 years and 59.9% were candidates for non-elective surgery. Postoperative complications were recorded in 4.4% of the overall sample and were more frequent in patients at nutritional risk ($p < 0.000$). Hospital stay was also longer among the patients at nutritional risk ($p < 0.01$).

Conclusion: A high percentage of surgery patients were at nutritional risk in the present study and associations were found with age ≥ 60 years, a diagnosis of neoplasm, non-elective surgery of the gastrointestinal tract, a reduction in habitual food intake and weight loss. Patients at nutritional risk had a greater frequency of postoperative complications and a longer hospital stay.

(Nutr Hosp. 2014;30:636-642)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7633

Key words: *Nutritional risk. Assessment. NRS 2002. Surgery.*

Correspondence: Bruna Lúcia de Mendonça Soares.
Street Emiliano Braga, 635, apartment 1207 - Várzea, Recife -
Pernambuco, Brazil. CEP: 50740-050.
Email: bruna-luc@hotmail.com

Recibido: 27-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

EL RIESGO NUTRICIONAL EN PACIENTES DE CIRUGÍA Y LAS ASOCIACIONES CON LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Resumen

Introducción y objetivos: El test de valoración nutricional (NRS 2002) tiene como objetivo detectar la presencia de riesgo nutricional en los hospitales y identificar los pacientes que se beneficiarán de el apoyo nutricional. El objetivo de este estudio fue identificar lo riesgo nutricional y relacionarlo con el tiempo de hospitalización y complicaciones en los pacientes hospitalizados en la Clínica de Cirugía General.

Métodos: 315 pacientes quirúrgicos fueron evaluados en las primeras 24 horas de ingreso en el hospital, de acuerdo con el índice de masa corporal, la pérdida de peso $\geq 5\%$ en los últimos seis meses y el riesgo nutricional por el NRS 2002. Duración de la estancia hospitalaria, en días, y las complicaciones postoperatorias también se recogieron.

Resultados: el 31,1% de los pacientes que se encuentran en situación de riesgo. De éstos, el 98,3% tenían la ingesta de alimentos $<50\%$ de lo normal, 65,9% de pérdida de peso $\geq 5\%$ en los últimos 6 meses, el diagnóstico de cáncer en 64,7%, 59,9% con edad ≥ 60 años, y 59,9% candidatos a cirugías no electivas. Las complicaciones fueron documentados en el 4,4% de los pacientes y fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con riesgo nutricional ($p < 0,000$). En cuanto a la duración de la hospitalización fue encontrado que los pacientes en riesgo de desnutrición tuvieron estancia hospitalaria más prolongada ($p < 0,01$).

Conclusión: En este estudio, un alto porcentaje de pacientes quirúrgicos estaban en riesgo de desnutrición. El riesgo nutricional se asoció con edad ≥ 60 años, el diagnóstico de cáncer, la cirugía no electiva del tracto gastrointestinal, disminución de la ingesta habitual y la pérdida de peso. Los pacientes con riesgo tenían una mayor prevalencia de complicaciones postoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria más larga.

(Nutr Hosp. 2014;30:636-642)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7633

Palabras clave: *Riesgo nutricional. Valoración nutricional. NRS 2002. Cirugía.*

Abbreviations

NRS 2002: Nutritional Risk Screening

Introduction

Studies carried out around the world indicate that malnutrition is found in 20 to 50% of hospitalized patients, depending on the population studied and method employed to determine nutritional status^{1,2,3,4,6,7,9}. The prevalence of malnutrition is apparently higher among surgery patients, with the rate ranging from 35 to 60%². According to data from the Brazilian Hospital Nutritional Assessment Inquiry (2001), the prevalence rate of malnutrition is among hospitalized patients in Brazil is 48.1%, especially among candidates for gastrointestinal surgery^{3,4}.

The association between preoperative weight loss and postoperative complications is well described in the literature⁵. Malnutrition has consistently been associated with adverse clinical outcomes, slow healing, increases in infection and mortality rates, longer hospital stay, higher hospital costs and higher costs related to rehabilitation before patients can return to their normal activities^{2,4}. In the hospital setting, a lack of nutritional screening upon admission, highly restrictive, non-supplemented diets for long periods, missed meals due to clinical procedures and the failure to monitor patient food intake and appetite contribute toward weight loss and malnutrition⁶.

Nutritional screening is a simple process administered to patients and family members to determine nutritional risk within the first 72 hours after admission^{6,7}. Nutritional Risk Screening (NRS 2002) is employed to detect malnutrition and the risk of developing malnutrition in the hospital setting. The NRS 2002 was developed based on the presupposition that the severity of malnutrition and an increase in nutritional needs stemming from the underlying disease indicate the need for nutritional support⁸. The NRS 2002 has received approval from the European Society for Parenteral and Enteral Nutrition for use in the hospital setting^{8,9}. It is easy to administer in daily clinical practice and offers satisfactory reliability and reproducibility¹⁰.

Although not previously employed in prospective studies involving surgery patients, the NRS 2002 has demonstrated satisfactory results in predicting postoperative outcomes^{11,12}. According to Gutzwiller et al.¹³, patients at nutritional risk who are submitted to elective colorectal surgery have higher hospital morbidity and mortality rates. Indeed, nutritional risk is an independent predictor of postoperative complications¹⁴.

The aim of the present study was to identify nutritional risk in patients admitted to the surgery ward and determine possible associations with hospital stay and postoperative complications.

Materials and Methods

Study population

A prospective, cross-sectional study was carried out involving 315 male and female patients aged 18 years or older admitted to the surgery ward of the Federal University of Pernambuco hospital (Brazil) between March and August 2013. The exclusion criteria were pregnancy, lactating mothers, coma, being under palliative care, having undergone chemotherapy/radiotherapy in the previous 12 months, having been hospitalized in the previous six months and an inability to answer the questionnaire or being without an oriented companioner.

Study model

All data were collected by a single researcher. Nutritional risk was always determined within the first 24 hours after hospital admission as well as prior to surgery. This study received approval from the Human Research Ethics Committee of the Center for Health Science of the Federal University of Pernambuco (Brazil). All patients signed a statement of informed consent.

Nutritional status

Weight and height were determined using a scale with a stadiometer (Filizola®; capacity: 150 Kg; precision: 0.1 Kg) for the calculation of the body mass index (BMI). The criteria of the World Health Organization for adults and elderly individuals were used for the classification: < 18.5 Kg/m² = malnutrition; 18.5 to 24.9 Kg/m² = ideal range; 25 to 29.9 Kg/m² = overweight; and ≥ 30 Kg/m² = obesity¹⁵.

The percentage of weight loss in the previous six months was calculated. Weight loss greater than 5% was classified as clinically significant and suggestive of malnutrition or nutritional risk¹⁶.

Assessment of nutritional risk

The NRS 2002 was used for the determination of nutritional risk. This questionnaire is divided into two steps:

- 1st step (initial screening): Four items addressing BMI, weight loss in the previous three months, food intake and stress stemming from the underlying health condition;
- 2nd step (final screening): Items addressing nutritional status and severity of the underlying health condition (only used if one of the answers in the 1st step was affirmative).

The final NRS 2002 score ranges from 0 to 6 points. Age > 70 years was considered an additional risk factor. Thus, 1 point was added to the final score in such cases. The cutoff point for the diagnosis of nutritional risk was ≥ 3 points⁸.

Hospital stay and postoperative complications

Hospital stay was recorded in days from admission to discharge. Postoperative complications were monitored daily and recorded on the patient charts.

Statistical analysis

The SPSS version 20 (SPSS Inc, Chicago, USA) was used for the statistical analysis. Bivariate analysis involved the chi-square test and the calculation of prevalence ratios with respective 95% confidence intervals. Categorical variables were expressed as number of patients and percentage values. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution of the data. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation values, whereas those with non-normal distribution were expressed as median and interquartile intervals. The chi-square test and Mann-Whitney U test were used for the comparisons. Non-parametric tests were employed when appropriate. Spearman's correlation coefficients were calculated to determine the strength of the correlation between median hospital stay and nutritional risk. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Three hundred fifteen patients were analyzed. Mean age was 51.1 ± 15.37 years. BMI ranged from 14 to 38.4 Kg/m^2 (median: 25.7 Kg/m^2). Median weight loss was 5 Kg (range: 5 to 46 Kg).

A total of 54.9% were submitted to elective surgery, among whom 50.3% underwent hernioplasty, 46.3% underwent cholecystectomy and 4.4% underwent hemorrhoidectomy. A total of 45.1% were submitted to non-elective surgery of the gastrointestinal tract, among whom 27.2% underwent gastrectomy, 19.1% underwent enterectomy, 14.1% underwent esophagectomy, 10.7% underwent laparotomy, 9.9% underwent cephalic gastroduodenopancreatectomy, 9.9% underwent pancreatectomy and 9.1% hepatectomy (table I). Most of these cases were due to tumors (table I).

A total of 31.1% of the patients were classified as being "at risk", among whom 98.3% had food intake 50% lower than habitual intake, 65.9% had weight loss $\geq 5\%$ in the previous six months, 64.7% had a diagnosis of neoplasm, 59.9% were aged ≥ 60 years and 59.9% were candidates for non-elective surgery

Table I
Characterization of sample according to demographic, anthropometric and clinical characteristics and clinical variables

<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>CI_{95%}*</i>
Gender			
Female	165	52.4%	46.7 - 57.9
Male	150	47.6%	42.0 - 53.2
Age			
< 60 years	214	67.9%	62.4 - 73
≥ 60 years	101	32.1%	27.0 - 37.5
Surgery			
Elective	173	54.9%	49.24 - 60.48
Non-elective	142	45.1%	39.52 - 50.76
Neoplasm			
Present	105	33.3%	28.21 - 38.88
Absent	210	66.7%	39.52 - 50.76
BMI†			
Malnourished	40	12.7%	9.33 - 17.01
Ideal range	121	38.4%	33.06 - 44.05
Overweight	87	27.6%	22.83 - 32.97
Obesity	67	21.3%	16.97 - 26.29
Weight loss			
Present	127	40.3%	34.9 - 45.98
Absent	188	59.7%	54.02 - 65.1
Nutritional risk			
Present	98	31.1%	26.1 - 36.59
Absent	217	68.9%	63.41 - 73.9

*CI: confidence interval; † BMI: body mass index

(table II). Most patients at nutritional risk were classified as being within the ideal BMI range ($p = 0.000$) (table III).

An association was found between the incidence of nutritional risk and neoplasm. A significantly greater number of patients hospitalized for cancer surgery were at nutritional risk (69.4%) table II displays the absolute data. The mean NRS 2002 score was 5 points for patients with cancer and 2 points for the remaining patients ($p = 0.01$).

Complications were documented in 4.4% of the patients, among whom 35.7% had infections, 21.5% had ileus, 21.5% had gastrointestinal hemorrhage, 7.1% had pancreatitis, 7.1% had pulmonary embolism and 7.1% died. Postoperative complications were significantly more frequent among the patients at nutritional risk (71.4%) ($p < 0.00$).

In the overall sample, median hospital stay was two days (range: 1 to 42 days). Median hospital stay

Table II
Association between nutritional risk and demographic, anthropometric

Nutritional risk							
Variables	Present		Absent		PR*	CI95%†	p-value‡
	n	%	n	%			
Gender							
Female	48	(29.1%)	117	(70.9%)	0.87	0.62-1.21	0.417
Male	50	(33.3%)	100	(66.7%)	1.00		
Age							
< 60 years	57	(26.6%)	157	(73.4%)	1.00	2.01-3.36	<0.000**
≥ 60 years	70	(69.3%)	31	(30.7%)	2.6		
Neoplasm							
Yes	68	(64.7%)	37	(35.3%)	4.5	3.16-6.49	<0.000**
No	30	(14.2%)	180	(85.8%)	1.00		
Type of surgery							
Elective	13	(7.5%)	160	(92.5%)	1.00	1.07-1.21	<0.000**
Non-elective	85	(50.8%)	57	(40.1%)	1.2		
Weight loss							
≥ 5%	62	(65.9%)	32	(34.1%)	5.05	3.3-7.7	<0.000**
< 5%	21	(13.1%)	140	(86.9%)	1.00		
Food intake							
< 50%	57	(98.3%)	1	(1.7%)	6.16	4.64-8.17	<0.000**
≥ 50%	41	(15.9%)	216	(84.1%)	1.00		
Complications							
Yes	10	(71.4%)	4	(5.6%)	2.44	1.67-3.55	<0.000**
No	88	(29.3%)	213	(70.7%)	1.00		

*PR: prevalence ratio; †CI: confidence interval; ‡chi-square test; **statistically significant.

was one day (range: 1 to 8 days) among patients not at nutritional risk and 5.5 days (range: 2 to 42) among those at nutritional risk ($p < 0.01$). A strong correlation was found between hospital stay and nutritional risk (Spearman's correlation coefficient: 0.85 (figure 1).

Discussion

In the present study, nutritional risk was found in 31.1% of surgery patients evaluated upon admission using the NRS 2002, which is similar to prevalence rates reported in the literature^{6,17,18,19}. Studies carried out at hospitals around the world report various rates of malnutrition and nutritional risk upon admission^{17,19}. A study involving three hospitals in Denmark reports that approximately 20% of individuals in the surgery ward were at nutritional risk upon admission, as determined using the NRS 2002²⁰. In a multinational study carried out in 12 European countries and involving 5051 patients, the rate of nutritional risk was 32.6%,

which is similar to the rate reported herein⁹. In a study involving the evaluation of 500 individuals at hospitals in Beijing (China) using the NRS 2002, the prevalence of nutritional risk was 51%²¹. The literature reports rates ranging from 13% to 100%, which demonstrates the heterogeneity of populations of patients in different regions and submitted to various types of specialized treatment²⁰.

There is consensus in the literature that the nutritional status of hospitalized patients is influenced by different factors, including the diagnosis upon admission. This is particularly true for adverse health conditions of the gastrointestinal tract, which alter the metabolic rate⁴. Moreover, such patients often experience nausea, vomiting, diarrhea and dysphagia, with consequent reductions in food intake, digestion and the absorption of nutrients²². Almeida et al.² evaluated 300 surgery patients using the NRS 2002 and found that 58% of candidates for gastrointestinal surgery were at risk. This is in agreement with the findings of the present study, in which the prevalence rate in this pop-

Table III
Association between BMI classification and nutritional risk

BMI classification*	Nutritional risk		Total	p-value†
	Present	Absent		
Malnourished	29 (67.5%)	14 (32.5%)	43 (13.6%)	0.000**
Ideal range	49 (39.5%)	75 (60.5%)	124 (39.4%)	
Overweight	13 (15.6%)	70 (84.4%)	83 (26.3%)	
Obesity	12 (18.4%)	53 (81.6%)	65 (20.7%)	

*BMI: body mass index; †chi-square test; **statistically significant!

ulation was 59.8%. Correia et al. (2001)⁴ report similar data among a group of 374 surgery patients with gastrointestinal conditions, 60.2% of whom were at nutritional risk.

Evaluating nutritional risk among 1086 surgery patients, Jie et al.¹⁹ found that a reduction in habitual food intake in the week prior to admission was the most sensitive indicator for identifying individuals in need of nutritional support. Silva et al.⁶ found that 58.9% of clinical patients who reported food intake < 50% of habitual intake in the previous week were at nutritional risk. In the present study, 98.3% of individuals who reported food intake < 50% of habitual intake were at nutritional risk ($p < 0.000$).

Nutritional risk and malnutrition are more common in patients with cancer²³. In the present study, nutritional risk was found in 69.4% of cancer patients. This

figure is higher than the rates reported by Schiesser et al.²³ (40%) and Almeida et al.² (37%) among cancer patients scheduled for surgery.

Age is another aspect that exerts an influence on nutritional status, as elderly individuals exhibit a number of factors besides disease that affect nutrition, such as a diminished production of gastrointestinal secretions, deficient dentition, social isolation and psychological disorders, such as depression^{24,25,26}. At the same hospital ward studied herein, Silva et al. (2010)⁶ detected nutritional risk in 51.3% of elderly male and female patients using the NRS 2002. This is lower than the rate reported in the present investigation, in which 69.3% of patients aged 60 years or older were at nutritional risk ($p < 0.000$).

Most of the patients at nutritional risk had a BMI within the ideal range. As the NRS 2002 addresses oth-

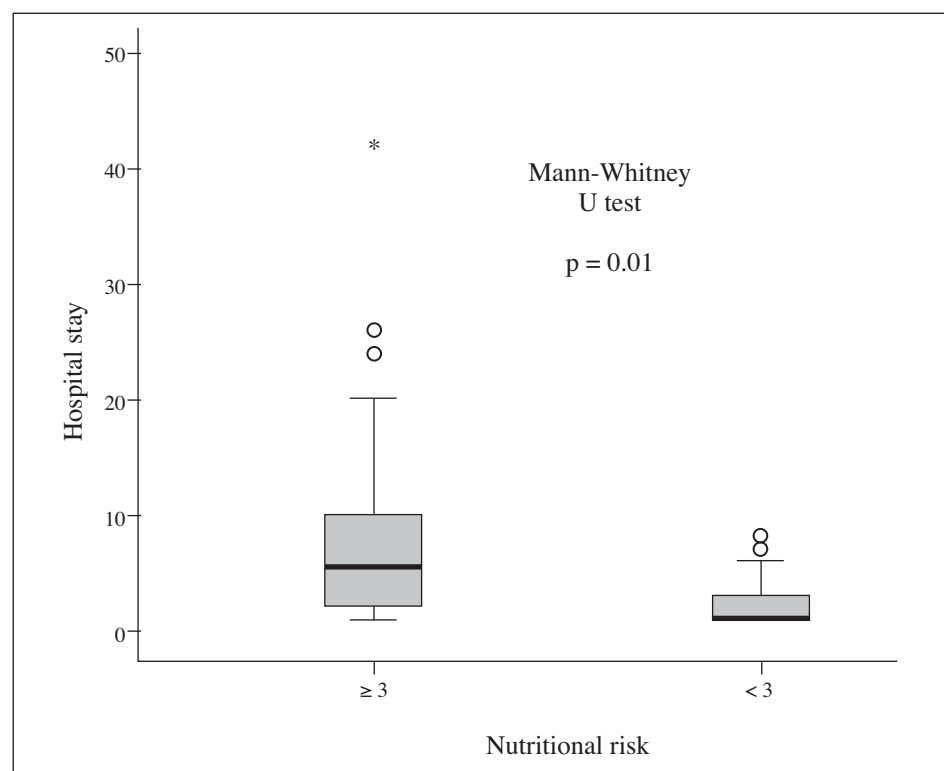


Fig. 1.—Correlation between nutritional risk and hospital stay. Boxplots: median and inter-quartile interval using cutoff of 3 points on NRS 2002 for diagnosis of nutritional risk.

er nutritional parameters in conjunction with the underlying health condition, individuals within the ideal BMI range can exhibit other nutritional alterations, such as weight loss and/or diminished food intake, or may have a disease that affects their nutritional needs and are therefore classified as being at nutritional risk.

Weight loss $\geq 5\%$ in the previous six months proved to be an effective screening variable for the identification of patients at nutritional risk. There is evidence that unintentional weight loss of 5 to 10% can have a negative impact on physiological functions². In a study involving the diagnosis of nutritional risk in 300 surgery patients using the NRS 2002, weight loss $\geq 5\%$ alone proved to be a reliable nutritional variable with higher sensitivity and specificity in comparison to the NRS 2002².

Patients at nutritional risk had a longer hospital stay in comparison to those not at risk ($p < 0.000$). Similar findings are described in a multi-center study carried out at 26 hospitals in Turkey, in which 32.6% of patients were at nutritional risk based on the NRS 2002 and had more complications, a longer hospital stay and a higher mortality rate in comparison to patients not at risk²⁰. Schiesser et al.²³ found also a significant association with median hospital stay, which was 10 days among patients at nutritional risk in comparison to four days among patients not at risk²³. Moreover, a longer hospital stay increases the odds of the deterioration of one's nutritional status⁴.

Levine et al.²⁷ found that 45% of patients diagnosed with malnutrition upon admission had more postoperative complications and a longer hospital stay in comparison to those not at risk. Likewise, Reilly et al.²⁸ found that malnourished patients had more severe postoperative complications in comparison to those with an adequate nutritional status³. In the present study, nutritional status was associated with the incidence of postoperative complications. Among the overall sample, 4.4% experienced complications and 71.4% of these patients were at nutritional risk ($p < 0.00$). However, high rates of postoperative complications and mortality cannot be attributed exclusively to malnutrition. The type and extent of surgery, blood transfusions, experience of the medical team and type of anesthesia also play important roles in postoperative events^{22,29,30}. Studies have shown that blood loss during surgery is the most important factor associated with the development of postoperative complications⁴. Thus, the influence of other variables can hinder the demonstration of statistical significance regarding the association between malnutrition and postoperative complications.

The present study has limitations that should be addressed. The use of the NRS 2002 alone does not provide detailed information on co-morbidities, events occurring during surgery or anesthetic care, which can influence the incidence of postoperative complications.

In the present study, a high percentage of surgery patients were at nutritional risk, which is similar to

findings described in the literature. Nutritional risk was associated with age ≥ 60 years, a diagnosis of neoplasm, non-elective surgery of the gastrointestinal tract, a reduction in habitual food intake and weight loss. Patients at nutritional risk had a greater frequency of postoperative complications and a longer hospital stay. These findings underscore the importance of nutritional screening in the first 24 hours after admission, which can substantially contribute to the prevention of malnutrition and/or the maintenance of adequate nutrition, with consequent reductions in both postoperative complications and hospital costs.

References

1. Ferreira C, Lavinhas L, Fernandes M, Ravasco MCP. Nutritional risk and status of surgical patients; the relevance of nutrition training of medical students. *Nutrición Hospitalaria*, 2012, 27:1086-1081.
2. Almeida AI, Correia M, Camilo M, Ravasco P. Nutritional risk screening in surgery: Valid, feasible, easy! *Clinical Nutrition*, 2012, 31:206-211.
3. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital Malnutrition: The Brazilian national survey (IBRANUTRI): A study of 4000 patients. *Nutrition*, 2001, 17:573-580.
4. Correia MITD, Caiaffa WT, Silva AL, Waitzberg DL. Risk factors for malnutrition in patients undergoing gastroenterological and hernia surgery: a analysis of 374 patients. *Nutrición Hospitalaria*, 2001, 16:59-64.
5. Studley H. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA*, 1936, 106:321-36.
6. Silva DL, Santos PA, Cabral PC, Burgos MGPA. Nutritional screening in clinical patients at a University Hospital in Northeastern Brazil. *Nutrición Hospitalaria*, 2012, 27:2015-2019.
7. Raslan M. et al. Comparison of nutrition risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutrition*, 2010, 26:721-726.
8. Kondrup J. et al. ESPEN Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*, 2003, 22:321-336.
9. Sorensen J. et al. EuroOOPS: Na international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clinical nutrition*, 2008, 27:340-349.
10. Zhou W. et al. Nutritional risk is still a clinical predictor of postoperative outcomes in laparoscopic abdominal surgery. *Surgical Endoscopy*, 2013, 27:2569-2574.
11. Kunppinger D. et al. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *British Journal of Surgery*, 2012, 99:728-737.
12. Shinkawa H. et al. Nutritional risk index as an independent predictive factor for the development of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Surgical Today*, 2013, 43:276-283.
13. Gutzwiller JP, Aschwanden J, IFF S, Leunberger M, Penig M, Stanga Z. Glucocorticoid treatment, immobility, and constipation are associated with nutritional risk. *European Journal of Nutrition*, 2011, 50:665-671.
14. Kunppinger D. et al. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for extra-abdominal surgery. *Nutrition*, 2013, 29:399-404.
15. WHO. Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization; 2005.
16. Council of Europe – Committee of Ministers. Resolution Res-AP (2003) 3 on food and nutritional care in hospitals 2003.
17. 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. *Clinical Nutrition*, 2011, 30:49-53.
18. Bauer JM, Vogl T, Wicklein S, Trogner J, Muhlberg W, Sieber CC. Comparison of the Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, and Nutritional Risk Screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 2005, 38:322-327.
 19. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*, 2012, 28:1022-1027.
 20. Korfali G. et al. Nutrition risk of hospitalized patients in Turkey. *Clinical Nutrition*, 2009, 28:533-537.
 21. Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Kristensen H, Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. *Clinical nutrition*, 2009, 23:1009-1015.
 22. Hulstewé KWE, Meijerink WJHJ, Soeter PB, Meyenfeldt MFV. Assessment of outcome of perioperative nutritional interventions. *Nutrition*, 1997, 13:996-998.
 23. Schiesser M, Muller S, Philipp K, Breitenstein S, Schafer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Science Direct*, 2008, 27:565-570.
 24. Kein S. et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research direction. *Journal Parenteral and Enteral Nutrition*, 1997, 21:133-135.
 25. Valero M, Diez L, El Kadaoui N, Jiménez AE, Rodrigues H, León M. Are the tools recommended by ASPEN and ESPEN comparable for assessing the nutritional status? *Nutrición Hospitalaria*, 2005, 20:259-267.
 26. Vidal A, Iglesias MJ, Pertega S, Ayúcar A, Vidal O. Prevalence of malnutrition in medical and surgical wards of a university hospital. *Nutrición Hospitalaria*, 2008, 23:263-267.
 27. Levine GM, Goldstein M, Robinson G. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *Journal parenteral and enteral nutrition*, 2010, 11:49-51.
 28. Reilly JJ, Hull SF, Albert N, Walle A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *Journal parenteral and enteral nutrition*, 2009, 12:371-376.
 29. Meyenfeldt VMF. Et al. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clinical Nutrition*, 2011, 11:180-184.
 30. Schwegler I, Holzen AV, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Müllebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *British Journal of Surgery Society*, 2010; 97: 92-97.



Original / *Valoración nutricional*

Asociaciones entre el crecimiento prenatal y la antropometría materna en el Uruguay

Isabel Bove¹, Francisco Mardones Santander², Leticia Klaps¹ y Angélica Domínguez de Landa³

¹Departamento de Ciencias Cognitivas y de la Salud. Universidad Católica del Uruguay. ²Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Resumen

Introducción: No se conoce la influencia combinada del índice de masa corporal pregestacional (IMC-PG) y de la ganancia de peso gestacional (GPG) sobre el peso al nacer extremo (<3000 g y ≥4000 g) en el Uruguay.

Objetivos: Determinar la prevalencia de diferentes categorías de IMC-PG y de GPG y luego conocer sus riesgos independientes y combinados sobre el peso al nacer <3000 g con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y ≥ 4000 g (macrosomía) en una muestra nacional de madres y recién nacidos.

Métodos: Estudio de cohorte con datos prospectivos de 23.832 embarazadas donde se clasificó el estado nutricional pregestacional según IMC-PG del patrón de Estados Unidos. La GPG se clasificó de acuerdo a una propuesta de Dinamarca. Se determinaron los riesgos independientes y combinados de las distintas categorías de IMC-PG y de GPG con RCIU y macrosomía utilizando el riesgo relativo (RR).

Resultados: Los RR de RCIU y macrosomía resultaron estadísticamente significativos en su asociación independiente con IMC-PG y GPG. En embarazadas con bajo IMC-PG se apreció un alto riesgo de RCIU y en embarazadas con elevado IMC-PG (sobrepeso u obesidad) un alto riesgo de macrosomía. También en el análisis de la influencia combinada se mantuvieron las importantes asociaciones de IMC-PG y GPG.

Conclusiones: Existe un efecto independiente y combinado de las variables maternas sobre los resultados perinatales. Se sugiere comparar estos resultados, que utilizaron categorías de IMC-PG del patrón de Estados Unidos y categorías de GPG provenientes de Dinamarca, con otros patrones.

(Nutr Hosp. 2014;30:643-649)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7648

Palabras clave: *Nutrición durante el embarazo. Peso al nacer. Índice de masa corporal. Ganancia de peso.*

Correspondencia: Francisco Mardones Santander.
Médico-Cirujano, Cédula Chilena de Identidad: 4.754-937-k.
Profesor Titular, División de Salud Pública.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 434, Santiago, Chile.
E-mail: mardones@med.puc.cl y fmardons@uc.cl

Recibido: 30-V-2014.
Aceptado: 15-VII-2014.

RELATIONSHIP BETWEEN FETUS GROWTH AND MATERNAL ANTHROPOMETRICS IN URUGUAY

Abstract

Background: There are no data available about the combined influence of the pregestational body mass index (PG-BMI) and the gestational weight gain (GWG) on the birth-weight (<3000 g, ≥4000 g) in Uruguay.

Objectives: To determine the prevalence of different categories of PG-BMI and GWG and then find out combined and independent risk at birth: <3000 g or intrauterine growth restriction (IUGR) and ≥ 4000 g (macrosomia) on a nationwide sample of mothers and newborns.

Methods: Cohort study with prospective data from 23,832 pregnant women, with classification of the pregestational nutrition status according to the US PG-BMI pattern. GWG was classified according to a proposal from Denmark. The independent and combined risks from the different categories of PG-BMI and GWG with IUGR and macrosomia were determined by means of relative risk (RR).

Results: RR for RCIU and macrosomia were statistically relevant in their independent association with PG-BMI and GWG. A high risk for IUGR was identified in pregnant women with low PG-BMI and a high risk for macrosomia in those with a high PG-BMI (overweight or obesity). Also the analysis of the combined influence revealed significant associations between PG-BMI and GWG.

Conclusions: There is an independent and combined effect of the mothers variables on the perinatal results. We suggest comparing this study results, where categories were taken from the US PG-BMI pattern and from the Danish GWG pattern, with other patterns.

(Nutr Hosp. 2014;30:643-649)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7648

Key words: *Nutrition during pregnancy. Birth weight. Body mass index. Weight gain.*

Introducción

Uruguay fue de los primeros países de América Latina que finalizó su transición demográfica y, desde hace muchas décadas está afectado por la pandemia de la obesidad y de las enfermedades crónicas no transmisibles¹⁻³. Sin embargo, en los niños aún persiste el déficit de crecimiento, el retraso en el desarrollo, especialmente cognitivo y socioemocional, además de la anemia por déficit de hierro⁴⁻⁶.

La igualdad de oportunidades debe generarse desde el inicio de la vida⁷. La etapa fetal y los primeros meses de vida son períodos especiales por su alta plasticidad y sensibilidad al medioambiente⁸, durante los cuales se programan órganos y sistemas que condicionan el óptimo desarrollo, la salud y el bienestar para toda la vida⁹.

Múltiples estudios observacionales han reportado que el uso de criterios para evaluar la nutrición al inicio del embarazo y recomendar ganancias de peso durante la gestación se asocia a mejores resultados para el niño y la mujer¹⁰⁻¹³. Además estudios experimentales han mostrado que es posible modificar la ganancia de peso durante el embarazo y los hábitos con intervenciones en la dieta y en el ejercicio físico¹⁴.

El objetivo del presente trabajo fue conocer en un grupo de mujeres uruguayas adultas sanas y con partos de término entre 39 y 41 semanas, el riesgo que significa sobre el peso al nacer extremo (< 3000 g y ≥ 4000 g) un índice de masa corporal-pregestacional (kg/m^2) (IMC-PG) y una ganancia de peso gestacional (GPG) inadecuados.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de una cohorte de mujeres embarazadas y sus recién nacidos (RN) en el Uruguay. El país se caracteriza por disponer de buenas estadísticas de salud en el contexto latinoamericano¹⁵. En particular, ha sido pionero en el registro de los datos del control prenatal y del crecimiento fetal a nivel nacional llegando a una cobertura actual de 94% a través del sistema informático perinatal (SIP)¹⁶. Este artículo utiliza esta información del nivel nacional por primera vez en este tipo de estudios.

Los datos fueron tomados del registro SIP para todas las mujeres atendidas en las maternidades del país con 6 o más controles del embarazo, que fueron ingresadas entre los años 2010 y 2012. Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron: mujeres de 18 años y más, estatura entre 1,30 y 2,00 m, partos únicos, de término entre 39 y 41 semanas de gestación y recién nacido vivo. Además fueron excluidas las mujeres con antecedentes de enfermedades crónicas, con consumo de tabaco, alcohol y drogas así como también, patologías del embarazo como síndrome hipertensivo y diabetes gestacional. Mujeres que tuvieron ganancia de peso gestacional (GPG) mayor a 35 kg o pérdida de peso gestacional mayor a 5 kg tampoco ingresaron al estudio.

Para los tres años de reclutamiento de la cohorte se tuvieron 51.420 mujeres con registros del SIP válidos, es decir, aproximadamente la tercera parte del total de RN ocurridos en el Uruguay¹⁷. De acuerdo a los criterios de inclusión antes señalados, 23.832 mujeres (46,3%) fueron aceptadas en el presente estudio.

El peso pre-gestacional (PPG) fue tomado por auto reporte durante la primer visita al consultorio. La talla y los pesos sucesivos fueron medidos y registrados en los servicios de salud en forma estandarizada. Se calculó el IMC-PG y se clasificó el estado nutricional según el IOM¹¹: bajo peso: $< 18,5$, normal: $18,5-24,9$, sobrepeso: $25-29,9$, obesidad ≥ 30 . El exceso de peso agrupó a las mujeres con sobrepeso u obesidad. La ganancia de peso gestacional (GPG) se obtuvo restando al peso pre parto el valor del PPG. El peso pre parto fue aquel registrado en el último control dentro de la semana previa al parto. La GPG se clasificó a través de la propuesta de Nohr et al considerando GPG baja: < 10 kg; media: $10-15$ kg; alta: $16-19$ kg y muy alta: 20 kg y más¹⁸.

Los datos que se registraron del RN fueron la edad gestacional (EG) y el peso al momento del parto. La EG fue estimada de acuerdo a la fecha de la última menstruación y confirmada por ultrasonido transabdominal antes de las 20 semanas de gestación en todas las mujeres. Las categorías de riesgo en el peso al nacer para definir a los RN de término con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y a los RN con macrosomía fueron < 3000 g y ≥ 4000 g, respectivamente.

En el análisis estadístico las variables continuas se presentaron como media y desviación estándar (DE), mientras que las categóricas con el número de casos y porcentaje. Para evaluar si existe asociación entre el IMC-PG de la madre y el RCIU o la macrosomía del RN, se calcularon los Riesgos Relativos (RR) con sus Intervalos de 95% de Confianza (95% IC), tomando como referencia la categoría de IMC-PG normal. De manera análoga se evaluó la asociación entre GPG de la madre y el RCIU o la macrosomía del RN, tomando como referencia la categoría de GPG media. Para evaluar la existencia de tendencia en las proporciones de sujetos en cada categoría de IMC-PG y GPG, se utilizó la prueba de Cochran-Armitage. El peso relativo de IMC-PG y GPG en la explicación de RCIU o macrosomía se evaluó a través del estadístico de Wald obtenido de una regresión logística. Se consideraron significativos aquellos valores p inferiores a 0,05. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS 17.0.

El estudio fue aprobado por los comités de ética de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del Ministerio de Salud Pública del Uruguay.

Resultados

Las variables en estudio tuvieron información completa en las 23.832 mujeres incluidas. En promedio es-

Tabla I
Características generales de las mujeres embarazadas y de los recién nacidos. Uruguay, 2010-2012.

<i>Característica</i>	<i>n=23832</i>
Edad (años) (media ± DE)	28,47 ± 5,68
Paridad (media ± DE)	0,97 ± 1,18
Talla materna (cm) (media ± DE)	162,04 ± 6,29
IMC pregestacional (media ± DE)	24,09 ± 4,28
Ganancia de peso gestacional (Kg) (media ± DE)	13,78 ± 4,98
EG al parto (semanas) (media ± DE)	40,00 ± 0,64
Peso al nacer (gramos) (media ± DE)	3494,9 ± 406,8
RCIU (< 3000 g) (n, %)	2332 (9,8)
Macrosomía (≥ 4000 g) (n, %)	2647 (11,1)

IMC, Índice de Masa Corporal; EG, Edad gestacional; RCIU, Retardo de Crecimiento Intrauterino

tas madres estarían teniendo su segundo hijo a los 28 años, considerando un importante DE en cada una de estas variables (tabla I).

Los factores paridad, edad y talla materna tuvieron asociación con IMC-PG y GPG (tabla II). Se observó que a medida que aumentaban la edad o la talla, aumentaba también el IMC-P. Mujeres primíparas mostraron mayores prevalencias de IMC-PG normal o adelgazadas ($p < 0,001$). Casi un tercio (31,9%) de las mujeres tuvieron GPG alta o muy alta, casi un cuarto (22,2 %) GPG baja y menos de la mitad (45,9%) GPG media. Se observó un gradiente en la GPG de modo que la prevalencia de mujeres con GPG alta o muy

alta disminuyó conforme aumentaba la edad, lo que también ocurrió con las multíparas ($p < 0,001$). Por otra parte la GPG alta o muy alta aumentó conforme se incrementaba la talla materna. El exceso de peso pregestacional resultó más frecuente entre las mujeres mayores de 35 años ($p < 0,001$), multíparas ($p < 0,001$) y con talla menor a 150 cm ($p < 0,001$). A su vez, las mujeres más jóvenes, primíparas y con mayor estatura presentaron con mayor frecuencia bajo peso ($p < 0,001$).

La evaluación del efecto independiente del IMC-PG y la GPG sobre el peso al nacer encontró que los RR para RCIU y macrosomía resultaron estadísticamente significativos (tabla III). Las mujeres con un IMC-PG bajo peso presentaron el doble de riesgo de RCIU que aquellas con IMC-PG normal. El inicio del embarazo con un IMC-PG sobrepeso u obeso redujo significativamente el riesgo de RCIU para el RN (reducciones del 28% y 38% respectivamente). Los riesgos de macrosomía se comportaron de forma inversa. La GPG baja presentó 1.32 veces el riesgo de RCIU respecto de la GPG media. Las GPG alta y muy alta presentan reducciones del 30% y del 43% en el riesgo de RCIU respecto de la ganancia media. La GPG baja tuvo un 18% de reducción del riesgo de macrosomía respecto de la GPG media. Las GPG alta y muy alta presentan 1.57 y 2.33 veces el riesgo de RCIU respecto de la ganancia media.

El riesgo de RCIU según categorías combinadas de IMC-PG y GPG tuvo resultados significativos para todas las categorías de IMC-PG excepto obesidad: para cualquier IMC-PG, una GPG baja implica un riesgo positivo de presentar un RN con RCIU (tabla IV). De manera análoga, ganancias de peso gestacionales altas o muy altas son protectoras de RCIU, en cual-

Tabla II
Características maternas según índice de masa corporal pregestacional y ganancia de peso gestacional. Uruguay, 2010-2012

		<i>N</i>	<i>IMC-PG (%)</i>				<i>GPG (%)</i>			
			<i>Bajo peso</i>	<i>Normal</i>	<i>Sobrepeso</i>	<i>Obesas</i>	<i>Baja</i>	<i>Media</i>	<i>Alta</i>	<i>Muy alta</i>
Edad materna al parto (años)	<25	6441	6.80	65.01	20.52	7.67	20.07	42.29	23.09	14.55
	25-29	6679	3.94	62.75	23.75	9.57	19.48	46.59	22.79	11.14
	30-34	7052	2.44	62.75	24.96	9.85	23.64	47.31	20.60	8.45
	>35	3660	1.99	60.68	25.98	11.34	27.87	48.47	16.42	7.24
Paridad	Primípara	10174	4.87	67.66	20.37	7.10	17.19	45.33	24.16	13.32
	Multípara	13658	3.30	59.60	25.96	11.14	25.86	46.38	19.07	8.69
Talla materna (m)	<1,5	856	2.92	54.67	27.57	14.84	30.14	44.74	18.57	6.54
	1,5-1,59	6626	3.15	61.41	24.74	10.70	25.58	46.57	19.53	8.31
	≥1,6	16350	4.35	64.14	22.90	8.60	20.35	45.73	22.08	11.83
Total		23832	3.97	63.04	23.58	9.41	22.16	45.93	21.24	10.67

IMC pregestacional: Bajo peso IMC < 18,5; Normal IMC 18,5-24,9; Sobrepeso IMC 30-34; Obesidad ≥ 30.
Ganancia de peso gestacional: baja: < 10 kg; media: 10-15 kg; alta: 16-19 kg y muy alta: 20 kg y más.

Tabla III
Riesgo Relativo de RCIU y macrosomía según IMC-PG y GPG. Uruguay, 2010-2012

	RCIU		Macrosomía	
	%	RR (IC 95%)	%	RR (IC 95%)
IMC-PG				
Bajo peso	19.56	2,09 (1,77-2,48)	4.76	0,49 (0,36-0,67)
Normal	10.40	1	9.22	1
Sobrepeso	7.72	0,72 (0,65-0,81)	14.61	1,68 (1,53-1,85)
Obesidad	6.69	0,62 (0,52-0,73)	17.61	2,10 (1,86-2,38)
Valor p	<0,001		<0,001	
GPG				
Baja	13.05	1,32 (1,19-1,46)	7.86	0,82 (0,73-0,93)
Media	10.19	1	9.39	1
Alta	7.35	0,70 (0,62-0,79)	14.02	1,57 (1,42-1,74)
Muy Alta	6.10	0,57 (0,48-0,68)	19.43	2,33 (2,07-2,62)
Valor p	<0,001		<0,001	

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de 95% de confianza; RCIU: Retardo de Crecimiento Intrauterino (peso al nacer < 3000 g).
Macrosomía: peso al nacer ≥ 4000 g.
IMC-PG: Índice de masa corporal pre gestacional. (Bajo peso: IMC < 18,5; Normal: IMC 18,5-24,9; Sobrepeso: IMC 30-34; Obesidad: IMC ≥ 30).
GPG: Ganancia de peso gestacional (Baja: <10 kg; Media: 10-15 kg; Alta: 16-19 kg; Muy alta: ≥20 kg).

quier categoría de IMC-PG no obesa. Una GPG baja fue protectora de macrosomía del RN, para madres de IMC-PG normal, sobrepeso u obeso. De manera correspondiente, GPG altas o muy altas fueron factores de riesgo de macrosomía del RN, sin importar el IMC-PG que presentara la madre. Sin embargo, el mayor riesgo de macrosomía lo presentan aquellas mujeres

con un IMC bajo peso al comienzo del embarazo, que presentan una GPG muy alta, es decir, aquellas mujeres con un cambio de peso más extremo.

Las variables IMC-PG y GPG evaluadas de forma conjunta en una regresión logística, mostraron que el IMC-PG tiene una mayor ponderación que la GPG en la explicación del RCIU (estadístico de Wald de 195.7

Tabla IV
RR (IC 95%) de RCIU y Macrosomía según combinación de IMC-PG y GPG. Uruguay, 2010-2012.

	GPG			
	Bajo	Normal	Alto	Muy alto
RCIU				
IMC-PG Bajo Peso	1,77 (1,17-2,68)*	1	0,59 (0,38-0,91)*	0,45 (0,22-0,90)*
IMC-PG Normal	1,56 (1,37-1,77)*	1	0,70 (0,61-0,81)*	0,56 (0,46-0,69)*
IMC-PG Sobrepeso	1,41 (1,13-1,76)*	1	0,68 (0,50-0,92)*	0,56 (0,37-0,84)*
IMC-PG Obesidad	1,21 (0,84-1,75)	1	0,54 (0,25-1,16)	1,11 (0,55-2,26)
Macrosomía				
IMC-PG Bajo Peso	1,30 (0,40-4,20)	1	3,72 (1,69-8,20)*	7,25 (3,07-17,07)*
IMC-PG Normal	0,62 (0,51-0,76)*	1	1,70 (1,48-1,94)*	2,62 (2,25-3,05)*
IMC-PG Sobrepeso	0,64 (0,52-0,80)*	1	1,51 (1,25-1,83)*	1,92 (1,54-2,40)*
IMC-PG Obesidad	0,70 (0,55-0,90)*	1	1,47 (1,04-2,09)*	1,89 (1,26-2,82)*

RR, riesgo relativo. IC 95%, intervalo de 95% de confianza.
RCIU, Retraso de Crecimiento Intrauterino (PN < 3000 g). Macrosomía (PN ≥ 4000 g.)
IMC, índice de masa corporal. Bajo peso, IMC < 18,5. Normal, IMC 18,5-24,9. Sobrepeso, IMC 30-34. Obesidad, IMC ≥ 30.
GPG, Ganancia de peso gestacional. GPG baja < 10 kg, GPG alta 16-19 kg, GPG muy alta: 20 kg y más.
*Valores estadísticamente significativos según IC 95%.

y 184.4 respectivamente). Sin embargo, al ajustar por edad, talla materna y paridad, la importancia de ambos factores sobre el RCIU se equipara (estadístico de Wald de 184.4 y 183.5 para IMC-PG y GPG respectivamente). De manera análoga ocurre para macrosomía (datos no mostrados).

Discusión

El presente trabajo puso en evidencia el riesgo que significa, aun en mujeres sanas, un IMC-PG y una GPG inadecuados para el crecimiento reducido o excesivo del feto, confirmando observaciones previas de la literatura^{10,11,19}. El diseño de la investigación excluyó condiciones o complicaciones conocidas del embarazo que pudieran afectar el crecimiento fetal y seleccionó sólo mujeres con partos únicos de término entre 39 y 41 semanas.

Las asociaciones de RCIU y macrosomía se dieron en el sentido esperado cuando se analizó el posible efecto independiente de la antropometría materna^{10,11,19}. Es decir, a mayor IMC-PG menor riesgo para RCIU y mayor riesgo para macrosomía, mientras que a mayor GPG menor RCIU y mayor macrosomía. En embarazadas con bajo IMC-PG se apreció un alto riesgo de RCIU y en embarazadas con elevado IMC-PG (sobrepeso u obesidad) un alto riesgo de macrosomía. En relación a la GPG se observaron tendencias similares en cuanto al sentido y al valor de RR comparadas con las antes descritas para IMC-PG. La magnitud del riesgo de RCIU fue mayor para IMC-PG adelgazada que para GPG baja.

La evaluación conjunta del IMC-PG y de la GPG, encontró que para cada subgrupo determinado por las categorías de IMC-PG, se presentaron riesgos de RCIU o macrosomía en el mismo sentido de lo descrito anteriormente. Una excepción fue el riesgo de macrosomía para mujeres con bajo peso que tienen una GPG muy alta, donde el riesgo de macrosomía fue 7 veces mayor que si hubieran experimentado una GPG media. Otra excepción fue el riesgo de RCIU en mujeres obesas, que no presentaron diferencias según las diferentes GPG. Las regresiones logísticas confirman estos resultados. Sin embargo, al ajustar por talla materna, edad materna y paridad, la importancia tanto del IMC-PG como de la GPG se equipararon, indicando que estas dos variables son influyentes en los resultados perinatales, aún controlando por posibles variables confundentes. Ello permite concluir que monitorear e intervenir durante el embarazo para obtener GPG adecuadas puede ser de gran ayuda; la literatura apoya esta afirmación¹⁴. Obviamente que también es importante llegar con un IMC-PG adecuado al momento del embarazo.

La alta casuística analizada fue una de las principales fortalezas del estudio ya que la gran mayoría de las asociaciones estudiadas resultaron con RR significativo. Por otra parte, como se señaló en Métodos, otra fortaleza es que esta información del nivel nacional del

Uruguay se analiza por primera vez en este tipo de estudios maternos. La principal debilidad del estudio es que no se ha realizado una evaluación específica sobre la calidad de los datos maternos y neonatales aunque la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) ha reconocido la confiabilidad de los registros de salud en el Uruguay¹⁵.

Mardones et al. estudiaron recientemente una cohorte de mujeres chilenas de características semejantes observando una GPG promedio similar: 13,78 y 13,28 kg en Uruguay y Chile, respectivamente¹³. Otras similitudes maternas se dieron en la distribución de las GPG: a) la presencia de una relativamente baja proporción de mujeres con GPG adecuada en ambos países: 46% y 42%, respectivamente, b) una alta proporción con GPG alta y muy alta: 31,9% y 33,9%, respectivamente, y c) también una proporción similar de GPG insuficiente: 22,2 y 24,4% en Uruguay y Chile, respectivamente. En cuanto al peso al nacer, las similitudes fueron también notables, con 3495 ± 407 g y 3505 ± 411 g, en Uruguay y Chile, respectivamente. Estas similitudes en el peso al nacer de mujeres sanas uruguayas y chilenas con partos de término revelarían, como se explica a continuación, que en su promedio influyen posiblemente en forma diferente la talla y el peso maternos. Por una parte, las mujeres chilenas fueron 5 cm más bajas: con promedio 162,04 cm y 156,62 en Uruguay y Chile, respectivamente, habiéndose demostrado que ello afecta el peso al nacer²⁰. Por otra parte, la mayor presencia de mujeres con sobre peso y obesidad sumada en el estudio chileno con respecto a los registros uruguayos, 41% y 33%, respectivamente, podría explicar que así compensaron el conocido efecto de la menor talla materna y que así pudieron tener un peso al nacer similar. Se ha demostrado que la baja talla materna y el bajo IMC se asocian con un riesgo aumentado de RCIU^{20,21} mientras que la obesidad del embarazo está relacionada con un mayor crecimiento fetal, mayor grasa corporal y mayor tamaño para la edad gestacional al nacer²².

No existe consenso en el mundo hoy sobre las guías adecuadas para ganar de peso durante el embarazo²³. Posiblemente en comunidades con promedio de talla materna alta las guías de la IOM sean las más adecuadas mientras que en comunidades con tallas maternas mayoritariamente bajas la recomendación de ganancia de peso materno debiera ser más restringida¹¹. En mujeres bajas, sería deseable el uso de otros instrumentos que consideren una ganancia de peso proporcional a la talla individual¹². Se sugiere comparar estos resultados perinatales obtenidos con las guías de la IOM y las categorías de GPG provenientes de Dinamarca con otros patrones^{11,18}.

Ha sido demostrado que un IMC-PG y una GPG inadecuados pueden reflejarse en respuestas adaptivas del feto que se asocian a un mayor riesgo de enfermedades en la vida adulta que pueden limitar las funciones físicas, mentales y sociales^{25,26}. En el Uruguay persiste un alto porcentaje de niños con bajo peso al nacer y la macrosomía continúa en aumento⁴. En Chi-

le se ha demostrado recientemente que un crecimiento fetal inadecuado, expresado en peso o talla al nacer inadecuados junto a la prematuridad, se asocia en niños escolares a un mayor riesgo de obesidad, retraso de talla, síndrome metabólico y resistencia insulínica, además de varios componentes específicos del síndrome metabólico²⁷. El riesgo de retraso de talla en los primeros 6 años de vida de niños chilenos está llegando a 12% y las alteraciones en el desarrollo, especialmente cognitivo y socioemocional, además de 12% de anemia en lactantes menores de 2 años, más las antes señaladas para el Uruguay son igualmente preocupantes^{4,6,28-31}.

El presente trabajo subraya la importancia de una óptima nutrición al inicio de la gestación así como también una adecuada ganancia de peso durante la gestación para disminuir el riesgo de RCIU y de macrosomía de los recién nacidos.

Agradecimientos

Se agradece a Ximena Moratorio directora del programa de Nutrición del Ministerio de Salud Pública del Uruguay, María Costa del proyecto Mil días de Igualdad de la comuna de Canelones y Álvaro Arroyo de la oficina de UNICEF, Uruguay, por su permanente apoyo para la realización del trabajo.

El estudio y validación inicial de los datos del SIP fue financiado por la oficina de UNICEF en el Uruguay y la comuna de Canelones, Uruguay. La Universidad Católica del Uruguay apoyó el viaje de IB y LK a Chile para desarrollar el trabajo con FM y AD en el Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad de Chile. Ninguna de estas instituciones tuvo influencia en el diseño del estudio, recolección o análisis de los datos, en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Referencias

- Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División Epidemiología. Uruguay. Montevideo: *Primera encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles*. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/1er_enfrecnt_2006_1.pdf
- Pisabarro R, Recalde A, Irrazabal E, Chaftare Y. ENSO niños 1: Primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad en niños uruguayos. *Rev Méd Urug* 2002; 18:244-250.
- Pisabarro R, Gutierrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A, Chaftare Y, et al. Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más). *Rev Méd Urug* 2009; 25 (1):14-26.
- Ministerio de Salud Pública. Red Uruguaya de Apoyo a la Nutrición y Desarrollo Infantil (RUANDI). Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). *Encuesta de lactancia, estado nutricional y alimentación complementaria en niños y niñas menores de 24 meses*. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: http://www.unicef.org/uruguay/spanish/uy_media_Encuesta_de_lactancia.pdf.
- Arroyo A, De Armas G, Retamoso A, Vernazza L. *Observatorio de los derechos de la infancia y la adolescencia en Urugu*

- guay 2012. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) Uruguay, 2012. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: <http://www.unicef.org/uruguay/spanish/observatorio-2012-web20121030.pdf>
- Illa M, Moll MJ, Satriano R, Ferreira R, Estefanell C, Sayagués B, et al. Estudio de la frecuencia y magnitud del déficit de hierro en niños de 6 a 24 meses de edad, usuarios de los servicios del Ministerio de Salud Pública. *Arch Pediatr Urug* 2008. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: http://www.sup.org.uy/Archivos/adp79-1/pdf/adp79-1_5.pdf
- Kramer MS, Séguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14(3):194-210.
- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23 (6):588S-595S.
- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr* 2001; 4(2B):611-24.
- Rosso P. *Nutrition and metabolism in pregnancy*. New York: Oxford University Press, 1990.
- Institute of Medicine. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, National Academy Press 2009.
- Mardones F, Rosso P. A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Matern Child Nutr* 2005; 1 (2): 77-90.
- Mardones F, García-Huidobro T, Ralph C, Farías M, Domínguez A, Rojas I, et al. Influencia combinada del índice de masa corporal pregestacional y de la ganancia de peso en el embarazo sobre el crecimiento fetal. *Rev Med Chile* 2011; 139:710-716.
- Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, Kunz R, Mol BW, Coomarasamy A, Khan KS. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012; 344:e2088.
- Pan American Health Organization (PAHO/WHO). *Salud en las Américas*. 2012. Accesado: Mayo 24, 2013. Disponible en: <http://www.paho.org/saludenlasaméricas/>
- Ministerio de Salud Pública. *Mortalidad infantil Uruguay 2012. Montevideo, 2013*. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: <http://www2.msp.gub.uy/andocasociado.aspx?6487,26081.pdf>
- Uruguay en cifras. Instituto Nacional de Estadística. Montevideo 2012. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/biblioteca/uruguayencifras2012/cap%-C3%ADtulos/Poblaci%C3%B3n.pdf>
- Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen TIA, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6):1750-9.
- Mardones F, Farías M. Nutrición materna. En: *Alto Riesgo Obstétrico*. Segunda edición. Editores: Enrique Oyarzún, Ricardo Gómez, Andrés Poblete. Ediciones Universidad Católica, Santiago, Chile. Capítulo 4. 2013: 69-82. ISBN N° 978-956-14-1379-5.
- Mardones F, Grandi C, Moratorio X. Capítulo 8: Vida fetal y crecimiento saludable. En: *Crecimiento saludable. Entre la desnutrición y la obesidad en el Cono Sur*. R Uauy, S Carmuega, eds. 1ª. ed. Buenos Aires: Asociación civil Danone para la Nutrición, la salud y la calidad de vida; 2012: 153-174. ISBN N° 978-987-28033-0-8.
- Krammer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65:663-737.
- Fall C. Maternal nutrition: effects on health in the next generation. *Indian J Med Res* 2009; 130:593-599.
- Scott C, Andersen CT, Valdez N, Mardones F, Nohr EA, Poston L, Loetscher KC, Abrams B. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:167 doi:10.1186/1471-2393-14-167. Publicado: 15 Mayo, 2014.
- Mardones F. Challenges of addressing overnutrition and under-nutrition during pregnancy in Chile/Latin America. In: Gussler J, Graham MA, eds. *Pregnancy Nutrition and Later Health Outcomes*. Report of the 112th Abbott Nutrition Research Conference. Columbus, Ohio: Abbott Nutrition; 2012: 151-160.

25. Mardones F. Origen temprano de las enfermedades crónicas: Implicancias en Pediatría. Capítulo 9, Parte I: Pediatría integral y familia en la comunidad. *Meneghello Pediatría*, 6ª Edición. Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A, eds. Buenos Aires: Editorial Panamericana, ISBN: 978-987-28033-0-8. 2013; 45-51.
26. Adair L. Long term consequences of nutrition and growth in early childhood and posible preventive interventions. In: *International nutrition: achieving millennium goals (mdg) and beyond*. Nestlé nutrition institute workshop series. Vol. 78. Black RE, Singhal A, Uauy R., eds. Karger: Basel (Switzerland); pp 11-120.
27. Mardones F, Arnaiz P, Pacheco P, Dominguez A, Villarroel L, Eriksson JG, et al. Associations of prenatal growth with metabolic syndrome, insulin resistance and nutritional status in Chilean children. *Biomed Res Int* 2014. Manuscript 472017. En prensa.
28. Ministerio de Salud, Chile. Población en control según estado nutricional, por Región y Servicio de Salud, Sistema NSS 2013. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: http://intra-deis.minsal.cl/reportesrem/2013/PBC_ESTADO_NUTRICIONAL_2/PBC_ESTADO_NUTRICIONAL_2.aspx
29. Gobierno de Chile. Programa Chile Crece Contigo. Paula Bedregal y cols. Informe final, Noviembre 2013. Levantamiento de datos estudio evaluación Programa de Apoyo al Desarrollo Biopsicosocial. Accesado: Mayo 23, 2014. Disponible en: http://www.crececontigo.gob.cl/wp-content/uploads/2014/05/112013-INFORME-FINAL_Evaluaci%C3%B3n-PADB.pdf
30. Hertrampf, E., Olivares, M., Pizarro, F. y Walter, T. 2001. Impact of iron fortified milk in infants: evaluation of effectiveness. XVII International Congress of Nutrition. *Ann Nutr Metab* 1001; 45 (Suppl) 1: 117.
31. Torrejón CS, Castillo-Durán C, Hertrampf ED, Ruz M. Zinc and iron nutrition in Chilean children fed fortified milk provided by the Complementary National Food Program. *Nutrition* 2004; 20(2):177-80.



Original / *Valoración nutricional*

Soporte nutricional perioperatorio en los pacientes programados para cirugía digestiva en el Hospital Mateu Orfila (Maó-Menorca)

Josep Lluch Taltavull¹, Gabriel Mercadal Orfila¹ y Fernando Alcaide Matas²

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Cirugía General Digestiva. España.

Resumen

La desnutrición se asocia con elevadas tasas de morbilidad postoperatoria. En este estudio piloto se ha evaluado la efectividad de un programa de apoyo nutricional perioperatorio a pacientes que iban a someterse a cirugía programada de cirugía mayor digestiva.

Se administró de forma perioperatoria la fórmula enteral hipercalórica/hiperproteica (Fresubin® protein energy drink) al grupo de pacientes con riesgo nutricional/desnutrición (RN/DN). Con el objeto de valorar la efectividad de la intervención nutricional preoperatoria, se ha comparado los resultados respecto a un grupo control retrospectivo. Entre los dos grupos con RN/DN se encontraron diferencias estadísticamente significativas en incidencia de vómitos, infección herida, hiperglucemia, exitus hospitalario, estancia hospitalaria, estancia en UCI y administración de NPT.

Se ha demostrado una mejor evolución tras la cirugía en el grupo de pacientes con RN/DS que han sido suplementados de forma preoperatoria con una fórmula de nutrición enteral.

(Nutr Hosp. 2014;30:650-662)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7204

Palabras clave: *Nutrición enteral perioperatoria. Cirugía digestiva. Malnutrición. Morbimortalidad.*

Abreviaturas

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.

DNH: Desnutrición hospitalaria.

NN: Normonutridos.

RN: Riesgo nutricional.

SOPORTE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO EN LOS PACIENTES PROGRAMADOS PARA CIRUGÍA DIGESTIVA EN EL HOSPITAL MATEU ORFILA (MAÓ-MENORCA)

Abstract

Malnutrition is associated with high postoperative morbidity and mortality rates. This pilot study evaluated the effectiveness of a peri-operative nutritional support programme for patients who were about to undergo major gastrointestinal surgery.

A high-calorie/high-protein enteral formula was administered peri-operatively to the group of patients at nutritional risk/with malnutrition (NR/MN). In order to assess the effectiveness of the preoperative nutritional intervention, the results were compared to a retrospective control group. Statistically-significant differences were found between the two NR/MN groups in incidence of vomiting; wound infection; hyperglycaemia; death in hospital; length of hospital stay; time in ICU; and administration of TPN.

Postoperative progress was found to be better in the group of NR/MN patients supplemented preoperatively with an enteral nutrition formula.

(Nutr Hosp. 2014;30:650-662)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7204

Key words: *Nutrición enteral perioperatoria. Cirugía digestiva. Malnutrición. Morbimortalidad.*

DN: Desnutrición.

D-N: Dietista-Nutricionista.

FANBAL: Filtro automatizado nutricional Baleares.

NE: Nutrición Enteral.

MNA: Mini Nutritional Assessment.

Introducción

La nutrición artificial ha experimentado un desarrollo muy importante en los últimos años, con avances derivados de la profundización en el conocimiento de la inmunología, la biología molecular y otras ciencias básicas. En este breve periodo de tiempo, han aparecido nuevas líneas de investigación centradas en la búsqueda de estrategias terapéuticas que permitan modifi-

Correspondence/Correspondencia: Josep Lluch Taltavull.

Hospital General Mateu Orfila de Menorca.

Ronda de Malbúger, 1.

07703 Maó.

E-mail: Joseplluch@gmail.com / josep.lluch@hgmo.es

Recibido: 3-IV-2014.

1.ª Revisión: 6-IV-2014.

Aceptado: 23-IV-2014.

car la respuesta metabólica a la agresión y en el papel del soporte nutricional perioperatorio con formulas de nutrición enteral (NE).

La desnutrición hospitalaria (DNH) continúa siendo la causa más frecuente de aumento de la morbilidad y uno de los principales problemas de salud en todo el mundo¹⁻⁶.

Es importante identificar a los pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición a fin de instaurar lo antes posible un soporte nutricional adecuado. Para ello son necesarios sistemas informatizados de detección o cribaje de población que actúen como alarmas.

La Evaluación Nutricional Perioperatoria identificaría a individuos desnutridos (DN) que requieran Intervención Nutricional Perioperatoria ó para identificar aquellos individuos que están en riesgo nutricional (RN), también permite establecer el pronóstico nutricional perioperatorio.

Varios son los autores que han señalado la alta incidencia de desnutrición en el entorno hospitalario, siendo un apunte particular para los enfermos quirúrgicos. El interés viene determinado por si la mejora de su estado nutricional antes de la intervención permite prevenir o mitigar el riesgo de complicaciones postoperatorias^{7,8}.

Existen pocos estudios que valoren los efectos de la nutrición enteral preoperatoria. Ello es debido a la gran importancia que se dio a la nutrición parenteral dentro del campo de la nutrición artificial. Hasta hace poco tiempo la nutrición parenteral era el único método nutricional usado en el postoperatorio para aquellos pacientes malnutridos en los que se preveía un largo ayuno postquirúrgico. En los últimos años estamos asistiendo a la instauración de consejo dietético y de nutrición enteral pre y postoperatoria no sólo como método de apoyo nutricional sino como un medio de aumentar las defensas inmunológicas de los pacientes⁸.

En esta misma línea, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) considera en su guías que el soporte enteral con sustancias inmunomoduladoras en el perioperatorio es el método terapéutico de elección; la nutrición parenteral debe considerarse una alternativa únicamente en los casos en los que no es posible obtener acceso enteral o cuando su uso está contraindicado⁹.

Creemos que una intervención dietético-nutricional pre y postoperatoria en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de cirugía mayor puede introducir ventajas significativas en el devenir clínico para un gran número de pacientes¹⁰⁻¹⁵. Múltiples estudios evidencian que existe una relación entre la situación nutricional previa a la intervención y la evolución posterior del paciente^{14,16-19}.

De confirmarse su efectividad, podría plantearse la sustitución de la práctica actual de alimentar artificialmente por vía parenteral a estos enfermos, por la administración de nutrición perioperatoria enriquecida en los casos que sea posible, lo que implicaría ventajas

tanto clínicas, como económicas, dada la importante diferencia en el número de complicaciones entre ambos tipos de nutrición.

Existe una relación entre la situación nutricional previa a la intervención y la evolución posterior del paciente. La desnutrición —tanto calórica como proteica— complica y alarga cualquier proceso hospitalario²⁰, siendo en las situaciones críticas como el postoperatorio de resección tumoral o tras la cirugía motivada por la presencia de complicaciones cuando el deterioro nutricional se hace más intenso²¹ y el hecho de que el paciente vaya a la cirugía lo mejor nutrido posible cobra la máxima importancia.

Se hace precisa por esta razón una valoración nutricional detallada al ingreso del paciente²² que permita no sólo diagnosticar diferentes grados de desnutrición, sino también distinguir entre pacientes que necesitan terapia nutricional y aquellos que no la precisan²³. En el Hospital Mateu Orfila (Menorca) se ha implantado en los últimos años el método FANBAL de cribado automatizado que ha permitido detectar de una forma precoz los pacientes con riesgo de desnutrición, susceptibles de ser evaluados y de recibir un soporte nutricional adecuado²⁴.

La necesidad de la valoración y el tratamiento con soporte nutricional enteral específico en enfermos desnutridos²⁵, especialmente aquellos que van a ser sometidos a cirugía digestiva mayor, ha quedado reflejada en las Guías de la ESPEN, recientemente actualizadas. Estas guías, elaboradas por los mejores expertos en la materia, recomiendan utilizar la NE preferentemente con sustancias inmunomoduladoras (arginina, ácidos grasos w-3 y nucleótidos) en el perioperatorio, independientemente del riesgo nutricional; siempre que sea posible, administrar estas fórmulas entre 6-10 días antes de la cirugía^{9,10}; continuar en el postoperatorio otros 5-7 días, o hasta que el paciente tolere tras una cirugía sin complicaciones⁹.

En definitiva, los pacientes que menos complicaciones gastrointestinales, infecciosas y quirúrgicas presentan son los que llegan a la cirugía con un buen estado nutricional; los desnutridos suplementados consiguen evolucionar mejor que los desnutridos no suplementados con diferencia significativas en algunas complicaciones^{15,16,26}.

Desde el punto de vista funcional debemos tener en cuenta no sólo si la suplementación nutricional consigue una mejora clínica sino de qué forma se afectan parámetros como la calidad de vida del paciente. Además, la aplicación de un soporte nutricional perioperatorio con características inmunomoduladoras es un factor que ha contribuido a disminuir de forma significativa la estancia hospitalaria en los pacientes desnutridos²⁷. Esta situación tiene además un efecto de coste oportunidad al reducir los días de ingreso y facilitar su incorporación social al alta.

Por tanto, prevenir la desnutrición hospitalaria o, en el caso de que ya exista, procurar su atenuación con un soporte nutricional específico se manifiesta como un objetivo prioritario en el tratamiento del enfermo programado para cirugía digestiva. Los resultados de este estudio se suman a los de otros más amplios que demuestran que la desnutrición implica un mayor número de complicaciones tras la cirugía, estancias hospitalarias más alargadas, mayor coste económico y mortalidad más elevada²⁸⁻³¹.

Objetivos

Nos proponemos evaluar la efectividad de un programa de soporte nutricional perioperatorio en los pacientes programados para cirugía digestiva en el Hospital Mateu Orfila, comparando parámetros de morbilidad postoperatoria entre pacientes desnutridos suplementados con una fórmula hipercalórica/hiperproteica y pacientes de un grupo retrospectivo desnutridos no suplementados.

Material y métodos

En este proyecto piloto realizado en el Hospital Mateu Orfila (Menorca) se ha desarrollado un sistema de cribado que permita valorar a los pacientes programados para cirugía digestiva mayor en el Hospital Mateu Orfila de Menorca. A todos ellos el Dietista-Nutricionista (D-N) ha valorado su estado nutricional en 3 fases:

1. En la primera, aprovechando el momento de la visita perioperatoria con el anestesta o en caso de no ser posible, mediante contacto telefónico. En el caso de presencia de RN o criterios diagnósticos de DN moderada o grave se les ha suministrado preoperatoriamente la fórmula enteral Fresubin® protein energy drink. Los pacientes que han presentado cualquier síntoma gastrointestinal previo al estudio han sido excluidos.
2. Segunda valoración dentro de las 48 horas siguientes a su admisión programada perioperatoria.
3. Se ha revalorado por tercera vez el estado nutricional (EN) previo al alta de los pacientes ya postoperados y se les ha entregado unas pautas y consejos dietéticos postcirugía. Con el objeto de valorar la efectividad de la intervención nutricional en pacientes desnutridos o elevado riesgo ingresados en el servicio de cirugía general, se ha comparado los resultados respecto a un grupo control retrospectivo.

Sujetos

Se ha realizado un estudio piloto sobre 63 pacientes, 24 (38,09%) mujeres y 39 (61,91%) hombres, ingresados en el Hospital General Mateu Orfila de Menorca que iban a someterse a cirugía programada de cirugía mayor digestiva durante un periodo de 1 año. La recogida de datos de estos pacientes se realizó entre enero de 2012 y diciembre de 2012.

Del total de 63 pacientes: 40 pacientes pertenecen a un grupo prospectivo y los 23 restantes a un grupo retrospectivo.

La muestra de 40 pacientes pertenecientes al grupo prospectivo ha sido valorada nutricionalmente entre 6-10 días previos a la intervención coincidiendo con la visita al anestesta o mediante contacto telefónico, y se les dieron unas pautas y consejos dietéticos antes de la intervención. Posteriormente, la muestra fue dividida en dos grupos: los pacientes que sufrían desnutrición (DN) o con criterios de elevado riesgo nutricional (RN) se les administró preoperatoriamente la fórmula enteral hipercalórica/hiperproteica (Fresubin® protein energy drink) (grupo 2 prospectivo DN/RN suplementados), y a los otros no se les dio ningún preparado nutricional antes de la cirugía (grupo 1 prospectivo normonutrido no suplementados).

En cambio, la muestra de 23 pacientes perteneciente al grupo retrospectivo se seleccionó de una base histórica en base al cumplimiento de los criterios de exclusión/inclusión del estudio. Se recogió información de pacientes que fueron programados para cirugía digestiva y sufrían DN/RN pero no fueron suplementados antes de la cirugía (Grupo 3 retrospectivo DN/RN no suplementados). Los resultados de este estudio han permitido diseñar un estudio epidemiológico prospectivo.

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

Variables recogidas

Como variables epidemiológicas se recogieron: edad, sexo, diagnóstico y tipo de cirugía. Como variables clínicas se recogieron: situación nutricional valorado en 3 fases (6-10 días antes de la cirugía, dentro de las 24-48h siguientes a la admisión hospitalaria y previo al alta) mediante screening analítico (FANBAL) y el test Mini Nutritional Assessment (MNA), mortalidad, mortalidad en los 6 meses posteriores, reingresos, días de administración de NP, días estancia en la UCI, estancia hospitalaria media, complicaciones gastrointestinales tras la cirugía (vómitos, diarreas, no tolerancia a la dieta) y evolutivas (infección herida, infección urinaria, infección respiratoria, sepsis, hiperglucemia, fracaso renal, fracaso intestinal, fístula digestiva).

La fórmula Fresubin® protein energy drink suministrada en el grupo 2 Prospectivo con RN/DN suplementados, ha sido una dieta oral, completa, hipercalórica e hiperproteica para pacientes con alto grado de estrés metabólico y pacientes quirúrgicos. La administración de esta fórmula al grupo 2 no sustituyó la ingesta oral ni el consejo dietético. La cantidad diaria pautada ha sido de dos bricks de 200 ml desde unos 6-10 días previos a la cirugía y tras la entrevista con D-N.

Se ha estimado el riesgo nutricional (RN) o el diagnóstico de desnutrición (DN) de los pacientes utilizando dos métodos: mediante el método FANBAL y el cuestionario estandarizado Mini Nutritional Assessment (MNA) excepto a los pacientes de la muestra del grupo 3 retrospectivo, que se había utilizado el test Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002).

Valoración nutricional mediante el sistema FANBAL

Screening automatizado basado en el algoritmo para clasificar el riesgo nutricional del paciente según el valor de: 1) colesterol, 2) linfocitos y 3) parámetro proteico (proteínas totales, albúmina o prealbúmina). Esto permite clasificar el riesgo de desnutrición (alto, moderado o bajo).

La información necesaria se está obteniendo del Laboratorio central. El grado de alerta de desnutrición llega cada día directamente al médico con el resultado de los análisis que ha solicitado.

Debido a las distintas interpretaciones y definiciones que se pueden adoptar para las complicaciones gastrointestinales, en este estudio se adoptarían las definiciones fijadas en el Estudio COMGINE³².

Método Fanbal				
Parámetro	Normal	Leve	Moderada	Grave
Albúmina g/dl o proteínas totales g/dl	≥3,5	3-3,49	2,50-2,99	<2,5
o prealbúmina mg/dl	>18 (0)	15-17,9 (2)	10-14,9 (4)	< 10 (6)
Colesterol mg/dl	> 180 (0)	140-179 (1)	100-139 (2)	< 100 (3)
Linfocitos (%)	> 17 (0)	12-16,9 (1)	8-11,9 (2)	<8 (3)
Rango total	0-1	2-4	5-8	9-12
Riesgo nutricional (RN)	Bajo		Moderado	Alto riesgo

Definición considerada de las complicaciones gastrointestinales de la NE

- Diarrea. Número de deposiciones igual o superior a 5 en un período de 24 h o si el paciente presenta dos deposiciones de un volumen aproximado de 1.000 ml/deposición en el mismo período.

El consejo dietético que se les entregaría a los grupos 1 y 2 (NN no suplementado y con DN/RN suplementados) en la primera valoración realizada por el D-N ha consistido de unas pautas dietéticas (Manual Recomendaciones nutricionales Novartis) con el objetivo de que mantengan o mejoren su estado nutricional de cara a la próxima cirugía.

Transcurrida la cirugía se ha valorado la evolución postoperatoria de los pacientes pertenecientes a los dos grupos mencionados anteriormente con las siguientes variables: (infecciones de la herida y de la vía urinaria, infección respiratoria, suspensión de la dieta tras no tolerancia, diarrea, vómitos, fracaso intestinal, fístula digestiva, fracaso renal, hiperglucemia, estancia media del proceso quirúrgico, mortalidad y reingreso posterior.

Resultados

En el estudio descriptivo de la muestra en el Hospital Mateu Orfila (HGMO), se han analizado 63 pacientes. En síntesis, las principales características de los diferentes grupos (Grupo 1: Prospectivo NN no suplementado; Grupo 2: Prospectivo con RN/DN suplementados; y Grupo 3: retrospectivo con RN/DN no suplementados) se muestran en la tabla I.

En el grupo 1 con una muestra de 25 pacientes, el 64 % de los cuales fueron hombres y 36%, mujeres. La

Tabla I
Principales características de la muestra estudiada (n = 63)

<i>Parámetros</i>	<i>Grupo 1 (Media ± SD)</i>	<i>Grupo 2 (Media ± SD)</i>	<i>Grupo 3 (Media ± SD)</i>
Edad	68,85 ± 10,52	66,15 ± 12,94	69,77 ± 13,92
Peso actual	76,52 ± 13,35	74,11 ± 19,63	66,35 ± 11,92
Peso habitual	79,39 ± 13,16	81,14 ± 26,00	68,42 ± 11,62
Índice de Masa Corporal (IMC)	26,88 ± 4,62	26,28 ± 7,06	25,13 ± 4,23
Circunferencia Braquial (CB)	27,18 ± 2,47	26,67 ± 3,69	-
Circunferencia Pantorrilla (CP)	34,53 ± 2,88	35,55 ± 5,74	-

media de edad estos sujetos incluidos en el estudio fue de 68,85±10,52 años.

La muestra estudiada presentaba un peso actual medio de 76,52 Kg y la media del peso habitual, 79,39 Kg. Otros parámetros antropométrico recogidos son la Circunferencia braquial (CB), con una media de 27,18 cm, y la Circunferencia de la Pantorrilla (CP), con una media de 34,53. Y por último, la distribución del IMC que nos muestra un valor medio 26,88 ± 4,62.

En el grupo 2 con una muestra de 15 pacientes, el 66,6 % de los cuales fueron hombres y 33,2 % mujeres. La media de edad de estos sujetos incluidos en el estudio fue de 66,15 ±12,94 años. La muestra estudiada presentaba un peso actual medio de 74,11 Kg y la media del peso habitual, 81,14 Kg. Una CB media de 26,67 cm, y de CP una media de 35,55. Y por último, la distribución del IMC nos muestra un valor medio 26,28 ± 7,06.

Por último, en el grupo 3 con una muestra de 23 pacientes, el 56,52 % de los cuales fueron hombres y 43,48 % mujeres. La media de edad de estos sujetos incluidos en el estudio fue de 69,77 ±13,92 años. La

muestra estudiada presentaba un peso actual medio de 66,35 Kg y la media del peso habitual, 68,42 Kg. Por lo que respecta a la CB y CP, no se disponen de los valores porque al ser la muestra del grupo retrospectivo, no fueron valorados mediante el test MNA, sino con el test Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), específico en pacientes hospitalizados. Por último, la distribución del IMC nos muestra un valor medio 25,13 ± 4,23.

Los principales diagnósticos motivo de cirugía programada de los 63 pacientes fueron (ver tabla II): neo de colon (63,49%), neo de recto (12,7%), neo gástrica (6,35%), colitis ulcerosa (4,7%), diverticulitis (4,7%), oclusión (3,17%), isquemia mesentérica (1,6%), neo páncreas (1,6%) y por otras patologías digestivas (1,6%). En lo referente al tipo de cirugía programada del tubo bajo digestivo, destacan por su alta prevalencia las siguientes intervenciones (ver tabla III): hemicolectomía (60,32%), ileostomía (12,7%), colostomía (11,11%), gastrectomía (6,35%), resección intestino delgado (3,18%), laparotomía exploradora (1,59%) y otras intervenciones de cirugía general digestiva (4,76%).

Tabla II
Diagnóstico motivo de ingreso HGMO

<i>Diagnóstico</i>	<i>Grupo 1 (n= 25)</i>	<i>Grupo 2 (n= 15)</i>	<i>Grupo 3 (n= 23)</i>	<i>Total</i>
Cáncer de colon	18 (72%)	10 (66,7%)	12 (52,18%)	40 (63,49%)
Colitis ulcerosa	0	0	3 (13,04%)	3 (4,7%)
Cáncer de recto	4 (16%)	1 (6,66%)	3 (13,04%)	8 (12,7%)
Oclusión intestinal	1 (4%)	1 (6,66%)	0	2 (3,17%)
Cáncer de páncreas	1 (4%)	0	0	1 (1,6%)
Diverticulitis	1 (4%)	0	2 (8,7%)	3 (4,7%)
Cáncer gástrico	0	1 (6,66%)	3 (13,04%)	4 (6,35%)
Otras patologías digestivas	0	1 (6,66%)	0	1 (1,6%)
Isquemia mesentérica	0	1 (6,66%)	0	1 (1,6%)

Tabla III
Tipo de cirugía digestiva

<i>Cirugía</i>	<i>Grupo 1 (n= 25)</i>	<i>Grupo 2 (n= 15)</i>	<i>Grupo 3 (n= 23)</i>	<i>Total</i>
Hemicolectomía	19 (76%)	6 (40%)	13 (56,5%)	38 (60,32%)
Resección intestino delgado	0	2 (13,33%)	0	2 (3,18%)
Laparotomía exploradora	1 (4%)	0	0	1 (1,59%)
Coslostomía	2 (8%)	2 (13,33%)	3 (13,04%)	7 (11,11%)
Gastrectomía	0	1 (6,66%)	3 (13,04%)	4 (6,35%)
Ileostomía	2 (8%)	3 (20%)	3 (13,04%)	8 (12,7%)
Otras cirugías digestivas	1 (4%)	1 (6,66%)	1 (4,35%)	3 (4,76%)
Otras patologías digestivas	0	1 (6,66%)	0	1 (1,6%)
Isquemia mesentérica	0	1 (6,66%)	0	1 (1,6%)

Por otro lado, tenemos los datos de la morbilidad que podemos observar en la tabla IV. Con el objeto de valorar la efectividad de un soporte nutricional perioperatorio entre los grupos que sufrían desnutrición (DN) o con criterios de elevado riesgo nutricional (RN), se han comparado los parámetros de morbilidad de los sujetos del Grupo 2 (Prospectivo con DN/RN suplementados) con respecto a los resultados del Grupo 3 (Retrospectivo con DN/RN no suplementados).

Los datos obtenidos, mostraron que en los pacientes del Grupo 3 aumentaban significativamente las variables de morbilidad, de la que destacan: infección de herida (0% vs 24,6%; $p = 0,001$), hiperglucemia (32,6% vs 59,6%; $p = 0,001$), exitus hospitalario (4,7% vs 14,0%; $p = 0,008$), estancia (9,86 días vs 13,54; $p = 0,006$), estancia en UCI (0,55 días vs 3,21; $p = 0,037$) y administración de DNP (1,67 días vs 6,78; $p = 0,001$).

Cuando iniciamos la dieta oral postoperatoria a estos pacientes un 7% del grupo 2 y un 15,8% del grupo 3 presentaron una mala tolerancia a la ingesta (tabla IV), no obstante no alcanzó una diferencia significativa ($p = 0,237$). De la misma forma ocurrió con los pacientes que sufrieron vómitos, con una mayor incidencia en los pacientes del Grupo 3 (26,3% G3 vs 7% G2 y con una significación de $p = 0,017$). En cuanto a los pacientes que presentaron diarrea no se obtuvo diferencia significativa entre los dos grupos (19,3% G3 vs 27,9% G2 y con una significación de $p = 0,562$).

Durante la estancia hospitalaria un 59,6% de los pacientes del grupo 3 y un 32,6% del grupo 2 presentaron hiperglucemia, con una diferencia significativa entre los dos grupos ($p = 0,001$). No se obtuvieron, sin embargo, diferencias significativas en la variable fracaso renal siendo $p = 0,235$ (14,0% G3 vs 7% G2).

En lo referente a las complicaciones infecciosas, en la variable de infección herida volvimos a tener mayor incidencia en el grupo 3 con respecto al grupo 2, ningún paciente del grupo 2 con DN/RN suplementado

presentó infección de la herida quirúrgica, pero si el 24,6% de los pacientes del G3 con DN/RN no suplementados con una significación de $p = 0,001$. En cambio, aunque la incidencia de las variables de infección urinaria (5,3% G3 vs 0% G2 y con una significación de $p = 0,070$), infección respiratoria (15,8% G3 vs 7% G2 y con una significación de $p = 0,134$) y sepsis (5,3% G3 vs 0% G2 y con una significación de $p = 0,136$) fueron mayores en el grupo 3 con respecto al grupo 2, no se demostraron diferencias significativas.

En lo referente a las complicaciones intrabdominales no se demostraron diferencias significativas en las variables de fístula digestiva (5,3% G3 vs 0% G2 y con una significación de $p = 0,305$) y fracaso intestinal (10,5% G3 vs 7% G2 y con una significación de $p = 0,575$).

La variable mortalidad presentó diferencias significativas siendo $p = 0,008$ (14% G3 vs 4,7% G2). En cuanto a la variable estancia hospitalaria tenemos una reducción de la estancia media de 3,68 días en el grupo 2 con respecto al grupo 3. La media de estancia obtenida en cada grupo fue: 9,86 ($\pm 3,13$) en el grupo 2 y 13,54 ($\pm 8,06$) en el grupo 3, obteniendo una $p = 0,006$ (tabla IV).

También observamos diferencias significativas en la variable de días de administración de Nutrición Parenteral (DNP) siendo $p = 0,001$. La media de administración de DNP obtenida en cada grupo fue: 1,67 ($\pm 3,44$) en el grupo 2 y 6,78 ($\pm 6,07$) en el grupo 3. En lo referente a la variable de días de estancia en la UCI tenemos una reducción de 2,66 días en el grupo 2 con respecto al grupo 3. La media de estancia en la UCI obtenida en cada grupo fue: 0,55 ($\pm 1,80$) en el grupo 2 y 3,21 ($\pm 8,07$), obteniendo una $p = 0,037$.

En la figura 1 y 2 se muestran las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 2 (Prospectivo con DN/RN suplementados) y el grupo 3 (Retrospectivo con DN/RN no suplementados).

Tabla IV
Los datos se presentan como media (DS) o número de pacientes (%)

Parámetros morbilidad Estudiados	Grupo 2 Prospectivo con DN/RN suplementados	Grupo 3 Retrospectivo con DN/RN no suplementados	Valor p*
Fracaso intestinal	3 (7,0%)	6 (10,5%)	0,575
Fístula digestiva	0 (0%)	3 (5,3%)	0,305
Fracaso renal	3 (7,0%)	8 (14,0%)	0,235
Infección respiratoria	3 (7,0%)	9 (15,8%)	0,134
Infección urinaria	0 (0%)	3 (5,3%)	0,070
Infección herida	0 (0%)	14 (24,6%)	0,001
Hiperglucemia	14 (32,6%)	34 (59,6%)	0,001
Exitus hospitalario	2 (4,7%)	8 (14,0%)	0,008
Intolerancia dieta post intervención	3 (7,0%)	9 (15,8%)	0,237
Vómitos	3 (7,0%)	15 (26,3%)	0,017
Diarrea	12 (27,9%)	11 (19,3%)	0,562
Sepsis	0 (0%)	3 (5,3%)	0,136
Días Nutrición Parenteral (DNP)	1,67 (± 3,44)	6,78 (± 6,07)	0,001
Días estancia UCI	0,55 (± 1,80)	3,21 (± 8,07)	0,037
Estancia hospitalaria	9,86 (±3,13)	13,54 (±8,06)	0,006

*El análisis estadístico realizado con SPSS v 12.0, se realizó con la prueba ji-cuadrado para variables categóricas y comparación de medias con t student, para variables continuas. Se consideró significativo el valor $p < 0,05$.

Por otra parte, con relación a las determinaciones bioquímicas se ha realizado una comparación de los indicadores bioquímicos entre los pacientes del Grupo 2 y del grupo 3. Como se ha comentado anteriormente, uno de los métodos que se ha utilizado para valorar el EN de los pacientes incluidos en el estudio ha sido el sistema FANBAL, un screening automatizado basado en el algoritmo para clasificar el riesgo nutricional del paciente según el valor de: 1) colesterol 2) linfocitos y 3) parámetro proteico (proteínas totales, albúmina o prealbúmina).

En cuanto a estos marcadores de malnutrición, observamos diferencias entre los parámetros biológicos

e inmunológicos de una A/S prequirúrgica (6-10 días previos al ingreso) y una A/S dentro de las 24-48h siguientes a la admisión hospitalaria. Destacar que tanto en el grupo 2 como el grupo 3, se ha apreciado una disminución de los indicadores biológicos e inmunológicos (ver tabla V) durante el periodo que transcurre entre las dos analíticas (A/S prequirúrgica y la A/S de control en el ingreso). No obstante, en el grupo 3 estas modificaciones al ingreso fueron mayores con una significación estadística en los parámetros de colesterol total ($p = 0,020$), linfocitos ($p = 0,016$), proteínas totales (0,001) y albúmina (0,023). En cambio, en el grupo 2, pese a que también se apreciaba una disminución de

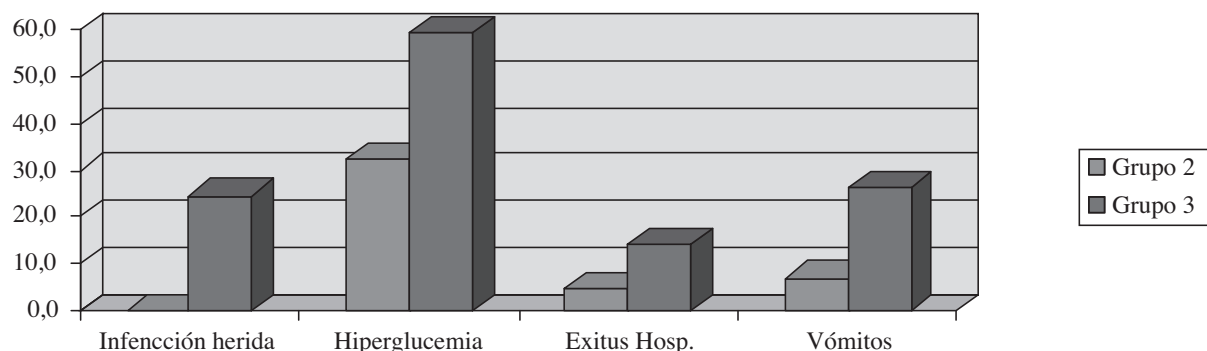


Fig. 1.

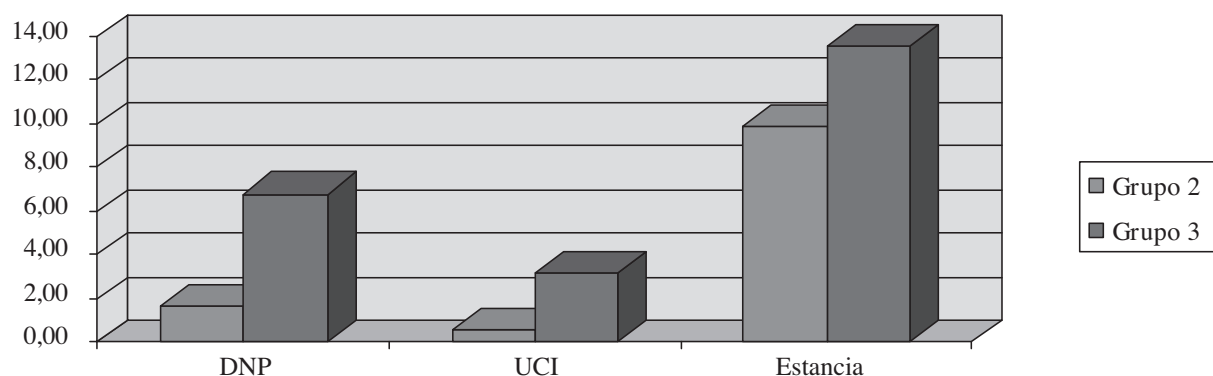


Fig. 2.

los valores biológicos e inmunológicos, esta variación es menor y únicamente se observa significación estadística en los indicadores de linfocitos ($p = 0,002$) y colesterol total ($p = 0,005$). Parece, pues, que la precocidad de un soporte nutricional perioperatorio en el grupo 2 puede tener efectos beneficiosos sobre una mayor preservación del compartimiento magro, y por lo tanto, llegar a la intervención con un mejor estado nutricional con respecto al grupo 3 no suplementados.

Además, en lo referente a las variaciones entre la A/S prequirúrgica y la A/S previa al alta del paciente, asimismo se observan mayores diferencias significativas en el grupo 3, que presentó una disminución significativa de los parámetros de proteínas totales ($p = 0,003$), albúmina ($p = 0,010$) y linfocitos ($p = 0,018$) entre los valores del preoperatorio y del alta. En cambio, en el grupo 2 únicamente es significativo la reducción del valor de proteínas totales ($p = 0,042$), dato que sugiere que aunque se produce durante el postoperatorio un deterioro del estado nutricional, se consigue una mayor preservación del compartimiento magro y

de la respuesta inmunitaria en el grupo 2 con respecto al grupo 3.

Debemos tener en cuenta que los pacientes sometidos a cirugía digestiva muy agresiva sufren por lo general un prolongado ayuno tras la intervención, si a esto le sumamos que tanto el grupo 2 como el 3, presentaban DN/RN en el periodo preoperatorio, todo ello contribuye a la disminución de los indicadores biológicos e inmunológicos y a la aparición de complicaciones en el postoperatorio.

Por lo tanto, una disminución de los indicadores biológicos e inmunológicos ya antes de la cirugía y en el periodo postoperatorio es importante y puede inducir riesgo de aparición de conocidas consecuencias de la malnutrición como son la disminución de la respuesta inmune, mala cicatrización de las heridas o aumento de los parámetros de morbilidad como se ha visto en nuestro estudio piloto (infección herida, hiperglucemia, exitus hospitalario, vómitos, incremento de los días de administración de NP, aumento de la estancia hospitalaria y de los días de ingreso en la UCI).

Tabla V

Los datos se presentan como media (DS) o número de pacientes (%)

Parámetros Estudiados	Grupo 2 Prospectivo con DN/RN suplementados			Grupo 3 Retrospectivo con DN/RN no suplementados		
	A/S 1 Prequirúrgica	A/S 2 ingreso	Valor p	A/S 1 Prequirúrgica	A/S 2 ingreso	Valor p
Prealbúmina	10,50±4,94	11,83±5,53	0,802	22,3±14,57	16,47±8,81	0,484
Colesterol total	168,9±36,26	118,55±32,45	0,005	184,33±31,58	139,58±45,04	0,020
Linfocitos	23,92±8,96	12,27±6,59	0,002	30,69±14,54	17,39±12,96	0,016
Proteínas totales	6,41±0,65	5,90±0,85	0,102	6,61±0,71	5,40±0,76	0,000
Albúmina	3,64±0,69	3,13±0,48	0,076	3,95±0,56	3,12±0,71	0,023
Peso actual	74,11±19,63	75,19±20,60	0,808	66,35±11,92	64,78±10,81	0,297
Índice Masa Corporal (IMC)	26,28±7,06	26,64±7,45	0,830	25,13±4,23	24,56±3,69	0,228

Tabla VI
Los datos se presentan como media (DS) o número de pacientes (%)

Parámetros Estudiados	Grupo 2 Prospectivo con DN/RN suplementados			Grupo 3 Retrospectivo con DN/RN no suplementados		
	A/S 1 Prequirúrgica	A/S 2 alta	Valor p	A/S 1 Prequirúrgica	A/S 2 alta	Valor p
Prealbúmina	10,50±4,94	19,17± 7,04	0,166	22,3±14,57	18,24±7,75	0,529
Colesterol total	168,9±36,27	143,0±40,53	0,122	184,33±31,58	151,38±43,92	0,052
Linfocitos	23,92±8,96	20,81±12,93	0,458	30,69±14,54	18,85±11,92	0,018
Proteínas totales	6,41±0,65	5,78±0,88	0,042	6,61±0,71	5,67±0,80	0,003
Albumina	3,64±0,69	3,20±0,35	0,071	3,95±0,56	3,24±0,54	0,010
Peso actual	74,11±19,63	74,04±19,70	0,925	66,35±11,92	65,84±12,76	0,460
Índice Masa Corporal (IMC)	26,28±7,06	26,22±7,11	0,950	25,13±4,23	24,82±4,61	0,337

En cambio, los cambios antropométricos (peso actual, IMC) producidos durante el estudio no pueden correlacionarse de forma significativa con los observados en los parámetros biológicos e inmunológicos. Estos hallazgos ponen de manifiesto la pobre asociación existente entre los distintos índices bioquímicos y de composición corporal, lo cual implica la necesidad de obtener información a través de distintos indicadores de valoración del estado nutritivo a la hora de interpretar los cambios derivados de una intervención nutricional en estos enfermos.

Discusión

Diversos estudios han demostrado una prevalencia de desnutrición de los pacientes quirúrgicos programados de un 20-60%³³, una incidencia del 35-70%³⁴ y que sólo el 15% de la población de pacientes ambulatorios tiene reconocida una desnutrición y recibe un tratamiento nutricional³⁵. Como se ve, el impacto que la desnutrición va a comportar en el paciente quirúrgico es tema de gran interés, porque su mal estado nutricional va ser un factor de riesgo³⁶ para desarrollar complicaciones postoperatorias^{7,8,10,11,14,37-46} con una mayor estancia hospitalaria^{16,38} y un incremento de la morbilidad^{39,47}.

Diferentes autores han puesto de manifiesto que los pacientes programados para cirugía gastrointestinal y que están en riesgo de desnutrición tienen una mayor tasa de mortalidad, morbilidad y estancia hospitalaria⁴⁸⁻⁵⁰. Según el estudio de Schiesser³⁶ un 14% de los pacientes programados para cirugía gastrointestinal (GI) electiva estaban en riesgo de desnutrición, y de éstos, el 40% sufrieron complicaciones postoperatorias, valor significativamente mayor que para los que estaban bien nutridos.

El estado nutricional de los pacientes preoperatorios está bien documentado en la literatura, se ha observado que el 9% de los pacientes sometidos a cirugía GI electiva tenían un índice de masa corporal indicativo de desnutrición, el 54% había perdido peso de manera involuntaria en los seis meses previos a la cirugía y el 17% había perdido más del 10% de su peso corporal en el mismo período, que es clínicamente significativo⁵¹. En una encuesta del Reino Unido el 40% de los pacientes con enfermedad GI estaban en riesgo de desnutrición en comparación al 28% de todos los ingresos hospitalarios⁵². Además, se ha demostrado que un mal estado nutricional afecta perjudicialmente el resultado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía colorectal⁵³.

La desnutrición ha demostrado ser un indicador pronóstico significativo de complicaciones postoperatorias^{10,54}, repercutiendo negativamente en los costes sanitarios. Según el estudio PREDyCES⁵⁵ se observa que los pacientes que desarrollaron desnutrición durante la hospitalización presentaron un mayor coste en comparación con los pacientes sin desnutrición. Este estudio incluyó a 1576 pacientes atendidos en 31 centros hospitalarios del SNS. La desnutrición (al ingreso y/o al alta) se asoció a un coste hospitalario adicional de entre el 20% y el 72% respecto a los pacientes sin desnutrición. Los resultados de estas estimaciones muestran que el coste potencialmente atribuible a la DH en España sería de entre 911 y 1697 millones de euros. El impacto económico-sanitario de la desnutrición para el SNS indica la necesidad de extender el cribado sistemático del estado nutricional a los pacientes quirúrgicos programados permitiendo la implementación de intervenciones nutricionales de conocida efectividad y aumentando así la calidad de la asistencia hospitalaria. Con la consolidación de un programa de apoyo nutricional perioperatorio, dismi-

nuirán las principales consecuencias de la desnutrición en el paciente postoperado¹⁰⁻¹⁶. Similares conclusiones fueron obtenidas en el estudio de Smedley y el de Beber-Holgersen^{56,57}, que observaron una mejora en los parámetros antropométricos y el resultado clínico, en los pacientes desnutridos que recibieron un programa de apoyo nutricional.

En el presente trabajo se comprueba la existencia de una asociación directa entre los sujetos del grupo 3 Retrospectivo con RN/DN no suplementados y el incremento de la morbilidad con respecto al grupo de pacientes del grupo 2 Prospectivo con RN/DN suplementados (tabla IV). Además, se han observado variaciones en los indicadores bioquímicos entre la A/S prequirúrgica, la A/S al ingreso y la A/S previa al alta, de los sujetos del grupo 2 y 3 (tabla V y VI).

La cantidad diaria de NE pautaada en los pacientes del Grupo 2 Prospectivo con RN/DN ha sido de dos bricks de 200 ml desde unos 6-10 días previos a la cirugía y tras la entrevista con D-N. Idéntica cantidad de NE era la pautaada en dos ensayos en el Reino Unido^{58,59}.

Al comparar nuestros resultados de mortalidad hospitalaria (14% G3 vs 4,7% G2; $p=0,008$) con la de un trabajo que analiza la efectividad de un programa de apoyo nutricional perioperatorio en España¹⁶, nuestro estudio presenta resultados similares con el estudio previo (13,6% DN suplementados vs 30,8% DN no suplementados; $p=0,01$) al encontrar también un aumento de exitus en pacientes con RN/DN no suplementados.

En cuanto a la estancia media hospitalaria del proceso quirúrgico, la malnutrición la aumenta significativamente⁶⁰. Según los resultados de 6 estudios^{26,61-65}, un estado nutricional inadecuado influye sobre el tiempo de convalecencia. La estancia hospitalaria media fue de 15,3 días en el grupo control y de 13,6 días en el grupo de intervención. En nuestro estudio se ha observado una reducción de 3,68 días el ingreso de los pacientes del grupo 2 con respecto al grupo 3 ($p=0,006$).

Los pacientes sometidos a cirugía digestiva muy agresiva sufren por lo general un prolongado ayuno tras la intervención; si a esto le sumamos que un porcentaje elevado presenta malnutrición en el periodo preoperatorio, todo ello, contribuye a la aparición de complicaciones.

En nuestro estudio hemos observado que cuanto más RN/DN está el paciente más incidencia de vómitos presenta: un 26,3% de los pacientes del Grupo 3 presentaron vómitos durante el proceso posquirúrgico. Pero esta complicación mejora hasta el 7,0% cuando a los pacientes con RN/DN les damos suplementación de NE en el preoperatorio ($p=0,017$). Gómez Sánchez MB et al.¹⁶ analizaron también la asociación entre el estado nutricional y las complicaciones gastrointestinales postoperatorias. Un 68% de los sujetos con DN no suplementados sufrió vómitos y en cambio, en los pacientes con DN suplementados el porcentaje descendió hasta menos de la mitad ($p=0,013$).

La disminución del estado nutricional produce un déficit de la inmunidad que predispone a que los enfermos quirúrgicos puedan desarrollar complicaciones evolutivas (infecciosas, hiperglucemia, fracaso renal, fracaso intestinal, fístula digestiva).

En cinco ensayos^{26,61-64} con una muestra de 488 sujetos, analizaron el desarrollo de complicaciones infecciosas durante el proceso posquirúrgico. El riesgo absoluto de infección varió del 27% en el grupo de control a 14,2% en el grupo de intervención nutricional y el riesgo relativo fue de 0,51 (IC: 0,35 a 0,73). Los resultados de nuestro estudio corroboran estos datos, los pacientes del grupo 3 no suplementados presentan una mayor incidencia de complicaciones evolutivas con respecto a los sujetos del grupo 2, observándose diferencias estadísticamente significativas en las infecciones de herida (24,6% G3 vs 0% G2; $p=0,001$) y la hiperglucemia (59,6% G3 vs 32,6% G2; $p=0,001$).

Respecto a las variables estudiadas, días con nutrición parenteral (DNP) y días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se observó que los sujetos del grupo 2 suplementados, presentaban una menor estancia en la UCI y de DNP con respecto al grupo 3 no suplementado. También en el estudio de Pikul⁶⁶ la DN se asocia de forma estadísticamente significativa con un aumento de la estancia en la UCI.

Los beneficios de una intervención nutricional también se han demostrado en pacientes bien nutridos de un grupo control. Los beneficios fisiológicos de la intervención nutricional no necesariamente conllevan únicamente mejoras en las mediciones antropométricas, sino que también pueden incluir la mejora de la función cardíaca, inmunológica, respiratoria, junto con la mejora de la cicatrización de heridas y la movilidad^{67,68}.

Por tanto, prevenir la desnutrición perioperatoria o, en caso de que exista, procurar su atenuación con un soporte nutricional específico se manifiesta como un objetivo prioritario en el tratamiento de un postoperado de cirugía general digestiva.

Por ello, consideramos imprescindible que todos los pacientes programados para cirugía general digestiva sean evaluados previamente por las unidades o servicios de nutrición clínica, además de en todo el periodo postoperatorio.

Limitaciones

1. A pesar de la evidente relación entre DN con elevadas tasas de morbilidad postoperatoria, el hospital no cuenta con un grupo especializado en Nutrición clínica, con Dietistas-Nutricionistas entrenados y que formen parte de la plantilla accesoria en los servicios quirúrgicos que permita realizar un diagnóstico nutricional.

- El número limitado de la muestra de pacientes y la complejidad de factores que condicionan la morbilidad postoperatoria, hacen que nuestros resultados no sean directamente extrapolables. Los resultados obtenidos indican que la aplicación de un soporte nutricional perioperatorio es un factor que ha contribuido a disminuir de forma significativa la morbilidad en los pacientes con RN/DN. No obstante, se necesita aumentar el tamaño de la muestra para obtener resultados más fiables y certeros del método.
- Además, cabe consignar como limitación del estudio la heterogeneidad en los diagnósticos (patología neoplásica maligna y otras distintas) y tipo de cirugía digestiva (cirugía digestiva baja y alta), no fácilmente comparables.
- Existen pocos estudios que incorporan datos sobre la nutrición enteral en el período preoperatorio. Los resultados en materia de nutrición enteral no son concluyentes.
- Entendemos que los cuestionarios empleados entre el grupo retrospectivo (NRS-2002) y los grupos prospectivos (MNA) son distintos y es una limitación para el estudio. No obstante, existen estudios recientes que estudiaron la concordancia entre estos dos métodos y al comparar los dos test de cribado nutricional, se ha constatado una concordancia entre ambos mediante el índice kappa de moderada⁶⁹⁻⁷⁰.

Consideración final

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda concedida por la Fundación Instituto Danone en la 18ª convocatoria de ayudas para diplomados. J. Lluch Taltavull agradece la ayuda concedida por la Fundación Instituto Danone, y la colaboración del Servicio de Cirugía General Digestiva del hospital Mateu Orfila.

Referencias

- Braunschweig C, Gomez S, Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000; 100:1316-1322.
- Middleton MH, Nazartenko G, Nivison-Smith I, Smerdely P. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two Sidney teaching hospitals. *Intern Med J* 2001; 31:455-461.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17:573-580.
- Wyszynski DF, Perman M, Criveli A. Prevalence of hospital malnutrition in Argentina: preliminary results of a population-based study. *Nutrition* 2003; 19:115-119.
- Kruizenga HM, Wierdsma NJ, van Bokhorst MA, de van der Schueren, Haollander HJ, Jonkers-Schuitema CF, et al. Screening of nutritional status in The Netherlands. *Clin Nutr* 2003; 22:147-152.
- Planas M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Puiggròs C, Casanelles JM, et al. Nutritional status among adult patients admitted to a university affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr* 2004; 23:1016-1024.
- Hyat Inurrieta L, Pérez Contín M, Mayol Martínez J. Nutrición enteral en pacientes graves con cirugía del aparato digestivo. *Nut Hosp* 1995; 177-180.
- Prieto Reyes M.A., Márquez Báez M.A. Estado nutricional de los pacientes de cirugía digestiva. *Nut Hosp* 1993; 8(2):94-96.
- Weimann A, Brata M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25:224-244.
- Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C. et al. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(3):227-32.
- Mughal MM, Seguid MM. The effect of nutritional status on morbidity after elective surgery for benign gastrointestinal disease. *JPEN* 1987; 11:140-143.
- De Luis D A, Aller R, Izaola O. Nutrición artificial perioperatoria. *An Med Interna* 2008; 25(6):297-300.
- Gonzalez Valverde FM. Nutrición enteral precoz vs nutrición parenteral en neoplasias del tracto digestivo. (Tesis Doctoral). Murcia: Universidad de Murcia. 2006
- Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C, Gómez Candela C. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con cáncer. *Nut Hosp* 2007; 22:337-350.
- Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J y cols. Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221-33.
- Gómez MB, García-Talavera NV, Sánchez C, Zomeño AI, Hernández MN, Gómez MJ, Parra P, González FM. Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal. *Nut Hosp* 2010 Sep-Oct; 25(5):797-805.
- Souba WW, Wood A. Drug therapy: nutritional support. *NEJM* 1997; 336:141-48.
- Prieto Reyes M.A., Márquez Báez M.A. Estado nutricional de los pacientes de cirugía digestiva. *Nut Hosp* 1993; 8(2): 94-96.
- Mughal MM, Seguid MM. The effect of nutritional status on morbidity after elective surgery for benign gastrointestinal disease. *JPEN* 1987; 11:140-143.
- Ulibarri Pérez JI, Picón César MJ, García Benavent E, Mancha Álvarez-Estrada A. Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nut Hosp* 2002; 17:139-146.
- Sánchez Álvarez C, Núñez Ruiz R, Morán García V. Soporte nutricional en el paciente con neoplasia digestiva. *Nut Hosp* 2005; 20:38-40.
- Ulibarri Pérez JI, González-Madroño A, González Pérez P, Fernández G, Rodríguez Salvanes F, Mancha Álvarez-Estrada A. Nuevo procedimiento para la detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nut Hosp* 2002; 4:179-188.
- Valero MA, Díez L, El Kadaoui N, Jiménez A E, Rodríguez H, León. ¿Son las herramientas recomendadas por la ASPEN y la ESPEN equiparables en la valoración del estado nutricional? *Nut Hosp* 2005; 20(4):259-267.
- Mercadal G, Gastaldo R, Giménez J, Lluch J, Morey M, Campillo C. Implantación de un método automatizado de detección de Riesgo Nutricional (RN) en pacientes hospitalizados en Medicina Interna en Baleares. Servicio de Farmacia del Hospital Mateu Orfila (Menorca) y del Hospital de Manacor (Mallorca) y Subdirección de evaluación asistencial, Servicio de Salud Illes Balears. XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) que se celebrará en Girona, los próximos días 24-27 de mayo de 2011.

25. Abdel-lah Fernández O, Abdel-lah Mohamed A, Sánchez Fernández J, Gómez Alonso A. Nutrición enteral con dieta inmunomoduladora perioperatoria. *Nutr Hosp* 2005; 20:403-408.
26. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di carlo G. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132(5):805.
27. Gómez M.^a B., García-Talavera N. V., Sánchez C, Zomeño A.I., Nicolás M., Gómez M^a J, et. al. Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal. *Nutr Hosp* 2010; 25(5):797-805.
28. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002; 18(11-12):953-959.
29. Shukkin DJ, Kinosian B, Glick H. The economic impact of infections. An analysis of hospital costs and charges in surgical patients with cancer. *Arch Surg* 1993; 128:449-52.
30. Pérez A, Lobo G, Orduña R, Mellado C, Aguayo E, Ruiz MD. Malnutrición in hospitalizad patients: prevalence and economic impact. *Med Clin (Barc)* 2004; 10:201-206.
31. Mercadal G, Lluch J, Villalba A, Blasco I, Romero R, Vidal C. Predicción de mortalidad y estancia hospitalaria a través de analítica y/o cuestionario de valoración nutricional NRS-2002. Servicio de Farmacia y Departamento Análisis clínicos, Hospital Mateu Orfila (Menorca). 55 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Madrid.
32. Montejo JC, García C, Pérez MD, Martínez A, Arribas P, Montero A. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral. *Med Intensiva* 1994; 18:416-425.
33. Norman K, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition als prognostischer Faktor. *Chir Gastr* 2004; 20(3):175-180.
34. Monti GR. Desnutrición Hospitalaria: una patología subdiagnóstica. *Asoc Méd Arg* 2008; 121(4):25-27.
35. Neelemaat F, kruizenga HM, de Vet HCW, Seidell JC, Buttermann M, Van Borkhorst-de Van de Schueren MAE. Screening malnutrition in hospital outpatients. Ca the SNAQ malnutrition screening tool also be applied to this population? *Clin Nutr* 2008; 27(3):439-446.
36. Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer Piere M, Clavien A. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr* 2008; 27(4):565-570.
37. Zago L, Dupraz h, Torino F, Río ME. Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios. *Nutr Hosp* 2010; 24(1):0212-1611.
38. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 2010;9(5):207-16.
39. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(2):445-51.
40. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27(1):5-15.
41. Rebollo Pérez MI. Diagnóstico de la malnutrición a pie de cama. *Nutr Clin en Med* 2007; 1(2):87-108.
42. Phillips MB, Foley AL, Barnard R, Isenring EA, Miller MD. Nutritional screening in community-dwelling older adults: a systematic literature review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(3):440-9.
43. Cristaudi A, Cerantola Y, Grass F, Demartines N, Hubner M, Schaefer M. Preoperative nutrition in abdominal surgery: recommendations and reality. *Rev Med Suisse* 2011; 7(300):1358-61.
44. Neelemaat F, Meijers J, Kruizenga H, Van Ballegooijen h, Van Bokhorst-de van der schueren M. Comparison of five malnutrition screening tools in one hospital inpatient sample. *J Clin Nurs* 2011; 20(15-16):2144-52.
45. Scott A. Acting on screening results a guide to treating malnutrition in the community. *Br J Comm Nurs* 2008; 13(10):450-6.
46. Agha-mohammadi S, Hurwitz D J. Enhanced recovery after body-contouring surgery: reducing surgical complications rates by optimizing nutrition. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34(4):617-25.
47. Gregg JR, Cookson MS, Phillip S, Salem S, Chang SS, Clark PE et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J. Urol* 2011; 185(1):90-6.
48. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition* 2003; 22(3):235-9.
49. Barbosa-Silva MCG, Barros Aluisio JD. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clinical Nutrition* 2005; 24(5):830-8.
50. Schiesser M, Kirchhoff P, Müller MK, Schäfer M, Clavien PA. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery* 2009; 145(5):519-26.
51. Fettes SB, Davidson HI, Richardson RA, Pennington CR. Nutritional status of elective gastrointestinal surgery patients pre- and post-operatively. *Clinical Nutrition* 2002; 21(3):249-54.
52. Russell CA, Elia M. Nutritional screening survey in the UK in 2008. BAPEN. BAPEN, 20
53. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2010; 97(1):92-7.
54. 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. *Clinical Nutrition* 2008; 27(3):340-9.
55. Álvarez J, Planas M, León M, García A, Celaya S, García P, Araujo K, Sarto B; on behalf of the PREDyCES® researchers. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES® Study. *Nutr Hosp* 2012; 27:1049-1059.
56. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *British Journal of Surgery* 2004; 91(8):983-90.
57. Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996;39 (6):833-5.
58. Burden S T, Hill J, Shaffer J L, Campbell M, Todd C. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. *Journal of Human Nutrition & Dietetics* 2011; 24(5):441-8.
59. MacFie, J, Woodcock, N. P, Palmer, M. D, et al. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 2000; 16:723-728.
60. Leung AM, Gibbons RL, Vu Huan N. Predictors of length of stay following colorectal resection for neoplasms in 183 Veterans Affairs patients. *World Journal of Surgery* 2009; 33(10):2183-8.
61. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional Approach in Malnourished Surgical Patients: A Prospective Randomized Study. *Arch Surg* 2002; 137(2):174-80.
62. Gianotti Luca, Braga Marco, Nespoli Luca, Radaelli Giovanni, Beneduce Aldo, Di Carlo Valerio. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122(7):1763-70.
63. McCarter M D, Gentilini O D, Gomez M E, Daly J M. Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1998; 22(4):206-11.
64. Okamoto Yoshiki, Okano Keiichi, Izuishi Kunihiko, Usuki Hishashi, Wakabayashi Hisao, Suzuki Yasuyuki. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World journal of surgery* 2009; 33(9):1815-21.

65. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *Nutrition* 2006; 22:713–721.
66. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN (1994). - Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 57:469-472.
67. Akbarshahi H, Andersson B, Norden M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery-potential for improvement?. *Digestive Surgery* 2008; 25(3):165–74.
68. Clark MA, Plank LD, Hill GL. Wound Healing Associated with Severe Surgical Illness. *World Journal of Surgery* 2000; 24(6):648–54.
69. Ocón M.a J., Altemir J, Mañas AB, Sallán L, Aguillo E y Gimeno JA. Comparación de dos herramientas de cribado nutricional para predecir la aparición de complicaciones en pacientes hospitalizados. *Nutr. Hosp.* vol.27 no.3 Madrid mayo-jun. 2012.
70. Velasco C, García E, Rodríguez V, Frías L, Garriga R, Álvarez J et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:269-74.



Original / *Valoración nutricional*

Relationship between waist circumference and sagittal abdominal diameter measured at different anatomical sites and inflammatory biomarkers in apparently health men

Fernanda de Carvalho Vidigal, Lina Enriqueta Frandsen Paez de Lima Rosado, Gilberto Paixão Rosado, Rita de Cassia Lanes Ribeiro and Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa. Minas Gerais. Brazil.

Abstract

Introduction: Visceral fat accumulation is associated with several changes, such as, increased production of inflammatory biomarkers, especially, C-reactive protein (CRP) and fibrinogen. Anthropometric measurements for central adiposity evaluation, such as, waist circumference (WC) and sagittal abdominal diameter (SAD) have been highlighted. However, there is no consensus on the best anatomical site for measurement.

Objective: To evaluate the reliability of different measurements of WC and SAD and verify their capacity to discriminate changes in inflammatory biomarkers.

Method: 130 men (20-59 years) were assessed, having measurements of weight, height, WC and SAD. It was considered as the cutoff point for high-sensitivity CRP (hs-CRP) values ≥ 0.12 mg/dL and for fibrinogen the 50th percentile of the evaluated sample.

Results: All measurements presented an intraclass correlation coefficient between 0.998 and 0.999. WC measured at the umbilical level ($AUC=0.693\pm0.049$) and the smallest circumference between the thorax and the hips ($AUC=0.607\pm0.050$) had greater ability to discriminate changes in concentrations of hs-CRP and fibrinogen, respectively. SAD (umbilical level) showed the better ability to detect changes in concentrations of hs-CRP ($AUC=0.698\pm0.049$) and fibrinogen ($AUC=0.625\pm0.049$), according to the ROC analysis ($p<0.05$).

Conclusion: WC (smallest circumference between the thorax and the hips) and SAD (umbilical level) are the anatomic sites of measurement for use in predicting the inflammatory risk in apparently health men.

(Nutr Hosp. 2014;30:663-670)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7534

Key words: *Waist circumference. Sagittal abdominal diameter. Abdominal obesity. C-reactive protein. Fibrinogen.*

Correspondence/Correspondencia: Fernanda de Carvalho Vidigal
Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Nutrição e Saúde.
Av PH Rolfs, s/n.
CEP 36570-900. Viçosa. Minas Gerais. Brazil.
Phone: +55 31 3899 33 88
Email: fcvidigal@gmail.com

Recibido: 22-IV-2014.

1.ª Revisión: 27-V-2014.

Aceptado: 1-VI-2014.

RELACIÓN ENTRE LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA Y EL DIÁMETRO ABDOMINAL SAGITAL MEDIDO EN DIFERENTES SITIOS ANATÓMICOS Y BIOMARCADORES DEL ESTADO INFLAMATORIO EN HOMBRES ADULTOS SANOS

Resumen

Introducción: La acumulación de grasa visceral se asocia con varios cambios, tales como, aumento de la producción de los biomarcadores inflamatorios, en especial, la proteína C-reactiva (PCR) y fibrinógeno. Las medidas antropométricas para la evaluación de la adiposidad central, como la circunferencia de la cintura (CC) y el diámetro abdominal sagital (DAS) se han destacado. Sin embargo, no hay consenso sobre el mejor sitio anatómico para la medición.

Objetivos: Evaluar la fiabilidad de diferentes mediciones de CC y DAS y verificar su capacidad para discriminar los cambios en biomarcadores inflamatorios.

Métodos: Se evaluaron 130 hombres (20-59 años). Se midió peso, estatura, circunferencia de la cintura (CC) y diámetro abdominal sagital (DAS). Se consideró como punto de corte para los valores de PCR ultrasensible (PCR-us) $\geq 0,12$ mg/dL y para el fibrinógeno se utilizó el percentil 50 de la muestra evaluada.

Resultados: Todas las mediciones presentaron un coeficiente de correlación intraclass entre 0.998 y 0.999. CC medida a nivel umbilical ($AUC=0,693\pm0,049$) y la circunferencia más pequeña entre el tórax y las caderas ($AUC=0,607\pm0,050$) tuvieron una mayor capacidad para discriminar los cambios en las concentraciones de PCR-us y fibrinógeno, respectivamente. DAS (nivel umbilical) mostró la mejor capacidad para detectar cambios en las concentraciones de PCR-us ($AUC=0,698\pm0,049$) y fibrinógeno ($AUC=0,625\pm0,049$), de acuerdo con el análisis ROC ($p<0,05$).

Conclusiones: CC (circunferencia más pequeña entre el tórax y las caderas) y DAS (nivel umbilical) son los sitios anatómicos de elección para su uso en la predicción del riesgo inflamatorio en hombres adultos sanos.

(Nutr Hosp. 2014;30:663-670)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7534

Palabras clave: *Circunferencia de la cintura. Diámetro abdominal sagital. Obesidad abdominal. Proteína C-reactiva. Fibrinógeno.*

Abbreviations

AUC: Areas under the ROC curves.
BMI: Body mass index.
CC: Circunferencia de la cintura.
CI: Confidence interval.
CRP: C-reactive protein.
DAS: Diámetro abdominal sagital.
hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein.
ICC: Intraclass correlation coefficient.
PCR: Proteína C-reactiva.
PCR-us: Proteína C-reactiva ultrasensible.
ROC: Receiver Operating Characteristic.
SAD: Sagittal abdominal diameter.
WC: Waist circumference.
WHO: World Health Organization.

Introduction

The association between obesity, cardiovascular disease and diabetes was observed in several studies, however without setting causality¹. Hak et al.² suggest that an increase in the acute inflammatory response would be the common factor of these diseases. Other studies have demonstrated an association between higher concentrations of inflammatory biomarkers, in particular C-reactive protein (CRP), and obesity, a subclinical inflammatory condition, as well as the presence of obesity-related comorbidities, such as, diabetes and hypertension, the risk of developing heart failure, myocardial infarction and stroke³⁻⁶.

The subclinical inflammation is characterized by increased concentrations of inflammatory biomarkers, ranging from leukocytes to acute phase reactants, such as, CRP and fibrinogen, in which increased concentrations are associated with higher cardiometabolic risk⁶.

Evidence has shown that central adiposity is more strongly correlated to cardiovascular disease than the presence of general adiposity, highlighting the fact that abdominal adiposity is also associated with subclinical inflammation. Anthropometric measurements have been widely used for evaluation of visceral adipose tissue, highlighting the waist circumference (WC) and the sagittal abdominal diameter (SAD)^{7,8}.

Petersson et al.⁹ found that SAD was the only significant predictor of CRP concentrations after adjustment for body mass index (BMI) and WC. The WC, compared to other traditional anthropometric measurements, have shown to be better than the BMI and the waist to hip ratio to identify visceral adiposity, which is more strongly associated with metabolic disorders¹⁰. Nakamura et al.¹¹ found that WC showed the strongest correlation with CRP between variables related to the metabolic syndrome.

In a review article, Wang et al.¹² identified fourteen different descriptions of anatomical sites for measurements of WC. However, there is no universally standard site to measure the WC or the SAD^{12,13}. Therefore, the present study aimed to compare different

anatomical sites of measurements of WC and SAD and verify its ability to discriminate higher concentrations of high-sensitivity CRP (hs-CRP) and fibrinogen in apparently health men.

Methods

Participants and data collection

A cross sectional study was conducted on apparently healthy adult men from Brazil using a convenience sampling method. Data were collected in the Nutrition Sector of the Universidade Federal de Viçosa, Brazil. The volunteers were recruited through posters, leaflets, web sites and e-mail. In the recruitment message, the age range (20-59 years old) and the gender (men) were mentioned. Exclusion criteria of the participants included in this study were: BMI ≤ 18.5 kg/m² or ≥ 35 kg/m², self-reported hypertension or treatment with antihypertensive medication, type 1 or type 2 diabetes, osteoarthritis, treatment with drugs that could interfere with the expression of inflammatory biomarkers (i.e.: hormonal and nonhormonal anti-inflammatory, statins, steroids, cyclosporine, anticonvulsants and diuretics), current smokers, bacterial infections at the time of collection, subjects with plasma concentrations of hs-CRP above 1.0 mg/dL suggesting the presence of inflammation and/or infection^{14,15}.

The general design of research was explained before the study began and all participants provided written informed consent. The protocol has been approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Viçosa (ref no. 006/2008), in accordance with the principles of the Helsinki Declaration^{14,15}.

Anthropometric measurements

The anthropometric assessment was conducted by a single trained examiner. The WC and the SAD were evaluated in triplicate, using the two closest values to calculate the respective averages. The weight and the height were measured according to the techniques recommended by the World Health Organization (WHO)¹⁶. The BMI was calculated as the weight (kg) divided by the square of the height (m) and classified according to criteria established by the WHO¹⁷.

The WC was measured with flexible and inelastic tape at the end of a normal expiration and taking care not to compress the tissues¹⁶. The WC was measured at four different anatomical sites: umbilical level; midpoint between the lowest rib and the iliac crest; smallest circumference between the thorax and the hips; and highest point of the iliac crest.

The SAD was measured with a portable abdominal caliper (Holtain Kahn Abdominal Caliper®). The measurement was performed with the participants lying on a flat and firm table, in the supine position with bent knees. The subject was asked to inhale and exhale

gently, and the arm of the caliper was brought down to touch the abdominal without compression¹⁸. The SAD was measured at four different anatomical sites: umbilical level; largest point of abdominal diameter; smallest circumference between the thorax and the hips; and midpoint between the iliac crest.

Biochemical analysis

The blood samples were collected after a 12 hours overnight fasting. The determination of complete blood count was performed by flow cytometry, in order to detect the presence of bacterial infections at the time of collection. Serum concentrations of uric acid, HDL-cholesterol and triglycerides were determined by enzymatic colorimetric method. Fasting glucose was analyzed by the glucose oxidase method. The hs-CRP was determined by nephelometry. Participants with hs-CRP concentrations above the 3rd quintile of the population distribution (≥ 0.12 mg/dL) were considered at higher relative risk of cardiovascular events¹⁹. Fibrinogen was estimated by the Clauss method. It was considered as the cutoff point for analysis of fibrinogen value to the 50th percentile in the study sample.

Statistical analysis

Variables with normal distribution were analyzed with a Student's t-test, analysis of variance (ANOVA)

with Tukey's post hoc test and Pearson's correlation coefficient. Non-parametric variables were analyzed with the Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc test and Spearman's correlation coefficient. The areas under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves (AUC) were calculated for each anthropometric measurement and risk condition. It was adopted a confidence interval (CI) of 95%. The statistical analyses and ROC curves were performed by using SPSS for WINDOWS (version 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL) and MedCalc (version 9.3). $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Were evaluated 152 adult men, of which 130 filled out the inclusion criteria. Overweight men ($BMI \geq 25$ kg/m²) showed higher triglycerides, fasting glucose and uric acid concentrations and lower HDL-cholesterol concentrations. There was no difference between men with normal weight and those with overweight in relation to concentrations of the inflammatory biomarkers hs-CRP and fibrinogen (data not shown).

The comparison between the measurements of the WC and the SAD evaluated at four different anatomical sites according to the nutritional status are presented in table I. In the group with $BMI < 25$ kg/m² the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips was lower compared to other sites of measurements. On the other hand, in the group

Table I
Comparison of different measurements of waist circumference and sagittal abdominal diameter according to the nutritional status

Anthropometric measurements	Total (n=130)	BMI < 25 kg/m ² (n=71)	BMI $\geq$ 25 kg/m ² (n=59)
<i>Waist circumference (cm)</i>			
Umbilical level	89.1 (70.2-115.4) ^{a†}	83.99 $\pm$ 5.63 ^{a‡}	96.12 $\pm$ 7.31 ^{a*}
Midpoint between the lowest rib and the iliac crest	88.45 (69.2-115.8) ^{ab}	83.45 $\pm$ 5.58 ^a	95.77 $\pm$ 7.41 ^a
Smallest circumference between the thorax and the hips	85.7 (67.5-110.3) ^b	80.91 $\pm$ 5.29 ^b	92.44 $\pm$ 6.51 ^b
Highest point of the iliac crest	89.05 (73.1-112.7) ^a	84.95 $\pm$ 4.88 ^a	95.3 $\pm$ 6.78 ^{ab}
<i>Sagittal abdominal diameter</i>			
Umbilical level	19.3 (14.9-26.8) ^a	18.31 $\pm$ 1.58 ^a	21.63 $\pm$ 2.13 ^a
Largest point of abdominal diameter	19.5 (15.2-27.6) ^a	18.53 $\pm$ 1.61 ^a	21.85 $\pm$ 2.28 ^a
Smallest circumference between the thorax and the hips	19.8 (15.2-27.8) ^a	18.63 $\pm$ 1.58 ^a	21.87 $\pm$ 2.12 ^a
Midpoint between the iliac crest	19.3 (15.0-26.5) ^a	18.26 $\pm$ 1.57 ^a	21.53 $\pm$ 2.11 ^a

ANOVA with Tukey's post hoc test for variables presented as mean $\pm$ standard deviation; Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc test for variables presented as median (range). Comparisons within the same column for the four anatomical sites of measurements of waist circumference and sagittal abdominal diameter. Same letters indicate no significant difference and different letters indicate statically significant differences.

* $p < 0.05$.

† $p < 0.01$.

‡ $p < 0.001$.

BMI: Body Mass Index.

with BMI ≥ 25 kg/m² the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips was lower than those measured at the umbilical level and the midpoint between the lowest rib and the iliac crest, whereas the WC measured at the highest point of the iliac crest did not differ from others. In the total sample, the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips was lower than those measured at the umbilical level and the highest point of the iliac crest, while the WC measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest did not differ from others. For the SAD no significant difference was found between the different anatomical sites of measurements for both the total sample and stratified according to the nutritional status.

The evaluation of the reliability of the measures of WC and SAD allowed to identify intraclass correlation coefficient (ICC) very high for both measures in the four anatomical sites of measurements, showing high reliability of the same (table II).

The WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips showed better correlation with both hs-CRP and fibrinogen concentrations when compared to other anatomical sites of measurements. It is noteworthy that no significant correlations were found between the WC measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest and the highest point of the iliac crest and the hs-CRP concentrations. There was no statistically significant correlation between the fibrinogen concentrations and the WC measured at the highest point of the iliac crest. For SAD the best correlation for both hs-CRP and fibrinogen was at the smallest circumference between the thorax and the hips (table III).

The ROC analysis showed that the WC measured at the umbilical level, followed by the WC measured at the smallest circumference between the thorax and

the hips showed the highest absolute value for AUC, highlighting these two anatomical sites as the best predictors of changes in the concentrations of hs-CRP. In relation to the fibrinogen, the only AUC statistically significant was for the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips. This result indicates that the measurements of the WC at the umbilical level, the midpoint between the lowest rib and the iliac crest and the highest point of the iliac crest were not predictors of risk for changes in the fibrinogen concentrations. The SAD measured at the umbilical level showed greater predictive ability to detect changes in both concentrations of hs-CRP and fibrinogen (table IV).

Discussion

Several studies differ on the anatomical site for measurement of WC and SAD or even not report where they were measured. Since the various measures of WC and SAD differ, it is essential that the anatomical site of measurement be identified. The present study indicated that the measurement of WC at the smallest circumference between the thorax and the hips differed from other anatomical sites evaluated, regardless of the nutritional status. This result indicates that the anatomical sites of measurement of the WC, commonly used, are not similar, therefore comparison of results from different studies must be carefully evaluated. Comparisons between studies are valid only if the same anatomical site of measurement is used in both studies. According to this, Wang et al.¹² verified that the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips was significantly lower than the WC measured at three other anatomical sites of measurement in the men evaluated. Adding,

Table II
Reliability of waist circumference and sagittal abdominal diameter measured three times in four anatomical sites

<i>Anthropometric measurements</i>	<i>ICC</i>	<i>CI (95%)</i>
<i>Waist circumference</i>		
Umbilical level	0.999 [‡]	0.999-0.999
Midpoint between the lowest rib and the iliac crest	0.999 [‡]	0.999-1.000
Smallest circumference between the thorax and the hips	0.999 [‡]	0.999-1.000
Highest point of the iliac crest	0.999 [‡]	0.999-1.000
<i>Sagittal abdominal diameter</i>		
Umbilical level	0.998 [‡]	0.998-0.999
Largest point of abdominal diameter	0.998 [‡]	0.998-0.999
Smallest circumference between the thorax and the hips	0.999 [‡]	0.998-0.999
Midpoint between the iliac crest	0.999 [‡]	0.999-0.999

[‡] p < 0.001.

ICC: Intraclass Correlation Coefficient, CI: Confidence Interval.

Table III
Correlations between different measurements of waist circumference and sagittal abdominal diameter and the inflammatory biomarkers high-sensitivity C-reactive protein and fibrinogen

<i>Anthropometric measurements</i>	<i>hs-CRP</i>	<i>Fibrinogen</i>
<i>Waist circumference</i>		
Umbilical level	0.183*	0.199*
Midpoint between the lowest rib and the iliac crest	0.169	0.185*
Smallest circumference between the thorax and the hips	0.186*	0.205*
Highest point of the iliac crest	0.158	0.159
<i>Sagittal abdominal diameter</i>		
Umbilical level	0.232†	0.216*
Largest point of abdominal diameter	0.225*	0.210*
Smallest circumference between the thorax and the hips	0.235†	0.223*
Midpoint between the iliac crest	0.218*	0.201*

Pearson's correlation coefficient for variables with normal distribution; Spearman's correlation coefficient for non-parametric variables.

* $p < 0.05$.

† $p < 0.01$.

hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein.

Table IV
Areas under the ROC curves for different measurements of waist circumference and sagittal abdominal diameter according to high-sensitivity C-reactive protein and fibrinogen concentrations

<i>Anthropometric measurements</i>	<i>hs-CRP</i> <i>AUC±SE (CI 95%)</i>	<i>Fibrinogen</i> <i>AUC±SE (CI 95%)</i>
<i>Waist circumference</i>		
Umbilical level	0.693±0.049 (0.597-0.790)‡	0.594±0.050 (0.496-0.692)
Midpoint between the lowest rib and the iliac crest	0.685±0.049 (0.588-0.782)‡	0.587±0.050 (0.488-0.685)
Smallest circumference between the thorax and the hips	0.690±0.049 (0.593-0.787)‡	0.607±0.050 (0.510-0.704)*
Highest point of the iliac crest	0.686±0.050 (0.589-0.784)‡	0.572±0.050 (0.474-0.671)
<i>Sagittal abdominal diameter</i>		
Umbilical level	0.698±0.049 (0.602-0.794)‡	0.625±0.049 (0.529-0.720)*
Largest point of abdominal diameter	0.689±0.050 (0.590-0.787)‡	0.624±0.049 (0.529-0.720)*
Smallest circumference between the thorax and the hips	0.693±0.049 (0.596-0.790)‡	0.620±0.049 (0.524-0.716)*
Midpoint between the iliac crest	0.692±0.049 (0.596-0.788)‡	0.612±0.049 (0.515-0.709)*

* $p < 0.05$.

‡ $p < 0.001$.

hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, AUC: Areas under the ROC curves, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval.

Willis et al.¹³ showed that the measurement of the WC at the smallest circumference between the thorax and the hips was significantly lower than the WC measured at the umbilical level.

In the group with BMI ≥ 25 kg/m², the WC measured at the highest point of the iliac crest was similar to other anatomical sites, in the present study. This suggests a greater difficulty in defining the location of the smallest circumference in subjects with overweight. In

the total sample, it was found that the WC measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest was similar to other anatomical sites. The results showed different behaviors depending on the nutritional status.

On the other hand, in the present study, for the SAD no statistically significant differences were found between the four anatomical sites evaluated, regardless of nutritional status. Nevertheless, Vasques et al.²⁰, as-

sessing the same four anatomical sites of the present study, verified that the SAD measured at the largest point of abdominal diameter differed from others. However, according to our results, the choice of the best anatomical site for measuring the SAD could be based on facility of measurement. For example, the SAD measured at the midpoint between the iliac crest, requires touching the bone structures and greater skill on the part of the examiner. Moreover, in severely obese subjects, the location of these bone structures may be impaired depending on the accumulation of adipose tissue²⁰. Therefore, it is suggested to measure the DAS at the easier anatomical site of measurement, for example, at the umbilical level, once the umbilicus is easily visible, regardless of the nutritional status.

The reliability of measurements of the WC and the SAD, assessed by the ICC, proved to be very high in the four anatomical sites. Study that evaluated four different anatomical sites of measurement of the WC found elevated ICC for both sexes; in men the ICC ranged from 0.996 to 0.998¹². Willis et al.¹³ identified ICC of 0.990 for both the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips and the WC measured at the umbilical level. Sampaio²¹ verified very high reliability ($r=0.991$) for the SAD measured at the midpoint between the iliac crest; whereas Zamboni et al.²² identified high ICC (0.999) for the SAD measured at the largest point of abdominal diameter.

The WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips showed the best correlation with the inflammatory biomarkers hs-CRP and fibrinogen. Willis et al.¹³ found that, in men, the WC measured at the smallest circumference showed higher correlation coefficients than the WC measured at the umbilical level for insulin sensitivity, fasting insulin and visceral adipose tissue; however there was no significant difference. In this same study, the WC measured at the smallest circumference was related to the metabolic syndrome, whereas the WC measured at the umbilical level did not show the same behavior. The WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips is probably the most frequently recommended anatomical sites. However, for some subjects, there is no single smallest point between the lowest rib and the iliac crest because of either a large amount of abdominal fat or extreme thinness¹².

Pannacciulli et al.²³, in a study with a sample of 201 women aged 18-60 years, found a correlation of 0.337 ($p<0.0001$) between the WC measured at the smallest circumference and the CRP concentrations. The correlation was higher than that observed in the present study. This difference can be attributed to the larger sample ($n=201$) compared to our sample ($n=130$), which may have contributed to increase the statistical power of correlation and also to the fact that in the present study were included only males. However, the responsible factors for variation in CRP concentrations between the sexes remain unclear, and differences in

study design, such as, inclusion of women who use hormone replacement therapy, may further contribute to these discrepancies²⁴. Araújo et al.²⁵ identified higher CRP concentrations in Brazilian women (0.09 mg/dL) than in Brazilian men (0.07 mg/dL), whereas the value observed for men was similar to the median of the present study (0.08 mg/dL) (data not shown).

In a prospective case-control study with participants of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) were observed significant correlations between the WC and the CRP ($r=0.250$, $p<0.01$) and the fibrinogen ($r=0.130$, $p<0.01$); however it was not mentioned the anatomical site of measurement of the WC²⁶.

It is noteworthy that, in the present study, no statistically significant correlations were found between the hs-CRP and the WC measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest, and the highest point of the iliac crest. Even as, no significant correlation was observed between the fibrinogen and the WC measured at the highest point of the iliac crest. These results demonstrated different behaviors depending on the anatomical site of measurement of WC compared to cardiometabolic risk factors. The WHO¹⁶ recommends that the WC be measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest and the guidelines of the National Institutes of Health²⁷ advise that the measurement of the WC occurs immediately above the iliac crests. Despite national and international organizations recommend these two anatomical sites of measurement of WC, in the present study, there was no correlation between these two anatomical sites and cardiometabolic risk. However, Snodgrass et al.²⁴, evaluating 56 indigenous men (18-58 years), verified a statistically significant correlation between the hs-CRP concentrations and the WC measured immediately above the iliac crests ($r=0.270$, $p<0.05$).

Girerd et al.²⁸ determined that middle-aged men (< 65 years) with a "inflammatory waist" defined as a WC (midpoint between the lowest rib and the iliac crest) > 102 cm and CRP ≥ 0.15 mg/dL are at higher risk for postoperative atrial fibrillation.

For SAD, positive correlations between the four anatomical sites and the hs-CRP and the fibrinogen were found and the best correlations were observed between the DAS measured at the smallest circumference between the thorax and the hips and both inflammatory biomarkers. Petersson et al.⁹, evaluating a sample of 157 women, identified that the SAD showed stronger association with CRP concentrations compared to BMI, WC and waist to hip ratio.

The ROC analysis identified the higher AUC for the WC measured at the umbilical level and the hs-CRP concentrations, followed by the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips. Whereas for fibrinogen, the only AUC with statistically significant value was for the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips; therefore, our results suggested this

anatomical site as a measurement of the WC. Studies showed that the WC measured at the smallest circumference is a strong predictor of the total adipose tissue and visceral adipose tissue measured by computed tomography^{29,30}. Turcato et al.³¹, in a study with 83 men (67-78 years), verified that the WC measured at the smallest circumference was one of the anthropometric parameters of body fat distribution that was more associated with cardiovascular risk factors in older age.

For the SAD, in the ROC analysis, the SAD measured at the umbilical level showed the higher AUC for both inflammatory biomarkers hs-CRP and fibrinogen. It is noteworthy that, in relation to the hs-CRP concentrations, the AUC of the WC and the SAD measured at the four anatomical sites were similar; whereas in relation to the fibrinogen, of the two measures, the SAD measured at the four anatomical sites showed greatest predictive ability compared to the four anatomical sites of measurement of the WC. On the other hand, Paula et al.³² verified that the WC measured at the umbilical level (AUC=0.694±0.079) and the SAD measured at the midpoint between the iliac crests (AUC=0.747±0.076) showed the largest AUC (p<0.05) with respect to the identification of cardiometabolic risk factors associated with the metabolic syndrome in elderly women.

Conclusion

The results of the present study indicated that the four anatomical sites of measurements of the WC differ according to the nutritional status; whereas the DAS was similar for all anatomical sites evaluated, regardless of the nutritional status, indicating greater flexibility in choosing the anatomical site to measure the DAS. Our results suggested that the WC measured at the smallest circumference between the thorax and the hips and the SAD measured at the umbilical level are the anatomic sites of measurement for use in predicting the inflammatory risk in apparently health men.

Acknowledgments

We thank CAPES Foundation (Ministry of Education of Brazil), FAPEMIG Foundation (Brazil) and CNPq Foundation (Brazil) for research grant to FCV and financial support.

References

1. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr* 2007; 83(5):477-80.
2. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(8):1986-91.
3. Nguyen X-MT, Lane J, Smith BR, Nguyen NT. Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(7):1205-12.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14):973-9.
5. Bursi F, Weston SA, Killian JM, Gabriel SE, Jacobsen SJ, Roger VL. C-reactive protein and heart failure after myocardial infarction in the community. *Am J Med* 2007; 120(7):616-22.
6. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17:953-66.
7. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:379-84.
8. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116(1234-1241).
9. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6:10.
10. Barbosa PJB, Lessa Í, Almeida Filho Nd, Magalhães LBNC, Araújo J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87:407-14.
11. Nakamura H, Ito H, Egami Y, Kaji Y, Maruyama T, Koike G, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79:330-6.
12. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(2):379-84.
13. Willis LH, Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Duscha BD, Aiken LB, et al. Minimal versus umbilical waist circumference measures as indicators of cardiovascular disease risk. *Obesity* 2007; 15(3):753-9.
14. Vidigal FC, Rosado LEFPL, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC. Serum uric acid can predict higher C-reactive protein levels in apparently healthy men. *Nutr Hosp* 2014; 29(4):935-40.
15. Vidigal FC, Rosado LEFPL, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC, Priore SE, et al. Predictive ability of the anthropometric and body composition indicators for detecting changes in inflammatory biomarkers. *Nutr Hosp* 2013; 28(5):1639-45.
16. Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un Comité de Expertos de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1995.
17. World Health Organization. WHO Global Database on Body Mass Index (BMI): an Interactive Surveillance Tool for Monitoring Nutrition Transition. *Public Health Nutr* 2006; 9(5):658-60.
18. Williamson DF, Kahn HS, Worthman CM, Burnette JC, Russell CM. Precision of recumbent anthropometry. *Am J Hum Biol* 1993; 5(2):159-67.
19. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-8.
20. Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC, Geloneze B, et al. Diferentes aferições do diâmetro abdominal sagital e do perímetro da cintura na predição do HOMA-IR. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(5):511-8.
21. Sampaio LR. Avaliação do diâmetro abdominal sagital enquanto preditor de tecido adiposo visceral. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.
22. Zamboni M, Turcato E, Armellini F, Kahn HS, Zivelonghi A, Santana H, et al. Sagittal abdominal diameter as a practical

- predictor of visceral fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(7):655-60.
23. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes* 2001; 25:1416-20.
 24. Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, McDade TW, Sorensen MV, Alekseev VP, et al. Anthropometric correlates of C-reactive protein among indigenous siberians. *J Physiol Anthropol* 2007; 26(2):241-6.
 25. Araújo F, Pereira AC, Latorre MDDO, Krieger JE, Mansur AJ. High-sensitivity C-reactive protein concentration in a healthy Brazilian population. *Int J Cardiol* 2004; 97(433-438).
 26. Rana JS, Arsenault BJ, Després J-P, Côté M, Talmud PJ, Ninio E, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Heart J* 2009:1-9.
 27. National Institutes of Health, National Heart LaBI, North American Association for the Study of Obesity. The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Institutes of Health; 2000. p. 94.
 28. Girerd N, Pibarot P, Fournier D, Daleau P, Voisine P, O'Hara G, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for post-operative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J* 2009:1-9.
 29. Clasey JL, Bouchard C, Teates CD, Riblett JE, Thorner MO, Hartman ML, et al. The use of anthropometric and dual energy X-ray absorptiometry (DXA) measures to estimate abdominal visceral fat in men and women. *Obes Res* 1999; 7:256-64.
 30. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311:158-61.
 31. Turcato E, Bosello O, Di Francesco V, Harris TB, Zoico E, Bissoli L, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: their relation with cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(8):1005-10.
 32. Paula HA, Ribeiro RCL, Rosado LEFPL, Abranches MV, Franceschini SCC. Relationship between waist circumference and supine abdominal height measured at different anatomical sites and cardiometabolic risk factors in older women. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25(6):563-8.



Original / Otros

A genetic variant of the CAPN10 gene in Mexican subjects with dyslipidemia is associated with increased HDL-cholesterol concentrations after the consumption of a soy protein and soluble fiber dietary portfolio

Martha Guevara-Cruz¹, Nimbe Torres¹, Armando R. Tovar¹, M Elizabeth Tejero², Ashley Castellanos-Jankiewicz^{2,3} and Laura del Bosque-Plata^{2*}

¹Departamento de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

²Laboratorio de Nutrigenética y Nutrigenómica, Instituto Nacional de Medicina Genómica, México, DF. ³Escuela de Nutrición, Universidad Anáhuac Mayab, Mérida, México. México.

Abstract

Dyslipidemia is a major public health problem, and therefore, it is important to develop dietary strategies to diminish the prevalence of this disorder. It was recently reported that diet may play an important role in triggering insulin resistance by interacting with genetic variants at the *CAPN10* gene locus in patients with metabolic syndrome. Nonetheless, it remains unknown whether genetic variants of genes involved in the development of type 2 diabetes are associated with variations in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The study used a single-center, prospective, cohort design. Here, we assessed the effect of four variants of the *CAPN10* gene on HDL-C levels in response to a soy protein and soluble fiber dietary portfolio in subjects with dyslipidemia. In 31 Mexican dyslipidemic individuals, we analyzed four *CAPN10* gene variants (rs5030952, rs2975762, rs3792267, and rs2975760) associated with type 2 diabetes. Subjects with the GG genotype of the rs2975762 variant of the *CAPN10* gene were better responders to dietary intervention, showing increased HDL-C concentrations from the first month of treatment. HDL-C concentrations in participants with the wild type genotype increased by 17.0%, whereas the HDL-C concentration in subjects with the variant genotypes increased by only 3.22% ($p = 0.03$); the low-density lipoprotein cholesterol levels of GG carriers tended to decrease (-12.6%). These results indicate that Mexican dyslipidemic carriers of the rs2975762-GG genotype are better responders to this dietary intervention.

(Nutr Hosp. 2014;30:671-677)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7611

Key words: *Calpain-10*, polymorphism, dietary portfolio, hypercholesterolemic, dyslipidemia.

UNA VARIANTE GENÉTICA DEL GEN CAPN10 EN SUJETOS MEXICANOS CON DISLIPIDEMIA SE ASOCIA CON UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE COLESTEROL HDL DESPUÉS DEL CONSUMO DE UN PORTAFOLIO DIETARIO DE SOYA Y FIBRA SOLUBLE

Resumen

Dyslipidemia is a major public health problem, and therefore, it is important to develop dietary strategies to diminish the prevalence of this disorder. It was recently reported that diet may play an important role in triggering insulin resistance by interacting with genetic variants at the *CAPN10* gene locus in patients with metabolic syndrome. Nonetheless, it remains unknown whether genetic variants of genes involved in the development of type 2 diabetes are associated with variations in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The study used a single-center, prospective, cohort design. Here, we assessed the effect of four variants of the *CAPN10* gene on HDL-C levels in response to a soy protein and soluble fiber dietary portfolio in subjects with dyslipidemia. In 31 Mexican dyslipidemic individuals, we analyzed four *CAPN10* gene variants (rs5030952, rs2975762, rs3792267, and rs2975760) associated with type 2 diabetes. Subjects with the GG genotype of the rs2975762 variant of the *CAPN10* gene were better responders to dietary intervention, showing increased HDL-C concentrations from the first month of treatment. HDL-C concentrations in participants with the wild type genotype increased by 17.0%, whereas the HDL-C concentration in subjects with the variant genotypes increased by only 3.22% ($p = 0.03$); the low-density lipoprotein cholesterol levels of GG carriers tended to decrease (-12.6%). These results indicate that Mexican dyslipidemic carriers of the rs2975762-GG genotype are better responders to this dietary intervention.

(Nutr Hosp. 2014;30:671-677)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7611

Palabras clave: *Calpain-10*, polymorphism, dietary portfolio, hypercholesterolemic, dyslipidemia.

Correspondence/Correspondencia: Laura del Bosque-Plata.
Mailing address: Periferico Sur 4809, Arenal Tepepan, Tlalpan, 14610.
Ciudad de Mexico, Distrito Federal.
Email address: ldelbosque@inmegen.gob.mx

Recibido: 20-V-2014.

Aceptado: 28-VI-2014.

Introduction

Dyslipidemia in Mexican adults is most commonly associated with low plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), which is often related to the development of diseases classified as metabolic syndrome (MetS)¹. The levels of plasma lipids are controlled by multiple pathways and influenced by complex interactions between many different genes and environmental factors such as diet composition².

A low saturated fat diet (LSF) in combination with soy protein and soluble fiber can improve the lipid profile of Mexican subjects with hyperlipidemia³ independent of genetic variants involved in lipid metabolism. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is reported to be positively associated with the risk of myocardial infarction, whereas HDL-C has an inverse association⁴. LDL-C and HDL-C are among the most commonly measured biomarkers of cardiovascular disease risk in clinical medicine⁵, and lower levels of HDL-C have been consistently associated with an increased risk of coronary heart disease (CHD)⁶. Recent studies have shown that LSF, in combination with soy protein and soluble fiber, can increase HDL-C levels in the Mexican population with the *ABCA1* (ATP-binding cassette cholesterol transporter A1) R230C variant⁷, which appears to be exclusive to Native Americans⁸.

Approximately 74% of the Mexican population with MetS has low a HDL-C concentration and a higher predisposition to develop type 2 diabetes mellitus⁹. Nonetheless, it is not known whether genetic variants of genes involved in the development of diabetes are associated with low HDL-C.

The Calpain-10 (*CAPN10*) gene is located on chromosome 2q37 and encodes for a cytoplasmic cysteine protease that requires calcium ions for its activity. In mice, *CAPN10* plays an important role in regulating obesity and type 2 diabetes¹⁰. This gene has attracted considerable attention because of the association between calpain genetic variation and type 2 diabetes in humans¹¹⁻¹³. *CAPN10* has been associated with various risk factors of MetS, such as elevated body mass index (BMI)¹⁴, plasma cholesterol concentration¹⁵, hypertension^{16, 17} and hypertriglyceridemia¹⁸, and plays an important role in insulin resistance¹⁹. It has been suggested that *CAPN10* facilitates the translocation of insulin-regulated glucose transporter type 4 (*GLUT4*) by the reorganization of the cytoskeleton²⁰. Variations in the *CAPN10* gene are associated with elevated triglyceride levels and reduced expression of *CAPN10* in the adipose tissue of obese subjects¹⁸. Variations in *CAPN10* confer a risk for type 2 diabetes in several populations, including those of Mexican origin^{14-17, 21-23}.

However, it is not known whether subjects with variants of the *CAPN10* gene would respond to dietary treatments to improve HDL-C levels. Thus, the aim of this study was to analyze the effects of variations in *CAPN10* on HDL-C levels in Mexican adults in res-

ponse to a dyslipidemia dietary treatment based on a soy protein and soluble fiber dietary portfolio.

Materials and Methods

Study design

The studied population was selected from a previous study³. The study used a single-center, prospective, cohort design. Medical examination was performed each month on all subjects. One nutritionist was assigned for the follow-up of every 10 patients. Body weight and height were measured according to standardize methods to calculate the total energy intake for each patient. Patients were given an LSF diet in accordance with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATPIII) for four weeks (Period 1)⁵. For the next two months, patients were instructed to consume an LSF and dietary portfolio consisting of 25 g of soy protein and 15 g of soluble fiber (LSF-SSF diet) (Period 2). Body weight was monitored during the study, and blood samples were collected after a 12-h overnight fasting period once every month for three months. Nutritionists maintained contact with the subjects twice per week and assessed their dietary consumption using the 24-h recall method and a standard scale.

Study population

Thirty-one hyperlipidemic participants (15 males and 16 females) who completed the three-month dietary protocol were included in the study. The participants had no history of cardiovascular, renal, or liver disease, no history of type 2 diabetes or hypertension, had no smoking or alcohol consumption history, and were not taking hypolipidemic agents. Subjects were asked to maintain their habitual level of physical activity throughout the study. All subjects were fully informed of the protocol, and written informed consent was obtained. This study was approved by the Committee of Studies in Humans at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Biochemical assays

A 5-ml blood sample was obtained after a 12-h fasting period each month. Blood was centrifuged at 400 x g, and serum was separated and kept at -20 °C until analysis. Serum was analyzed for total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and HDL-C. TC and TG were determined using an enzymatic assay (SERA-PAK Plus, Bayer de México, Mexico City). Serum HDL-C was determined using an immunoassay method²⁴ (DiaSys Diagnostics Systems GmbH, Holzheim, Germany), and LDL-C was calculated using the method

of Friedewald et al.²⁵. [LDL-C = TC - (TG / 2.2 + HDL-C)].

Genotyping

During the initial visit, an additional 5-ml blood sample was drawn, and DNA was extracted from leukocytes as described by Miller et al.²⁶. The four single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the gene *CAPN10* previously associated with type 2 diabetes (rs5030952, rs2975762, rs3792267, and rs2975760) were determined using polymerase chain reaction (PCR)-based TaqMan allele discrimination assays (ABI Prism 7900HT Sequence Detection System; Applied Biosystems, Foster City, CA)²⁷. The rs5030952, rs2975762, and rs3792267 genotypes were distributed according to Hardy-Weinberg equilibrium (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>), whereas the rs2975760 genotype was not.

Statistical analyses

Descriptive statistical analyses were conducted for all analyzed variables. Continuous variables were expressed as the means $\pm$ SEM. Dichotomous variables were expressed as frequencies and percentages. Variable distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov Z test; variables with a non-normal distribution were log-transformed prior to analysis. Differences between the basal and final parameters were evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA), and differences between genotypes and the percentage change after treatment were tested using an independent sample Student's T-test. Allele frequencies were analyzed using a χ^2 goodness-of-fit test to determine whether the observed values differed from Hardy-Weinberg equilibrium. Differences with $p < 0.05$ were considered significant for biochemical parameters. Data were analyzed using SPSS for Windows (version 10.00; SPSS Inc., Chicago, IL). The effect-size correlation was determined using the Cohen's d calculation; values > 0.67 were considered large effects.

Results

At recruitment, participants had a mean ($\pm$ SEM) age of 41.8 (1.46) years with a BMI of 27.9 (0.89) kg/m². The mean serum TC, LDL-C, HDL-C, and TG concentrations were 276 (8.6), 176 (9.62), 39.8 (1.3), and 298.8 (15.7) mg/dl, respectively. The genotype distributions (wild-type allele homozygote, variant heterozygote, variant homozygote) for each polymorphism were as follows: rs5030952 (18, 10, 3), rs2975762 (8, 18, 5), rs3792267 (19, 11, 1), and rs2975760 (31, 0, 0). The allele frequencies (wild type, variant) were as follows: rs5030952 (74%, 26%), rs2975762 (65%,

45%), rs3792267 (79%, 21%), and rs2975760 (100%, 0%). The variant rs2975760 was monomorphic in our study population; therefore, it was excluded from the analysis. These four variants have been reported to occur in linkage disequilibrium in various ethnic groups among American Hispanics²⁸.

CAPN10 variant rs2975762

The percentage change between the basal and final HDL-C levels after the consumption of the dietary treatment was significantly higher in hyperlipidemic subjects with the GG genotype in the rs2975762 variant ($p = 0.03$) than in subjects with the GA and AA genotypes (table I). The subjects with the wild-type genotype were better responders to the LSF diet (1.3% increase in HDL-C) than were the subjects with the polymorphism (0.4% decrease in HDL-C). An effect of the dietary portfolio was observed from the first month of the dietary treatment. The percentage change in HDL-C concentrations in the wild type genotype after the dietary treatment was $+17.0 \pm 9.02$, whereas in subjects with the variant genotypes, the change was $+3.22 \pm 2.13$ ($p = 0.03$) (fig. 1). The analysis of the effect size, a measure of the strength of a phenomenon, showed that GG genotype had a large effect on the dietary treatment, with increased HDL-C levels (Cohen's $d = 2.10$, effect size $(r) = 0.72$)²⁹. Although there was no significant interaction between the GG

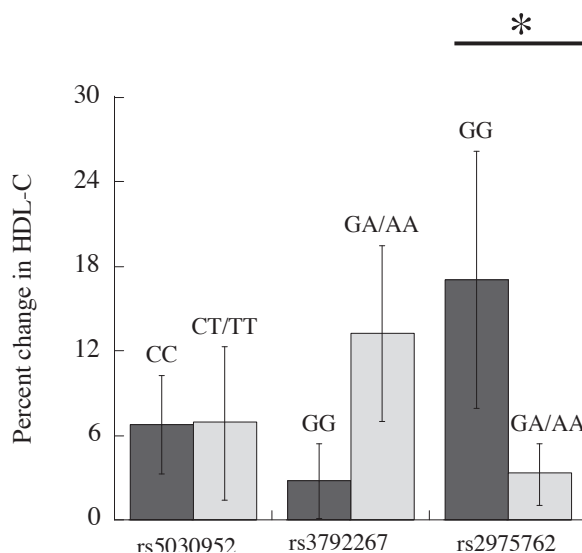


Fig. 1.—The percentage change in HDL-C concentrations in hyperlipidemic subjects after one month of the low saturated fat diet (LSF) and two months of the LSF diet in addition to 25 g of soy protein and 15 g of soluble fiber (LSF+SSF) divided according to the *CAPN10* genotypes. The wild type genotype show the black bars, whereas in subjects with the variant genotypes show the white bars. Values are the means $\pm$ SEM. Differences between genotypes and the percentage change after treatment was tested using an independent sample Student's t-test. *Differences with $p < 0.05$.

Table I

Serum lipid levels in hyperlipidemic subjects after one month of the LSF diet and after one and two months of the LSF diet in addition to 25 g of soy protein and 15 g of soluble fiber (LSF+SSF). Data are listed according to the CAPN10 genotypes

	Genotypes (n)	Basal	1-mo. LSF	2-mo LSF + SSF	3-mo LSF + SSF	Percent change after 3 mo. of treatment	P
<i>Total cholesterol (mg/dl)</i>							
rs5030952	CC (18)	275 ± 12.7 ^a	255 ± 13.5 ^{ab}	229 ± 13.3 ^{ab}	219 ± 12.7 ^b	-20.3 ± 2.61	0.432
	CT and TT (13)	278 ± 10.9 ^a	251 ± 13.6 ^{ab}	227 ± 7.52 ^b	227 ± 5.90 ^b	-17.5 ± 2.05	
rs2975762	GG (8)	251 ± 18.3 ^a	212 ± 15.9 ^{ab}	205 ± 13.8 ^{ab}	194 ± 14.1 ^b	-22.4 ± 3.35	0.269
	GA and AA (23)	285 ± 9.25 ^a	267 ± 10.2 ^{ab}	237 ± 9.6 ^{ab}	232 ± 8.3 ^b	-18.0 ± 2.01	
rs3792267	GG (19)	284 ± 10.8 ^a	260 ± 12.5 ^{ab}	234 ± 10.5 ^b	229 ± 9.52 ^b	-18.6 ± 2.33	0.726
	GA and AA (12)	264 ± 13.9 ^a	242 ± 14.8 ^{ab}	219 ± 13.5 ^{ab}	212 ± 12.9 ^b	-19.9 ± 2.66	
<i>Triglycerides (mg/dl)</i>							
rs5030952	CC (18)	313 ± 21.4 ^a	312 ± 25.5 ^a	176 ± 13.8 ^b	193 ± 10.5 ^b	-33.7 ± 5.25	0.504
	CT and TT (13)	279 ± 22.0 ^a	249 ± 35.8 ^{ab}	150 ± 19.0 ^b	169 ± 26.4 ^b	-39.7 ± 7.61	
rs2975762	GG (8)	288 ± 34.5	280 ± 50.1	171 ± 27.0	179 ± 25.7	-36.8 ± 6.97	0.942
	GA and AA (23)	302 ± 17.8 ^a	288 ± 23.8 ^a	163 ± 12.5 ^b	184 ± 14.8 ^b	-36.0 ± 5.45	
rs3792267	GG (19)	284 ± 18.9 ^a	270 ± 25.8 ^a	162 ± 13.4 ^b	173 ± 15.6 ^b	-35.5 ± 6.25	0.842
	GA and AA (12)	321 ± 26.6 ^a	310 ± 37.9 ^a	168 ± 21.1 ^b	198 ± 21.3 ^b	-37.3 ± 5.76	
<i>HDL-cholesterol (mg/dl)</i>							
rs5030952	CC (18)	38.6 ± 1.86	37.8 ± 1.91	40.2 ± 1.82	40.7 ± 1.86	+6.75 ± 3.39	0.985
	CT and TT (13)	41.6 ± 1.71	42.7 ± 1.69	42.0 ± 1.89	44.0 ± 2.11	+6.86 ± 5.35	
rs2975762	GG (8)	37.5 ± 3.29	38.0 ± 3.30	42.3 ± 3.47	43.0 ± 3.58	+17.0 ± 9.02	0.036
	GA and AA (23)	40.6 ± 1.35	40.5 ± 1.47	40.5 ± 1.33	41.8 ± 1.48	+3.22 ± 2.13	
rs3792267	GG (19)	41.8 ± 1.82	41.8 ± 1.82	42.4 ± 1.91	42.6 ± 1.79	+2.72 ± 2.56	0.080
	GA and AA (12)	36.7 ± 1.42	36.8 ± 1.81	38.7 ± 1.38	41.3 ± 2.35	+13.2 ± 6.12	

Table 1 (cont.)
Serum lipid levels in hyperlipidemic subjects after one month of the LSF diet and after one and two months of the LSF diet in addition to 25 g of soy protein and 15 g of soluble fiber (LSF+SSF). Data are listed according to the CAPN10 genotypes

	Genotypes (n)	Basal	1-mo. LSF	2-mo LSF + SSF	3-mo LSF + SSF	Percent change after 3 mo. of treatment	P
<i>LDL-cholesterol (mg/dl)</i>							
rs5030952	CC (18)	174 ± 14.1	154 ± 14.4	154 ± 14.8	140 ± 14.1	-20.0 ± 4.44	0.498
	CT and TT (13)	180 ± 11.9	158 ± 18.3	155 ± 8.63	149 ± 9.39	-15.5 ± 4.61	
rs2975762	GG (8)	156 ± 18.7	118 ± 15.0	128 ± 17.2	115 ± 17.3	-27.5 ± 5.17	0.084
	GA and AA (23)	184 ± 11.0	169 ± 13.0	163 ± 10.4	154 ± 9.98	-14.9 ± 3.74	
rs3792267	GG (19)	185 ± 12.8	164 ± 15.5	159 ± 11.7	152 ± 11.5	-16.2 ± 4.62	0.464
	GA and AA (12)	163 ± 14.1	143 ± 14.6	147 ± 15.3	130 ± 14.3	-21.2 ± 3.94	

Values are the means ± SEM. Differences between the basal and final parameters were evaluated using a one-way ANOVA, and the differences between genotypes and the percentage change after treatment were tested using an independent sample Student's t-test. Values within a row bearing different superscript letters were significantly different (p < 0.05; a > b > c).

genotype and dietary treatment affecting the levels of LDL, there was a 12.6% decrease after three months of treatment, and the effect size of the GG genotype was considered to be large (Cohen's (d) = 2.79, effect size (r) = 0.81)²⁹.

CAPN10 variants rs5030952 and rs3792267

In the rs5030952 and rs3792267 variants, the dietary treatment with soy protein and soluble fiber had no effect on the percentage change in HDL-C concentrations after (HDL P = 0.985, P = 0.080 and LDL P = 0.985, P = 0.464). Despite the lack of a statistically significant difference (P = 0.080), the HDL-C concentrations in subjects with the GA and AA genotypes in rs3792267 increased by 10.48%; the effect size of the GA and AA genotypes on the dietary treatment with respect to HDL-C levels was large (Cohen's (d) = 2.234, effect size (r) = 0.74)^{29, 30}.

Discussion

Dyslipidemia is a serious public health problem³⁰, and it is important to develop dietary strategies to diminish its prevalence. This study presents the first report that patients with dyslipidemia and the GG genotype in the rs2975762 gene variant of the CAPN10 gene were better responders to a dietary intervention consisting of soy protein and soluble fiber, showing increased HDL-C concentrations (17%). In addition, GG carriers showed 12.6% lower levels of LDL-C; the effect size was large despite the lack of a statistically significant interaction. The genotype GG had a beneficial effect on the lipid profile; i.e., the levels of HDL increased significantly, and the levels of LDL tended to decrease. This effect may have been associated with an improved reverse cholesterol transport efficiency and a reduced risk of CHD. However, despite not showing a statistically significant interaction (P = 0.080), subjects with the GA and AA genotypes in rs3792267 showed an HDL-C level increase of 10.48%.

It is well known that HDL-C plasma concentrations can be affected by genetic and environmental factors³¹. For example, it was demonstrated that Mexican hyperlipidemic patients who consumed a dietary portfolio that included a beverage with soy protein (25 g) and soluble fiber (15 g) and presented the R230C genotype in the ABCA1 gene are better responders to the dietary treatment, showing HDL-C increases of 14.6% and 22% in men and women, respectively⁷. It is important to note that changes in lipids were not related to weight loss because the patients' body weight was not significantly reduced during the present study.

There is evidence that CAPN10 is a regulator of exocytosis in pancreatic β-cells, and it is believed that an isoform of CAPN10 senses Ca²⁺ and triggers exocytosis in these cells; furthermore, CAPN10 protein

concentrations are correlated with the amount of insulin secreted from β -cells³². However, physiologically relevant concentrations of apoA-I and apoA-II (either lipid-free or as a constituent of discoidal reconstituted HDL) significantly increase β -cell insulin secretion, indicating that interventions that increase HDL-C levels may be beneficial in type 2 diabetes treatment²⁷.

One of the limitations of this study was the small sample size, it is necessary to conduct properly powered prospective studies to determine the interactions between *CAPN10* variation and nutrient intake on serum lipid profiles and other metabolic traits. It will be important to analyze these factors in different ethnic groups. In addition, it will be particularly relevant to analyze variants in the *CAPN10* and *ABCA1* genes together because both genes have shown an association with HDL-C concentrations and dietary intervention in the Mexican population.

In conclusion, nutritional genetic approaches are fundamental for the development of new dietary strategies for target populations. The findings of this study will allow for the development of larger investigations to identify subjects who show different responses to treatment according to their genotypes. Genetic variants of the *CAPN10* gene have been associated with human diabetes and related phenotypes in several populations; however, only a few studies have shown genetic association with lipid metabolism, and the underlying mechanisms responsible for such associations remain poorly understood. The analyzed polymorphisms are intronic, and a functional variant can be in linkage disequilibrium with some of these polymorphisms. By analyzing the *CAPN10* variants in relation to HDL-C concentrations and diet, a high response to dietary treatment on serum lipids can be ensured without exposing the patient to the side effects of medication. In this sense, it is crucial to consider that the cumulative effect of multiple common variants contributes to polygenic diseases such as dyslipidemia³³. Additional research *in vivo* and *in vitro* with respect to these novel gene-nutrient interactions will help to improve the therapeutic efficacy of dietary interventions using a personalized nutrition approach and aid in the development of population-wide strategies for the prevention of disease.

Acknowledgment

This work was supported by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnologia (CONACYT grant C01-016 to A.T.).

References

1. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gomez Perez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001; 42:1298-307.
2. Inamori T, Goda T, Kasezawa N, Yamakawa-Kobayashi K. The combined effects of genetic variation in the SIRT1 gene and dietary intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on serum LDL-C and HDL-C levels: a population based study. *Lipids Health Dis* 2013; 12:4.
3. Torres N, Guevara-Cruz M, Granados J, Vargas-Alarcon G, Gonzalez-Palacios B, Ramos-Barragan VE, et al. Reduction of serum lipids by soy protein and soluble fiber is not associated with the ABCG5/G8, apolipoprotein E, and apolipoprotein A1 polymorphisms in a group of hyperlipidemic Mexican subjects. *Nutr Res* 2009; 29:728-35.
4. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302:1993-2000.
5. 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.
6. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15.
7. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Larrieta E, Canizales-Quinteros S, Torres N. Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Mol Genet Metab* 2010; 101:268-72.
8. Acuna-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hunemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet* 2010; 19:2877-85.
9. Aguilar-Salinas CA, Gomez-Perez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010; 52(Suppl 1):S44-53.
10. Cheverud JM, Fawcett GL, Jarvis JP, Norgard EA, Pavlicev M, Pletscher LS, et al. Calpain-10 is a component of the obesity-related quantitative trait locus Adip1. *J Lipid Res* 2010; 51:907-13.
11. Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, Sorimachi H. Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 1):S12-8.
12. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, Ellsworth DL, Concannon P, Stirling B, et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996; 13:161-6.
13. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26:163-75.
14. Shima Y, Nakanishi K, Odawara M, Kobayashi T, Ohta H. Association of the SNP-19 genotype 22 in the calpain-10 gene with elevated body mass index and hemoglobin A1c levels in Japanese. *Clin Chim Acta* 2003; 336:89-96.
15. Wu B, Takahashi J, Fu M, Cheng H, Matsumura S, Taniguchi H. Variants of calpain-10 gene and its association with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68:155-61.
16. Chen SF, Lu XF, Yan WL, Huang JF, Gu DF. Variations in the calpain-10 gene are associated with the risk of type 2 diabetes and hypertension in northern Han Chinese population. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120:2218-23.
17. Garant MJ, Kao WH, Brancati F, Coresh J, Rami TM, Hanis CL, et al. SNP43 of CAPN10 and the risk of type 2 Diabetes in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2002; 51:231-7.
18. Carlsson E, Fredriksson J, Groop L, Ridderstrale M. Variation in the calpain-10 gene is associated with elevated triglyceride levels and reduced adipose tissue messenger ribonucleic acid expression in obese Swedish subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3601-5.

19. Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Ferguson JF, Gulseth HL, Williams CM, et al. Calpain-10 interacts with plasma saturated fatty acid concentrations to influence insulin resistance in individuals with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:1136-41.
20. Paul DS, Harmon AW, Winston CP, Patel YM. Calpain facilitates GLUT4 vesicle translocation during insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes. *Biochem J* 2003; 376:625-32.
21. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380:572-80.
22. del Bosque-Plata L, Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna MT, Ramirez-Jimenez S, Rodriguez-Torres M, Auron-Gomez M, et al. Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Mol Genet Metab* 2004; 81:122-6.
23. Saez ME, Gonzalez-Sanchez JL, Ramirez-Lorca R, Martinez-Larrad MT, Zabena C, Gonzalez A, et al. The CAPN10 gene is associated with insulin resistance phenotypes in the Spanish population. *PLoS One* 2008; 3:e2953.
24. Nauck M, Marz W, Wieland H. New immunoseparation-based homogeneous assay for HDL-cholesterol compared with three homogeneous and two heterogeneous methods for HDL-cholesterol. *Clin Chem* 1998; 44:1443-51.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
26. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16:1215.
27. Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, Tuch BE, Tabet F, Heather AK, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:1642-8.
28. Song Y, You NC, Hsu YH, Sul J, Wang L, Tinker L, et al. Common genetic variation in calpain-10 gene (CAPN10) and diabetes risk in a multi-ethnic cohort of American postmenopausal women. *Hum Mol Genet* 2007; 16:2960-71.
29. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.
30. Munguia-Miranda C, Sanchez-Barrera RG, Hernandez-Saavedra D, Cruz-Lopez M. (Dyslipidemia prevalence and its relationship with insulin resistance in a population of apparently healthy subjects). *Salud Publica Mex* 2008; 50:375-82.
31. Ye SQ, Kwiterovich PO, Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1275S-84S.
32. Marshall C, Hitman GA, Partridge CJ, Clark A, Ma H, Shearer TR, et al. Evidence that an isoform of calpain-10 is a regulator of exocytosis in pancreatic beta-cells. *Mol Endocrinol* 2005; 19:213-24.
33. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet* 2009; 41:56-65.



Original / Otros

Dietopro.com: una nueva herramienta de gestión dietoterapéutica basada en la tecnología cloud computing

Candido Gabriel García^{1,3}, Natividad Sebastià^{2*}, Esther Blasco³ y José Miguel Soriano^{4,5*}

¹Inedia Tecnológica S.L. ²Servicio de Protección Radiológica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

³Departament de Ciències aplicades a la activitat física y el deporte. Universitat Catòlica de València "Sant Vicente Màrtir".

⁴Departament de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultat de Farmàcia. Universitat de València. Av. Vicent Andrés Estellés s/n- 46100 Burjassot. Valencia. ⁵Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica, Fundación para la Investigación del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

Resumen

Introducción: Los softwares dietoterapéuticos constituyen actualmente una herramienta básica en el tratamiento dietético de pacientes, ya sea desde un punto de vista fisiológico y/o patológico. Las nuevas tecnologías y la investigación en este sentido, han favorecido la aparición de nuevas aplicaciones de gestión dietético-nutricional que facilitan la gestión de la empresa dietoterapéutica.

Objetivos: Estudiar comparativamente las principales aplicaciones dietoterapéuticas existentes en el mercado para dar criterio a los usuarios profesionales de la dietética y nutrición en la selección de una de las principales herramientas para éstos.

Resultados: Desde nuestro punto de vista, dietopro.com resulta, junto con otras de las aplicaciones dietoterapéuticas analizadas, una de las más completas para la gestión de la clínica nutricional.

Conclusión: En función de la necesidad del usuario, éste dispone de diferentes softwares dietéticos donde elegir. Se concluye que la selección de una u otra, depende de las necesidades del profesional.

(Nutr Hosp. 2014;30:678-685)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7627

Palabras clave: Tecnología cloud computing. Softwares. Dietopro.com. Gestión dietoterapéutica. Dieta.

DIETOPRO.COM: A NEW TOOL FOR DIETOTHERAPEUTICAL MANAGEMENT BASED ON CLOUD COMPUTING TECHNOLOGY

Abstract

Introduction: dietotherapeutical softwares are now a basic tool in the dietary management of patients, either from a physiological point of view and / or pathological. New technologies and research in this regard, have favored the emergence of new applications for the dietary and nutritional management that facilitate the management of the dietotherapeutical company.

Objectives: To comparatively study the main dietotherapeutical applications on the market to give criteria to the professional users of diet and nutrition in the selection of one of the main tools for these.

Results: Dietopro.com is, from our point of view, one of the most comprehensive management of patients dietotherapeutical applications.

Conclusion: Based on the need of the user, it has different dietary softwares choice. We conclude that there is no better or worse than another application, but applications roughly adapted to the needs of professionals.

(Nutr Hosp. 2014;30:678-685)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7627

Key words: Cloud computing technology. Dietopro.com. Dietotherapeutic management. Diet.

Introducción

En los últimos años los gabinetes dietoterapéuticos están jugando un papel clave tanto en el tratamiento como en la prevención de la obesidad así como en muchas de las patologías de base nutricional. La modernización de

estos establecimientos en la última década ha sido exponencial de acuerdo al avance de la informática siendo el desarrollo de nuevos softwares un elemento esencial para mejorar la información con la que trata el dietista-nutricionista, así como la que se proporciona al paciente¹.

En relación al desarrollo de nuevas aplicaciones informáticas, éstas se podrían clasificar desde un punto de vista evolutivo a la vez que tecnológico. De este modo, encontramos en primer lugar las aplicaciones informáticas dietoterapéuticas de 1ª generación o de escritorio con soporte físico, el cual requiere ser instalado en un ordenador; en segundo lugar, las aplicaciones web dietoterapéuticas de 2ª generación, similares

Correspondencia: Natividad Sebastià Fabregat.
Calle Luis Santángel, 7 - Pta. 9
Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.
E-mail: natividad.sebastia@uv.es

Recibido: 25-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

a las anteriores, pero utilizadas a través de un navegador web denominadas en nuestra escala evolutiva, aplicaciones informáticas cloud (con tecnología cloud computing ó computadas en la nube); y por último, las aplicaciones web dietoterapéuticas de 3ª generación, posibles gracias a la combinación de la anterior con la tecnología wireless o inalámbrica, permitiendo la conexión de periféricos a estas aplicaciones web a través de un navegador y un servidor en Internet.

Dada la importancia de la gestión de la información que el nutricionista y el paciente manejan de forma recíproca, el objetivo de este trabajo, fue el estudio comparativo de diferentes aplicaciones dietoterapéuticas existentes en el mercado, con el fin de dar criterio a los profesionales de la dietética y nutrición en la selección de una de las principales herramientas para sus trabajos.

Material y métodos

El sistema operativo utilizado fue el denominado Ubuntu 10.10, con un lenguaje de programación php 5 con Framework Symfony v1.4 y ORM Propel. Se ha empleado la base de datos MySQL y phpMyAdmin para el acceso al panel de Control de las bases de datos y de sus tablas. Por estos motivos, Dietopro.com es una aplicación web de tipo SaaS (softwares as a service) con tecnología cloud computing la cual es ejecutada por el usuario desde su navegador web. Con el fin de verificar la eficacia de Dietopro.com se realizó una comparativa con otros softwares de acuerdo a determinados criterios como la generación tecnológica de la aplicación informática, el entorno web, los servicios a pacientes on line, las especificaciones técnicas, características generales y los aspectos nutricionales.

Resultados

Tras el análisis de los diferentes criterios establecidos para la comparativa de los softwares, los resultados mostraron en primer lugar que, entre las principales funciones que la aplicación web desarrollada en este estudio ofrece a sus usuarios, está la gestión de la empresa dietoterapéutica, la valoración nutricional de la dieta habitual de un paciente y contraste con las ingestas recomendadas, la posibilidad de que el profesorado universitario o centros de formación profesional lo utilicen, la gestión de certificados de manipulación de alimentos, su aplicación a restauración colectiva y otras empresas vinculadas al ámbito de la Salud (consultas médicas, gimnasios, hospitales, centros de salud) etcétera.

En la tabla I se enumeran las principales ventajas que ofrecen las aplicaciones web frente a aplicaciones de escritorio o aplicaciones de Internet enriquecidas (RIA) en el tratamiento dietoterapéutico que nos han permitido, entre otros elementos, llegar al resultado enunciado. La tabla II muestra una comparación de los principales softwares de 1ª, 2ª y 3ª generación en el tratamiento dietoterapéutico y se observa que la aplicación dietopro.com, al ser un software de 3ª generación, ofrece una mejor perspectiva de desarrollo tecnológico que el resto, destacando el hecho que, con esta aplicación es posible la conexión inalámbrica a una báscula con tecnología wireless marca Withings®. Respecto al diseño de las aplicaciones, se tiene en cuenta factores como que sean softwares intuitivos, de fácil manejabilidad, versátiles, flexibles, innovadores y atractivos, lo cual no cumplen la gran mayoría de las aplicaciones a estudio, observando carencias a nivel de innovación. La tabla III refleja la comparación

Tabla I
Principales ventajas de aplicaciones web frente a aplicaciones de escritorio o aplicaciones de Internet enriquecidas (RIA) en el tratamiento dietoterapéutico

	<i>Aplicaciones de escritorio ó de Internet enriquecidas (ria) (1ª generación)</i>	<i>Aplicaciones Web (2ª y 3ª generación)</i>
Compatibilidad multiplataforma	No	Si
Actualizaciones automáticas	No	Si
Acceso desde cualquier lugar y punto de acceso a Internet (tablets, ordenadores, smartphones, etc.)	No	Si
Reducidos requerimientos de hardware	No	Si
Menos bugs (errores)	No	Si
Alta seguridad de datos	No	Si
Necesidad Internet	Sólo RIA	Si
Hardware asociado on line	No	SI (sólo 3ª generación)
Eliminación de instalación	No	Si
Macroestudios epidemiológicos en población	No	Si

Tabla II
Comparación de los principales softwares de 1ª, 2ª y 3ª generación en el tratamiento dietoterapéutico

	DIETOPRO.COM	EASYDIET.ES	NUTRIBER®	DIETOWIN®	DIAL®	NUTRISOL®	NUTRISALUD®
Generación tecnológica	3ª	2ª	1ª	1ª	1ª	1	1
Compatibilidad multiplataforma	Si	Si	No	No	No	No	No
Actualizaciones automáticas	Si	Si	No	No	No	No	No
Acceso desde cualquier lugar y punto de acceso a Internet (tablets, smartphones, etc) una vez instalado	Si	Si	No	Si	No	No	No
Reducidos requerimientos de hardware	Si	Si	No	No	No	No	No
Menos bugs (errores)	Si	Si	No	No	No	No	No
Necesidad conexión Internet	Si	Si	No	No	No	No	No
Hardware WI FI asociado on line	Si (on line)	No	No	Si	No	No	No
Presencia de redes locales (en el caso de licencias de uso multipuesto)	No	No	No	Si	Si	No	No
Servidor: responsable LSSI	No	No	No	No	No	No	No
Servidor: responsable LOPD	No	No	No	No	No	No	No

Tabla III
Comparación de los servicios vía web que se ofrece a los pacientes de los profesionales que adquieren los softwares informáticos

	DIETOPRO.COM	EASYDIET.ES	NUTRIBER®	DIETOWIN®	DIAL®	NUTRISOL®	NUTRISALUD®
Consulta de base de datos de platos y alimentos	Si	No	No	No	No	No	No
Intercambio de platos asignados en dieta	Si	No	No	No	No	No	No
Consulta de base de datos de alimentos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Acceso a rutinas deportivas en centro deportivo	Si	No	No	No	No	No	No
Acceso a lista de la compra en supermercados	Si	No	No	No	No	No	No
Acceso a dietas asignadas	Si	No	No	No	No	No	No
Acceso a seguimiento antropométrico	Si	No	No	No	No	No	No
Aviso al paciente vía e-mail de próxima cita	Si	No	No	No	No	No	No
Compra online de alimentos de la lista de la compra	No	No	No	No	No	No	No
Aviso al paciente vía e-mail de dietas asignadas	Si	No	No	No	No	No	No
Aviso al profesional de cumpleaños del paciente	Si	No	No	No	No	No	No
Mensajería interna bilateral (sugerencias a la admón, aviso de platos y alimentos creados, etc...	Si	No	No	No	No	No	No
E-mailing semanal de nuevos platos y recomendaciones	Si	No	No	No	No	No	No
Presencia en redes sociales (Twitter, Facebook, YouTube...)	Si	Si	No	Si	No	No	No

de los servicios vía web que se ofrece a los pacientes de aquellos profesionales que adquieren los softwares informáticos, observándose que algunas aplicaciones, a diferencia del resto, ofrecen un gran número de servicios como por ejemplo el intercambio de platos asignados en dieta, consulta de base de datos de alimentos, acceso a rutinas deportivas en centro deportivo, acceso a lista de la compra en supermercados, acceso a dietas asignadas o acceso a seguimiento antropométrico, entre otros. También se valoraron determinadas especificaciones técnicas de los diferentes softwares como la versión Demo, la versión iPad/iPhone, el sistema operativo, el lenguaje de programación, la tecnología cloud computing, o el soporte de entrega (tabla IV). A continuación se evaluaron las funciones y características de usabilidad, manejo y comodidad para el profesional de los diferentes softwares comparados (tabla V). Dado que se trata de un software orientado a facilitar el tratamiento dietoterapéutico, se valoraron algunos aspectos nutricionales de los diferentes softwares (tabla VI). Dietopro.com y el software Dial armonizan diferentes bases de datos de alimentos de ámbito nacional e internacional para construir su base de datos mientras que el resto sólo utiliza una única fuente de información. Algunos de los software como Easydiet.es, distingue entre proteínas de origen vegetal y animal, así como entre azúcares y polisacáridos.

Discusión

Con el fin de verificar la eficacia y utilidad de Dietopro.com, programa desarrollado durante este estudio, se realizó una comparativa con otros softwares de acuerdo a los criterios enunciados en el apartado de material y métodos. Con respecto a la generación tecnológica, es importante destacar los grandes cambios producidos en los últimos años; desde las aplicaciones de escritorio, pasando por un eslabón en la evolución de las mismas, como son las aplicaciones de Internet enriquecidas (RIA) o de primera generación, las cuales son usadas a través de un navegador web, pero requieren de la instalación de un software en el ordenador desde donde se usan y terminando con la creación de las aplicaciones web que dependen exclusivamente de cualquier herramienta que permita el acceso a Internet como TV, ordenadores, smartphones, tablets, etc, y de un navegador web (2ª y 3ª generación). En la tabla I se aprecian estas diferencias y quedan reflejadas las ventajas que ofrecen las aplicaciones web de 2ª y 3ª generación, formando parte de la última el software Dietopro.com e Easydiet.es. Cabe destacar que actualmente son dos las aplicaciones web dietoterapéuticas (easydiet.es y dietopro.com) que hacen uso de la tecnología cloud computing, siendo esta última, la que vincula un hardware a la aplicación (3ª generación) para que pueda ser usada por sus usuarios profesionales en los controles de peso de sus pacientes. Los datos son subidos al servidor, siendo accesibles tanto al profesio-

nal como al paciente desde su área privada de usuario. Un aspecto importante mencionado en la tabla II es la posibilidad de realizar estudios epidemiológicos gracias a la elevada cantidad de información que permite obtener este tipo de software. En la tabla II, se puede apreciar las principales diferencias entre aplicaciones de primera, segunda y tercera generación donde queda reflejado las ventajas de las aplicaciones 2ª y 3ª generación tecnológica, respecto a las de primera (acceso al programa desde cualquier lugar y punto de acceso a Internet, reducidos requerimientos de hardware o menos bugs (errores), etcétera. Si bien, existe una acentuada y creciente tendencia de la utilización de Internet tanto en dispositivos fijos como a través del teléfono móvil y tablets, tanto los profesionales como los pacientes de éstos que utilizan herramientas con tecnología cloud, pueden tener ciertas ventajas frente a otros pacientes de otros profesionales que usan aplicaciones dietoterapéuticas sin esta tecnología.

Respecto a la interacción de los pacientes con la aplicación, dietopro.com genera un usuario y contraseña que envía automáticamente al paciente vía e-mail, permitiendo así hacer uso de la aplicación web (ver dietas asignadas, lista de la compra, intercambio de platos de su dieta, próxima cita, etc). En la tabla III, se exponen los servicios de los que se benefician los pacientes de los profesionales que adquieren estas aplicaciones, que gracias a ser tecnologías de computación en la nube, ofrecen una serie de ventajas que pueden ser determinantes en la consecución de los objetivos estipulados. Los servicios webs, son posibles gracias a que toda la información de las bases de datos se encuentran en los servidores en Internet, y de esta manera cualquier persona con acceso permitido a estos datos puede consultar su contenido. Al observar la tabla III, queda reflejado que dietopro.com permite la consulta de base de datos de platos y alimentos y el intercambio de platos asignados en dieta, hecho que puede enriquecer la variedad de las dietas diseñadas en un primer momento para el paciente. Además, a diferencia de los demás softwares que se encuentran en el mercado, y que han sido utilizados para diferentes tipos de estudios nutricionales²⁻⁸, dietopro.com permite al paciente el acceso a rutinas deportivas en centro deportivo ya que se tiene muy presente la combinación del ejercicio físico dentro del tratamiento dietoterapéutico, el acceso a lista de la compra en supermercados, a sus dietas asignadas, el acceso al seguimiento antropométrico realizado por el dietista-nutricionista o el aviso al paciente vía e-mail de próxima cita, entre otras (ver tabla III).

En la tabla IV puede apreciarse como las aplicaciones web no requieren de un sistema operativo específico, lo que se debe interpretar como otra gran ventaja de estas aplicaciones. Por otra parte a pesar, que ninguna de las aplicaciones web en estudio poseen apps para móvil o tablets, va a ser cuestión de tiempo de éstas dispongan de ellas. La tabla V, por otra parte, expone las principales características de las aplicaciones en sí; las funciones que el usuario profesional usa en el

Tabla IV
Comparación de las principales características entre los softwares dietoterapéuticos

	DIETOPRO.COM	EASYDIETES	NUTRIBER®	DIETOWIN®	DIAL®	NUTRISOL®	NUTRISALUD®
Autores / empresa	D. Cándido G. García Alejo y Actualweb Soluciones informáticas	Bicentury S.L.U	D. José Mataix Verdú y D. Luis García Diz (FUNIBER)	Biología	UCM y ETS de Ingenieros industriales de Madrid	Universidad de Málaga	D. Emilio Martínez de Victoria y D. Mariano Mañas, Universidad de Granada
Versión Demo	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si
Versión iPad/iPhone	No	No	No	No	No	No	No
Sistema operativo	Multisistema	Multisistema	Windows PC	Windows PC	Windows PC	Windows PC	Windows PC
Lenguaje de programación	PHP	-	-	-	-	Visual Basic 6.0	-
Tecnología cloud computing	Si	Si	No	No	No	No	No
Soporte de entrega	Usuario y contraseña web	Usuario y contraseña web	Descarga software desde la web	CD-ROM	Descarga software desde la web	CD-ROM	Descarga software desde la web
Idioma	Español	Español	Español	Español, francés e inglés	Español e inglés	Español	Español
Publicaciones científicas gene	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Tipos de usuarios (profesionales-pacientes)	Profesional/paciente	Profesional	Profesional	Profesional	Profesional	Profesional	Profesional
Tutor contextualizado	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Coste de soporte técnico/actualizaciones	No	No	No	Si (opcional)	No	No	No
Soporte de equipo de dietistas-nutricionistas	Si	No	No	No	No	No	No
Soporte de equipo de Comunicación y Marketing	Si	No	No	No	No	No	No

Tabla V
Funciones y características de usabilidad, manejo y comodidad para el profesional de los diferentes softwares comparados

	DIETOPRO.COM	EASYDIET.ES	NUTRIBER®	DIETOWIN®	DIAL®	NUTRISOL®	NUTRISALUD®
Gestión de bases de datos platos, alimentos, etc... (crear, editar, borrar)	Si (admón)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Tratamiento diferentes patologías	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Rutinas deportivas personalizadas	Si	No	No	Si (opcional)	No	No	No
Dietas por sistema de intercambio (MSI)	No	Si	Si	No	No	No	Si
Menús o dietas por sistema de equilibrio (MSE)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Módulo de procesamiento estadístico de datos	Si (admón)	Si	No	No	Si	Si	No
Agenda de vistas a pacientes u otros eventos	Si	Si	No	Si (opcional)	No	No	No
Seguimiento antropométrico de pacientes	Si	Si	No	Si (opcional)	No	No	No
Seguimiento análisis clínicos y comparación con valores de referencia	Si	Si	No	Si (opcional)	No	No	No
Módulo de facturación	No	No	No	No	No	No	No
Módulo cognitivo-conductual	Si	No	No	No	No	No	No
Contrato con cláusula de uso de datos para investigación	Si	No	No	No	No	No	No
Actividad docente	Si	Si	No	No	Si	Si	Si
Los pacientes pueden usar la aplicación con su rol correspondiente	Si	No	No	No	No	No	No
Generación de informes para pacientes	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Módulo somatocarta	No	Si	No	No	No	No	No
Módulo automática	No	No	No	Si	No	No	No
Talla de plato (S, M, L, XL)	Si	No	No	No	No	No	No
Número de criterios (grado de personalización)	Nivel III	Nivel III	Nivel III	Nivel III	Nivel I	Nivel I	Nivel I
Gestión de cursos manipulación alimentos	Si	No	No	No	No	No	No

Tabla VI
Funciones y características de usabilidad, manejo y comodidad para el profesional de los diferentes softwares comparados

	DIETOPRO.COM	EASYDIET.ES	NUTRIBER®	DIETOWIN®	DIAL®	NUTRISOL®	NUTRISALUD®
Nº alimentos en BD	660	---	1100	> 1000	700	> 500	1100
Procedencia base de datos	Armonización de diferentes bases de datos de alimentos de ámbito nacional e internacional.	CESNID	Universidad de Granada	No declarada	Armonización de bases de datos de alimentos de ámbito nacional e internacional.	CSIC	Universidad de Granada
BD con información sobre aminoácidos	No	No	No	No	No	No	No
Otro AAGG (no sólo AGS, AGMI, AGPI)	No	No	No	Si	Si	Si	No
Distinción proteínas veg. y animales	Si	Si	No	No	No	No	No
Distinción entre azúcares y polisacáridos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Medidas caseras	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Factores de corrección por tto. culinario	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
IR según sexo, edad y estado fisiológico (Pob. esp)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No

día a día durante el manejo de la aplicación. Respecto al grado de personalización, todas las aplicaciones al realizar dietas para sus pacientes, basan la personalización de éstas en una serie de criterios de tipo personal, antropométricos, bioquímicos, psicosociales, nutricionales, patológicos, etcétera los cuales quedan recogidos en la anamnesis o entrevista inicial que se realiza al paciente⁹. Esta cantidad de criterios es lo que define el grado de personalización de la dieta a realizar. Por esto, se han establecido tres diferentes niveles de personalización de dietas, en función del número de criterios que utiliza cada aplicación, entendiendo que, a mayor número de criterios usados, mayor grado de personalización en la dieta. Respecto a la gestión de las bases de datos de Dietopro.com (alimentos, platos, rutinas deportivas y dietas), la aplicación contiene un número inicial de éstos. Dicho contenido, es común a todos sus usuarios y ampliable por cada usuario profesional, con la peculiaridad que, lo que un usuario amplíe sólo va a ser accesible por él mismo, y no por otros usuarios. Destacamos, que a diferencia del resto de softwares, dietopro.com permite a los pacientes usar la aplicación con su rol correspondiente, hecho innovador hasta la fecha. Dado que el paciente puede acceder en cualquier momento a la aplicación mediante nombre de usuario y contraseña, el cual envía la aplicación automáticamente vía e-mail, el programa permite que dicho paciente, consulte desde cualquier dispositivo con acceso a Internet, determinados parámetros como sus resultados antropométricos, próxima cita e histórico de visitas, rutina deportiva, planes dietéticos personalizados asignados (fomento de GreenTIC).

Por otra parte, la aplicación Dietopro.com se suministra de forma temporal y gratuitamente para Universidades o Centros de Formación Profesional hecho que posibilita utilizar la aplicación con fines docentes. El profesorado se convierte en “pseudoadministrador”, y puede crear alumnos de prácticas por tiempo definido, y con todas las funciones de la versión profesional. Otro aspecto único en el presente software es la posibilidad de clasificar los platos en tamaños o tallas; desde nuestro punto de vista, cuando se realizan las dietas a base de platos y alimentos, las tallas de los platos son absolutamente necesarias debido a los tipos de pacientes que son tratados, desde el ama de casa que lleva un estilo de vida sedentario, hasta el deportista que entrena a diario. Un punto crítico en el caso de las patologías relacionadas con el exceso de peso, es el factor cognitivo-conductual a trabajar con los pacientes, el cual puede ser aplicado desde dicho módulo en dietopro.com. Podemos ver que charlas monográficas de carácter grupal o individual impartimos a nuestros pacientes, y señalarlas como impartidas a uno/s paciente/s en concreto.

Además, a parte del modelo de negocio que supone cada aplicación analizada por el servicio dietético-nutricional que ofrecen, en dietopro.com se encuentra, un modelo de negocio adicional: la gestión de cursos de manipulación de alimentos.

El diseño del programa Dietopro.com ha requerido la recopilación de una tabla de composición de alimentos que englobe el contenido medio de energía, nutrientes y otros componentes basado en la armonización a partir de datos de algunas tablas de composición de alimentos de procedencia nacional, así como de diferentes estudios y de otras tablas de composición de alimentos internacionales utilizadas más comúnmente (tabla VI). También han sido usadas en la elaboración de esta base de datos, las fichas técnico nutricionales de algunos productos alimenticios de venta en supermercados españoles. Destacamos la posibilidad de distinguir entre proteínas vegetales y animales, lo cual puede ser útil para pacientes vegetarianos y la distinción entre azúcares y polisacáridos, factor importante entre por ejemplo los pacientes diabéticos. Si bien, cabe resaltar que los diferentes softwares estudiados han sido diseñados intentando cubrir diferentes objetivos y necesidades del sector, desde aquellos de gestión dietético-nutricional para clínicas nutricionales, a programas diseñados principalmente para estudios epidemiológicos, o a aquellos cuya finalidad principal es la docencia.

En conclusión, Dietopro.com es un software cuyo desarrollo se ha basado en la tecnología cloud computing, para la gestión dietético-nutricional de clínicas nutricionales principalmente, y ha sido pionero en la participación activa del paciente con el software, incentivando el aumento del grado de motivación en el tratamiento dietoterapéutico al que éste es sometido.

Referencias

1. Micó L, Soriano JM, Mañes J, Bretó P. Tecnología de la información y comunicación (TIC) aplicada a la dietoterapia. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética* 2012; 17: 149-154.
2. Cubero J, Narciso D, Valero V, Rodríguez AB, Barriga C. Características y aplicaciones de software en dietética y nutrición para su uso en poblaciones sanas y pacientes críticos. *Enfermería Global* 2008; 10: 1-15.
3. Gutiérrez-Bedmar M, Gómez-Aracena J, Mariscal A, García-Rodríguez A, Gómez-Gracia E, Carnero-Varo M, Villalobos JL, Fernández-Crehuet Navajas J. NUTRISOL: un programa informático para la evaluación nutricional comunitaria y hospitalaria de acceso libre. *Nutrición Hospitalaria* 2008; 23: 20-26.
4. Fernández JM, Da Silva-Grigoletto ME, Gómez-Puerto JR, Viana-Montaner BH, Tasset-Cuevas I, Túnez I, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. A dose of fructose induces oxidative stress during endurance and strength exercise. *J Sports Sci* 2009; 12: 1323-1334.
5. Martín-Bautista E, Muñoz-Torres M, Fonolla J, Quesada M, Poyatos A, Lopez-Huertas E. Improvement of bone formation biomarkers after 1-year consumption with milk fortified with eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, oleic acid, and selected vitamins. *Nutr Res* 2010; 30:320-326.
6. Leonardo Mendonça RC, Sospedra I, Sanchis I, Mañes J, Soriano JM. Comparación del somatotipo, evaluación nutricional e ingesta alimentaria entre estudiantes universitarios deportistas y sedentarios. *Medicina Clínica (Barc)*. 2012; 139: 54-60.
7. Rodríguez-Navarrete G, Sánchez-Oliver A, López-González B, Pérez de la Cruz A, Manzano Romero B, Planells del Pozo E. Estudio comparativo del estatus clínico-nutricional en mu-

- jesas obesas posmenopáusicas incluidas en un programa de pérdida de peso basado en platos preparados. *Nutrición Hospitalaria* 2012; 27:606-611.
8. Sumalla Cano S, Elío I, Domínguez I, Calderón R, García A, Fernández F, Gracia S, Dzul L, Battino M, Solano HA. Valoración del perfil e ingesta de nutrientes de un grupo de estudiantes iberoamericanos de postgrados en nutrición. *Nutrición Hospitalaria* 2013; 28:532-540.
9. SEEDO, 2011 Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO). *Revista Española de Obesidad* 9 (Supl. 1).



Caso clínico

Intervención dietético-terapéutica en candidiasis intestinal

Inma de la Casa Moreno¹, José Miguel Soriano del Castillo¹ y Lydia Micó Pascual²

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat de València. ²Clínica Nutricional. Fundació Lluís Alcanyís-Universitat de Valencia. España.

Resumen

Antecedentes: Las candidiasis son infecciones oportunistas producidas por levaduras, cuyo agente etiológico implicado más frecuente *C.albicans* generando problemas a varios niveles.

Caso clínico: Mujer de 39 años diagnosticada de Candidiasis intestinal crónica cursando con sintomatología amplia y variada. Tras la valoración se procede a complementar el tratamiento con una alimentación centrada en la eliminación de azúcares simples, levaduras y productos fermentados. Además, se incluyen ácido caprílico, aceite de orégano y *L.acidophylus*.

Conclusiones: Existe un aumento de la actividad inmunológica acompañada de la mejora sintomatológica.

(Nutr Hosp. 2014;30:686-689)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7620

Palabras clave: Candidiasis intestinal crónica. Azúcares simples. Levaduras. Ácido caprílico. Aceite de orégano. *L. acidophylus*.

Caso clínico

Mujer de 39 años, 55 Kg de peso y 1.68 m de altura, acude a clínica con sintomatología amplia y variada, que cursa en general con cefaleas, fatiga, dolor en articulaciones, cambios bruscos de humor, ansiedad por hidratos de carbono, a menudo hipoglucemias, y sensación de tener “arenilla” en los ojos. Además, refiere digestiones pesadas y de larga duración, junto con distensión abdominal acompañada de gases, no malolientes. Intolerancia a ciertos alimentos y, en general padece estreñimiento, prurito anal y mucosidad en las heces. Fuerte tensión premenstrual, muchas molestias vaginales, tales como picor y quemazón, acompañadas de mucha secreción, necesidad de micción continua. Del mismo modo, refiere hemorroides dolorosas, así como asma y alergia a los ácaros. Sus antecedentes indican ingesta de antibióticos debido a diferentes motivos, no

DIETETIC-THERAPEUTIC INTERVENTION IN CANDIDIASIS INTESTINAL

Abstract

Background: Candidiasis are opportunistic yeast infections, the most common etiologic agent involved *C.albicans* creating problems at various levels.

Case report: 39-year old woman diagnosed by chronic intestinal Candidiasis studying with wide and varied symptoms. After evaluation proceeds to complement treatment with diet consisted in removal of simple sugars, yeast and fermented products. Furthermore, caprylic acid and oregano oil *L.acidophylus* include.

Conclusions: There is an increased immunological activity accompanied by symptomatic improvement.

(Nutr Hosp. 2014;30:686-689)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7620

Key words: Chronic intestinal Candidiasis. Simple sugars. Yeast. Caprylic acid. Oregano oil. *L.acidophylus*.

siendo en todos los casos en referencia a candidiasis. Sin embargo, explica tratamiento triazoles en las numerosas infecciones por Cándida. Además, desde hace 5 años desarrolla episodios de infección de orina de forma recurrente, tratadas con monurol 3g. En 2012 se le diagnostica candidiasis vulvovaginal, que fue tratada con lomexin óvulo de 600mg, dosis única. Sin embargo, al poco tiempo, acude a urgencias por fuerte dolor en hipogastrio de tipo cólico, que acaba diagnosticándose definitivamente como cistitis, tratándola con monurol 3g. Se repite citología vaginal, y el resumen diagnóstico cursa, con discretos cambios inflamatorios inespecíficos. Esta vez, se le realiza una citología de orina, que presenta células de vías urinarias bajas, con flora fúngica. La actual candidiasis vaginal diagnosticada, no remite con triazoles, vía oral, y el óvulo prescrito por el ginecólogo, le causó mucho picor e irritación.

Historia dietética

En general, ha procesado a lo largo de su vida, una dieta ligeramente alta en hidratos de carbono complejos. La ingesta de hidratos de carbono sencillos se ha ido incrementando a lo largo del tiempo, pasando de

Correspondencia: Lydia Micó Pascual.
Clínica Nutricional. Calle Guardia Civil, 23.
46020 Valencia.
E-mail: Lydia.Mico@uv.es

Recibido: 27-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

ser consumo ocasional a diario. Refiere tener la sensación de no digerir bien los alimentos, tales como la leche, el trigo, aunque dio negativa la prueba de celiaquía, pimientos, espárragos y huevos.

Medidas antropométricas

El IMC se ha calculado en base a la fórmula peso/talla² (m), dando como resultado 19,5, siendo bajo peso según los estándares marcados por la SEEDO (Sociedad Española de Estudios para la Obesidad)

Estudios analíticos

Ante la sospecha de una posible candidiasis, se indicaron estudios inmunológicos relacionados con inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM Anti-*C.albicans*. Se aprovechó para realizar una analítica completa, con parámetros ordinarios, a través de los cuales poder hacer una correcta valoración del estado nutricional, tales como glucosa, colesterol, hierro, calcio, magnesio, zinc, etc. Complementándose con el análisis de Vitamina D 25-OH, Vitamina A, y Vitamina C, por su relación con infecciones micóticas.

Cuestionario FRDQ-7

Por la colección difusa de síntomas, se le realizó el cuestionario FRDQ-7 que está relacionado con enfermedades micóticas. Este cuestionario se desarrolló, para identificar posibles individuos que responderían, a nistatina y/o dieta antifúngica en un estudio abierto realizando un análisis estadístico gradual de discriminación.

Protocolo de intervención

El protocolo de intervención propuesto por el médico se puede resumir en:

1ª Fase

Se realizó una dieta exenta de hidratos de carbono simples, levaduras y productos fermentados, basada

en el criterio de varios autores como Crook¹, Santelmann², Cervera³, White y Sherlock⁴ y Vargas⁵. Eliminación de azúcares sencillos tales como la sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, maltosa ni de forma aislada, ni en ningún alimento, como la mermelada, dulces, helados en los que estén adicionados, o presentes de forma natural en gran cantidad, como en la miel y en determinadas frutas. Se permitió edulcorantes artificiales, pero se aconsejó el uso de estevia, como mejor elección. Por otro lado, se pautó un consumo de polisacáridos amiláceos bajo, sobre todo en esta fase. Su consumo se fue incrementando progresivamente, respondiendo siempre a las raciones recomendadas por la SENC (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria). Sin embargo, se suprimió el trigo, dada la sintomatología que refería la paciente, y se aconsejó la ingesta de otros cereales como la espelta o el Kamut, proponiendo además de quinoa. Así mismo se suprimió el arroz, pasta, lentejas, judías blancas, cebada y pan.

2 y 3ª Fase

Durante estas fases se incluyeron tratamientos antifúngicos para la reducción y/o inhibición de especies de *Candida*. En este caso en concreto se procedió a la ingesta de 2 g de ácido caprílico, 105 mg de aceite de orégano silvestre (*origanum vulgare*), distribuidos en 2 cápsulas al día (media hora antes de las comidas), por sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas⁶ y *Lactobacillus acidophilus* vitales en la resistencia contra *C. Albicans*⁷. Así mismo, se procedió a la ingesta de L- Glutamina con la finalidad de la regeneración de vellosidades intestinales. Por último, para la modulación de la microbiota intestinal se prescribió un complejo probiótico en la última fase.

Resultados y discusión

Es importante centrar la atención en los resultados obtenidos de las pruebas realizadas en su momento, en este sentido, en la tabla I, se puede observar un aumento de la actividad inmunológica, en respuesta al tratamiento. Sin llegar a ser ninguna de ellas positivas, teniendo en cuenta los valores de referencia, se puede sugerir que la tendencia, es al alza.

Tabla I
Actividad inmunológica

Parámetros							Valores de referencia	
	1	2	3	4	5	6	+	-
IgA	1/768	1/384	1/384	1/256	<1/256	<1/256	≥ 1/ 256	< 1/256
IgG	1/1536	1/768	1/768	1/768	1/512	<1/512	≥ 1/512	< 1/512
IgM	1/160	ene-40	ene-40	ene-20	<1/20	<1/20	≥1/20	< 1/20

La IgG, representa el 80% de las inmunoglobulinas del suero y sus anticuerpos son de gran afinidad pudiendo afirmar que son los más estables. En este sentido, los resultados nos indican que ha habido una exposición previa al patógeno. Por otro lado, la IgM es un elemento fundamental en la respuesta inmune precoz y sus resultados ponen de manifiesto que el patógeno se encuentra en fase activa. En cuanto a la IgA se encarga de generar una línea de defensa contra la invasión de agentes patógenos y su crecimiento viene dado por las infecciones de las mucosas, induciendo inmunidad⁸. Entre las razones por las cuales se podría explicar que en un principio no exista apenas actividad inmunológica, se puede sugerir el rápido cambio fenotípico de *C.albicans*, que supone que el sistema inmune innato sea incapaz de reconocer a este patógeno⁹.

Por otro lado, el aumento de la actividad inmunológica de anticuerpos Anti-*C.albicans*, se observó tras la bioterapia en candidiasis¹⁰. Fue acompañado de una mejora de la sintomatología general como cefaleas y cansancio así como disminución de las alergias. Esto ha sido posible debido a la exclusión de las levaduras en la dieta que podrían inducir la producción de anticuerpos que producen proteasas IgA, que contienen glicoproteínas pudiendo estimular que los mastocitos, liberen histamina y postraglandina^{2,11}. Por lo que respecta a los síntomas gastrointestinales se puede decir que mejoraron a las 4 semanas, siendo los síntomas locales más persistentes los ardores y picores vaginales, que perduraron de manera intermitente 2 meses. Se observó un empeoramiento puntual, que duró unos 3 días, al comienzo de la toma de ácido caprílico y aceite de orégano, la cual se consideró positiva al tratamiento. Esta situación responde, a la Reacción de Herxheimer que puede cursar con náuseas, dolor articular, estado semi-depresivo y empeoramiento generalizado del cuadro de síntomas¹.

Otro de los resultados obtenidos, ha sido a través del cuestionario FRDQ-7, cuya puntuación ascendió a 16 puntos. En este sentido, el sujeto de estudio estaría implicado en una patología relacionada con hongos tal y como indican Santelman². Aunque, sería interesante realizar más estudios, para determinar si existe una relación de causalidad en la elevación de la IgG sérica y una puntuación alta el FRDQ-7, o bien si estas dos observaciones, son manifestaciones paralelas de un trastorno de subyacente común.

En la tabla II, figuran valores de los parámetros bioquímicos estudiados y sus valores de referencia. Se determina pues, déficit de vitamina D 25-OH, en zinc, y en vitamina A. Así mismo, se aprecia un déficit de vitamina D, que el facultativo no considera de importancia. Sin embargo, aporta el doble de las necesidades recomendadas de vitamina C que a su vez se relaciona con una mayor resistencia en candidiasis¹².

La deficiencia de zinc y la hipoavitaminosis A se han relacionado con candidiasis superficiales y sistémicas¹³, teniendo efectos sobre el sistema inmune por la elevación de los niveles plasmáticos de glucocorticoides¹⁴. Al mismo tiempo, ambas están relacionadas

Tabla II
Parámetros bioquímicos

<i>Parámetros</i>	<i>Resultados</i>	<i>Valores de referencia</i>
Vitamina D 25-OH	27,10 ng/ml	30,00-100,00
Mercurio total	9 µg/L	<10
Magnesio	3,6 mg/dL	3,5-5,5
Zinc	45 µg/dL	60-150
Vitamina A	229 µ/L	350-750
Vitamina C	6,3 mg/L	>5
Glucosa	79 mg/dl	60-110
Colesterol total	180 mg/dl	140-220
Triglicéridos	57 mg/dl	40-165
Colesterol HDL	60 mg/dl	45-80
Colesterol LDL	109 mg/dl	100-170
Proteínas totales	70	70
Albumina	42 g/L	42
Hierro	151 µg/dL	60-140
Ferritina	27 ng/ml	6-142
Transferrina	275 mg/dl	200-400
Potasio	4,2 mEq/L	3,5-5,1
Sodio	137 mEq/L	135-142
Calcio	9,7 mg/dl	8,1-10,4
Fosforo	2,9 mg/dl	2,5-5
Magnesio	1,9 mg/dl	1,5-2,5

entre sí ya que el zinc participa en la síntesis hepática de la proteína transportadora de retinal, y por tanto, en el metabolismo de la vitamina A. Si tenemos en cuenta la valoración completa de la dieta llevada a cabo (tabla III), se puede poner de manifiesto que no existe una relación directa entre el déficit de éstos y bajo consumo, sino más bien todo lo contrario, se observa un consumo suficiente de zinc y vitamina A con los alimentos aportados. Si, además, tenemos en cuenta la valoración general podemos destacar que la dieta es rica en proteínas (25%) y grasas (43%) a expensas de los hidratos de carbono (32%), teniendo en cuenta en todo momento las sugerencias aportadas por varios autores como Crook¹ y Cervera³.

Conclusiones

1. Aunque la dieta no ha afectado aparentemente en los parámetros clínicos, se debe tener en cuenta que, la alimentación adquiere un papel terapéutico, y por tanto, debe ser utilizada bajo un control exclusivo del dietista-nutricionista hasta que la sin-

Tabla III
Valoración nutricional de la dieta

Parámetro	Resultado	Valor de referencia ^{a,b}
Energía (Kcal/día)	1878±14,9	1941
Proteína (g/día)	121,54±33,46	0,8-1g/kg/día (56-70g)
Lípidos totales (g/día)	90,88±3,34	30-35% (62-73g)
AGS (g/día)	15,11±1,8	<10%
AGM (g/día)	42,91±2,44	nd
AGP(g/día)	23,84±5,09	5-10%
Colesterol (mg)	211,28±84,85	200
Hidratos de carbono (g/día)	151,28±9,89	50-55% (235-258g/día)
Azúcares (g/día)	21,85±20,48	<10% (<23,5)
Polisacáridos (g/día)	135,76±3,66	nd
Fibra total (g)	40,92±0,07	35
Sodio	2180±391,13	1500
Potasio (mg)	3558±91,11	3100
Calcio (mg)	821,42±155,15	900
Magnesio (mg)	455,14±27,12	300
Fósforo (mg)	1535±220	700
Hierro (mg)	25,67±0,88	18
Zinc (mg)	13,13±0,42	7
Vitamina A (µg)	770±237,05	600
Vitamina D (µg)	3,08±0,6	5
Vitamina E (mg)	10,89±1,31	15
Tiamina (mg)	2,26±0,25	1
Riboflavina (mg)	3,5±0,84	1,3
Niacina	15,22±0,02	14
Vitamina B6 (mg)	3,64±0,4	1,2
Ácido Fólico (µg)	445,85±138,89	300
Vitamina B12 (µg)	3,6±3,28	2
Vitamina C	113,5±35,15	60

^aOMS/FAO/ONU (2004) ^bFESNAD (2010)

tomatología revierta o mejore considerablemente, como ha sido en este caso.

2. La reducción porcentual de hidratos de carbono (disminución de azúcares simples y consumo moderado de polisacáridos amiláceos), frente a proteínas y grasas reduce la sintomatología de candidiasis a nivel del sistema gastrointestinal, y aumenta la actividad inmunológica de las IgA, IgG, IgM.
3. La sintomatología de esta patología se ve reducida, también, por la exclusión de levaduras de la dieta.
4. La inhibición y/o reducción del crecimiento de *C. albicans* se ve favorecido por el consumo de ácido caprílico, aceite de orégano y/o *Lactobacillus acidophilus*

Referencias

1. Crook WG (eds), 1984. The Yeast connection. Jackson, TN: Professional books.
2. Santelmann H, Laerum E, Roenneveig J & Fagertun HE, 2001. Effectiveness of nystatin in poysymptomatic patients. A randomized, double-blind trial with nystatin versus placebo in general practice. *Fam Pract* 18: 258-265.
3. Cervera C (eds), 2003. *Candidiasis crónica*. Barcelona: Robin-book.
4. White E & Sherlock C, 2005. The effect of nutritional therapy for yeast infection (Candidiasis) in cases of chronic fatigue syndrome. *J Orhomol Med* 20: 194-209.
5. Vargas S, Patrick C, Ayers G & Hughes W, 1993. Modulating effect of dietary carbohydrate supplementation on *Candida albicans* colonization and invasion in a neutropenic mouse model. *Inf and Imm* 61: 619-626
6. Mason KL, Downward J, Falkowski R, Young VB, Kao J & GB Huffnagle, 2012. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis. *Infect Immun* 80: 150-158.
7. Vale-Silva L, Silva MJ, Oliveira D, Goncalves MJ, Cavaleiro C, Salgueiro L & Pinto E, 2012. Correlation of the chemical composition of essential oils from *origanum vulgare* subsp. *Virens* with their in vitro activity against pathogenic yeasts and filamentous fungi. *J Med Microbiol* 61: 252-260.
8. Zaldivar MO, 2002. El sistema inmunológico de las mucosas. *Rev Cub Med Gen Integr* 18:1-7
9. Schulze J & Sonnenborn U, 2009. Yeast in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arzteblatt Int.* 106: 837-42
10. Wagner R, Pierson C, Warner T, Dohnalek M, Farmer J, Roberts L, Hilty M & Balish E, 1997. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice.
11. Santelmann H & Howard JM, 2005. Yeast metabolic products, yeast antigens and yeast as possible triggers for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17: 21-6.
12. Beiró R, Vidal I, Vidal C & Orgueira J, 2002. Factores predisponentes locales de la candidiasis oral. *Med Gen* 40: 24-27.
13. Beiró R, Vidal I, Vidal C & Orgueira J, 2002. Factores predisponentes en candidiasis sistémicas. *Med Gen* 41: 121-125
14. Mataix (eds), 2009. Nutrientes: minerales. En: Nutrición y alimentación humana: volumen I. Madrid: Ergon. pp 288-289.



Caso clínico

A propósito de un caso de malnutrición muy extrema en una paciente que presenta Anorexia Nerviosa Restrictiva de larga evolución y no recibía tratamiento

Beatriz Pelegrina Cortés, María Augusta Guillén Sacoto, Samara Palma Milla, Arturo Lisbona Catalán, María Martín Fuentes y Carmen Gómez-Candela.

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid.

Resumen

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta alimentaria que con frecuencia ocasiona malnutrición y asocia riesgo de mortalidad. Requiere la colaboración de un equipo multidisciplinar con amplia experiencia clínica para obtener óptimos resultados, una exitosa educación nutricional y evitar el síndrome de realimentación. El caso que se presenta constituye la malnutrición más severa secundaria a anorexia nerviosa que hemos tratado en nuestra unidad: una paciente de 33 años con IMC de 8.8 kg/m² y elevación de enzimas hepáticas, que, a pesar de la situación de extrema gravedad en la que se encontraba, no presentó complicaciones durante el proceso de realimentación, que se detalla.

(Nutr Hosp. 2014;30:690-694)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7806

Palabras clave: Anorexia nerviosa. Hepatitis. Nutrición enteral. Síndrome de realimentación.

ABOUT A VERY EXTREME MALNUTRITION CASE IN A FEMALE PATIENT WITH LONG-TERM NON-TREATED RESTRICTIVE ANOREXIA NERVOSA

Abstract

Anorexia nervosa is an eating disorder that often causes malnutrition and carries high mortality risk. A multidisciplinary and highly experienced team is needed to succeed in nutrition education and avoid the refeeding syndrome. We report the most severe case of malnutrition secondary to anorexia nervosa treated in our unit, a 33-year-old woman with a BMI of 8.8 kg/m² and high liver aminotransferases who did not experience any complication during the refeeding process despite the extreme gravity of her situation.

(Nutr Hosp. 2014;30:690-694)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7806

Key words: Anorexia nervosa. Hepatitis. Enteral nutrition. Refeeding syndrome.

Lista de abreviaturas

AN: Anorexia nerviosa.
ALT: Alanina aminotransferasa.
AST: Aspartato aminotransferasa.
ATP: Adenosín trifosfato.
GGT: Gamma-glutamyl transpeptidasa.
IMC: Índice de masa corporal.
LDH: Lactato deshidrogenasa.
NE: Nutrición enteral.
TSH: tirotropina.
T4L: Tiroxina libre.
SNG: Sonda nasogástrica.

Correspondencia: Carmen Gómez Candela.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.
E-mail: cgcandela@salud.madrid.org

Recibido: 17-VII-2014.
Aceptado: 17-VIII-2014.

Introducción

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria que se caracteriza por la presencia de un peso bajo como resultado de la preocupación de la paciente por su peso corporal, interpretado como miedo a engordar y búsqueda de la delgadez. La mayoría de los estudios de seguimiento a largo plazo indican que los pacientes con AN tienen un riesgo 10 veces mayor de morir que las personas sanas de su misma edad y sexo¹. La mayoría de los expertos coincide en que no se puede tratar con efectividad un paciente con AN sin restablecer previamente el peso. Sin embargo, el restablecimiento del peso corporal constituye un reto para los profesionales sanitarios, no sólo por la dificultad que implica la educación nutricional, sino por las complicaciones que se pueden derivar de la realimentación, entre las que destaca el síndrome de realimentación.

La Unidad de Nutrición de nuestro centro cuenta con un equipo multidisciplinar especializado en este tipo de patología formado por médicos especialistas en Endocrinología y Nutrición y Psiquiatría, enfermería educadora y dietistas, con una vasta experiencia clínica que en el periodo de los años 1989-1995 registró 179 ingresos hospitalarios por anorexia nerviosa y seguimiento en consultas externas de 124 pacientes².

A continuación, presentamos el caso más severo de malnutrición secundaria a anorexia nerviosa que hemos tratado en nuestra unidad; una paciente de 33 años con situación de extrema gravedad que, además, presentaba elevación de enzimas hepáticas secundaria a la propia situación de malnutrición. Tanto la exposición de datos clínicos como de las imágenes que se muestran fueron autorizados de forma expresa por la paciente.

Descripción del caso clínico

Se trata de una mujer de 33 años, diagnosticada de AN tipo restrictivo a los 16 años de edad, con seguimiento médico irregular, pérdida de peso progresiva a lo largo de los años y sin tratamiento previo a su hospitalización. Fue ingresada procedente del Servicio de Urgencias por presentar edemas en miembros inferiores y marcada astenia. Mantenía una restricción severa de la ingesta de larga evolución, sin conductas purgativas asociadas. No destacaban otros antecedentes de interés y, únicamente, se encontraba

en tratamiento con antihistamínicos por alergia estacional.

En la exploración física a su ingreso la paciente se encontraba consciente y orientada. Destacaba el aspecto caquéctico, la palidez mucocutánea y la presencia de edemas maleolares bilaterales, así como un abdomen marcadamente excavado sin organomegalias ni estigmas de hepatopatía crónica. A la exploración cardiopulmonar: bradicardia a 58 lpm e hipotensión (80/60 mmHg). Su peso era 23.7 kg, siendo su peso habitual 30 kg, talla 164 cm e índice de masa corporal (IMC) 8.8 kg/m². No se encontraron otros hallazgos significativos en la exploración. Entre los datos antropométricos, destacaba un pliegue cutáneo tricípital de 2 mm (8% del estándar) y una circunferencia muscular del brazo de 10.8 cm (58% del estándar). La bioimpedanciometría no mostró resultados fiables y reveló los siguientes datos de composición corporal: 22.1 litros de agua corporal total, 30.1 kg de masa libre de grasa y - 6.09 kg de masa grasa. Su peso ideal era 61.3 kg. Imágenes 1 y 2.

Los primeros datos de laboratorio mostraron: Sodio 129.2 mEq/L (136-146), Potasio 3.7 mmol/L (3.5-5.1), Fósforo 2.2 mg/dl (2.5-4.9), Magnesio 1.72 mg/dl (1.8-2.4), Calcio total 8.0 mg/dl (8.5-10.1), Proteínas totales 5.9 (6.4-8.2), Albúmina 2.9 g/dl (3.5-5.2), Prealbúmina 8.77 mg/dl (20-40), Proteína transportadora del Retinol 2.21 mg/dl (3.5-7.5), Glucosa 43 mg/dl (74-110), AST 482 UI/L (15-37), ALT 658 UI/L (12-78), GGT 226 UI/L (15-859), LDH 365 UI/L (84-246),





Amilasa 68 UI/L (25-115), Creatinina 0.45 mg/dl (0.5-1.2), Hemoglobina 12.7, Leucocitos 1.800, Actividad de protrombina del 63%, INR 1.0. TSH 2.07 UI/ml (0.27-4.2), T4L 1.17 ng/dl (0.93-1.7).

Dada la elevación de enzimas hepáticas, se realizó una ecografía abdominal que mostró hígado, vesícula y vías biliares de tamaño y morfología normales. No se realizó serología de hepatitis ni otros virus, los hemocultivos extraídos fueron estériles.

Se realizó un ecocardiograma que objetivó engrosamiento difuso de los velos de la válvula mitral, sugestivo de endocarditis marántica, con buena función sistólica biventricular.

Ante la situación de malnutrición proteico calórica severa de la paciente y las limitaciones de la ingesta oral asociadas al trastorno de base, se inició nutrición enteral (NE) a través de sonda nasogástrica (SNG) con fórmula estándar que aportaba 1 Kcal/ml y 20 gr de proteínas por 500 cc, de acuerdo con la paciente. Para evitar el síndrome de realimentación, previamente al inicio de la NE se procedió a la administración de Magnesio y Fósforo por vía oral y Tiamina por vía intramuscular y se restringió la ingesta hídrica. La NE comenzó a infundirse de forma lentamente progresiva, de forma continua, mediante el uso de una bomba de nutrición enteral, empezando a 20 ml/h e incrementando el ritmo en función de la tolerancia digestiva por parte de la paciente. De este

modo, en el plazo de diez días, la paciente había conseguido tolerar un ritmo de infusión de 60 ml/hora y un volumen total de 1500 ml en 24 horas. Además, se le permitió la ingesta de zumos y agua como únicos aportes por vía oral.

Al décimo día de ingreso, el peso de la paciente era 25.4 kg, persistían edemas en miembros inferiores y la analítica mostraba persistencia de la hipomagnesiemia (Mg 1.60 mg/dl) y clara tendencia a la mejoría de los valores de transaminasas (AST 107 UI/L, ALT 224 UI/L, GGT 181 UI/L). Con el fin de aumentar aporte calórico, se cambió a fórmula de NE hiperproteica e hipercalórica con lo que se alcanzó un aporte calórico total de 2.073 Kcal/día más el aporte extra con los zumos de frutas.

A los veinte días del ingreso se introdujo la dieta oral, inicialmente, basada en purés, manteniendo de forma paralela el soporte con NE a un ritmo constante de 60ml/h y un volumen total de 1500 ml al día.

Tras cuatro días con buena tolerancia a purés, se progresó en la dieta. La buena adherencia a la dieta que mostró la paciente, con ingestas bastante adecuadas motivó el cambio de ritmo de administración de la NE, pasando a infundir NE únicamente durante la noche, con un volumen final de 1000 ml. Durante los siguientes once días, la paciente se mantuvo con una dieta de 1500 Kcal caracterizada por el bajo aporte de grasas y cocinados sencillos (que hubo que negociar) y NE nocturna. Dada la buena ingesta de la paciente se progresó a dieta normal del centro (basal) que aporta aproximadamente 2400 kcal y 90 gramos de proteínas y se disminuyó a 500 ml de NE, que, finalmente se suspendió 32 días después de haberla iniciado.

La paciente fue dada de alta 51 días después de su ingreso con buena tolerancia y adhesión a la dieta de perfil equilibrado y saludable; se prescribieron de cara al alta suplementos nutricionales orales hipercalóricos e hiperproteicos sin fibra para tomar en domicilio. Su peso al alta fue de 33.850 kg (IMC 12.59), las enzimas hepáticas prácticamente se habían normalizado (AST 33 UI/L, ALT 27 UI/L, GGT 87 UI/L) y los edemas en miembros inferiores se habían reducido al mínimo.

La paciente se mantuvo estable durante la totalidad del ingreso, no observándose las complicaciones potenciales que cabría esperar en el proceso de realimentación dada la situación de gravedad extrema de la que partía. Únicamente cabe destacar un episodio de hipotensión ortostática autolimitado; así como el hallazgo de hipoglucemias bioquímicas (glucemias de hasta 37mg/dl) sin manifestaciones clínicas asociadas.

La paciente fue reevaluada en las consultas externas monográficas de Trastornos de la Conducta Alimentaria de nuestro centro 15 días después del alta, presentando entonces un peso de 34.500 kg, buen estado general y unas cifras de transaminasas prácticamente normales (AST 40, ALT 35, GGT 77).

<i>Día de ingreso</i>	<i>Tipo de alimentación</i>	<i>Datos bioquímicos relevantes</i>	<i>Peso (kg)</i>
1°	– Fósforo, Magnesio y Tiamina. – Dieta normal 1000 kcal/día.	AST 482 UI/L ALT 658 UI/L GGT 226 UI/L	23.7
3°	– NE por SNG a 20 ml/h, con fórmula normocalórica normoproteica en perfusión continua. 480 ml/24 h.		
10°	– NE por SNG a 60 ml/h, fórmula normocalórica normoproteica en perfusión continua. 1500 ml/24 h.	AST 107 UI/L ALT 224 UI/L GGT 181 UI/L	25.4
11°	– NE por SNG a 60 ml/h, fórmula hipercalórica, hiperproteica en perfusión continua 1500 ml/24 h, 2073 kcal/24h.		
20°	– Inicia tolerancia oral con purés. – Mismo aporte de nutrición enteral.		27.350
23°	– Dieta normal 1500 kcal/día – NE por SNG con fórmula hipercalórica, hiperproteica 1000 ml de NE nocturna.		28.850
34°	– Dieta normal 2400 kcal/día – NE por SNG; 500 ml/d, nocturna. Misma fórmula.		
35°	– Dieta normal. – Suspende NE		
51° Alta hospitalaria	– Dieta normal – Suplementos nutricionales orales hipercalóricos hiperproteicos, sin fibra	AST 33 UI/L, ALT 27 UI/L, GGT 87 UI/L	33.850
15° en domicilio	– Sin variación con respecto al alta	AST 40 UI/L ALT 35 UI/L GGT 77 UI/L	34.500

Discusión

La elevación de enzimas hepáticas en la AN, previa a la realimentación, no es infrecuente, habiéndose descrito hasta en el 60% de los pacientes en determinadas series³. En nuestra experiencia, contamos con un caso previo de una paciente de 30 años que ingresó por malnutrición severa debida a AN con un peso de 26 kg, un IMC de 10 kg/m² y una marcada elevación de enzimas hepáticas (AST 1051 UI/L, ALT 973 UI/L, GGT 108) y amilasa (1326 UI/L) sin datos de pancreatitis ni hepatitis y que se fueron normalizando de manera paralela a la mejoría del estado nutricional de la paciente.

Las lesiones hepatocelulares que se producen en este contexto son, con frecuencia, leves y se normalizan espontáneamente con la mejoría del estado nutricional⁴, si bien, se han descrito casos de fallo hepático severo, con descompensación de la función hepática, coagulopatía e hiperbilirrubinemia⁵. A pesar de que es evidente que la deficiencia nutricional juega un papel importante en las alteraciones hepáticas de estos pacientes, el mecanismo fisiopatológico y la etiopatogénesis todavía no están claros⁴. Rautou *et al.* analizaron muestras hepáticas de 12 pacientes con AN como única posible causa de daño hepático agudo, hallando autofagosomas, una característica morfológica de la

autofagia, en cuatro de las muestras analizadas, tras lo cual concluyen que la autofagia inducida por la inanición podría ser uno de los mecanismos implicados en la muerte de las células hepáticas en la AN³. Otras causas reportadas en la literatura incluyen un exceso del depósito de grasa, isquemia, bajos niveles de glutathione resultantes en un incremento del estrés oxidativo⁵ y disfunción de la circulación hepática secundaria a la deshidratación severa asociada, en ocasiones, a la malnutrición⁶. Si bien, se puede concluir que, a día de hoy, el mecanismo podría ser multifactorial. La hipertransaminasemia marcada se reconoce como un factor de severidad y de peor pronóstico en pacientes malnutridos, siendo la edad inferior a 30 años, el IMC inferior 12 kg/m², el sexo masculino y la forma restrictiva pura de la enfermedad los factores de riesgo identificados para que ocurra la citolisis hepática. La presencia de hipertransaminasemia inicial es un indicador de retraso en la recuperación, pero el incremento progresivo de la administración de la nutrición enteral parece ser seguro en el manejo de estos pacientes⁷.

Los pacientes severamente malnutridos se encuentran en particular riesgo de desarrollar el síndrome de realimentación; el cual puede ocurrir en las fases tempranas de la reposición alimentaria, ya sea por vía oral, enteral o parenteral. El riesgo de desarrollarlo se corre-

laciona directamente con el grado de pérdida de peso que haya ocurrido como resultado de la AN⁸. Los síntomas principales del síndrome de realimentación son: 1) Retención hidrosalina, conllevando a edema y fallo cardíaco y que se puede verse agravado por la atrofia cardíaca frecuentemente observada en estos pacientes, 2) Hipofosfatemia, debido a un profundo trastorno de los cambios metabólicos celulares y que afecta a casi todos los sistemas, comenzando por el almacenamiento de energía en forma de adenosin-trifosfato (ATP), 3) Depleción de potasio, Magnesio y vitaminas del grupo B que pueden conllevar parálisis, rabdomiolisis y cambios en la contractilidad miocárdica y conducción de señales; y 4) Depleción de Tiamina que puede expresarse como una encefalopatía de Wernicke y/o cardiomiopatía⁹. Existen diferentes grados de afectación clínica, desde pacientes asintomáticos hasta aquellos que experimentan síntomas que pueden poner en peligro su vida¹⁰.

Sin embargo, afortunadamente, el síndrome de realimentación se puede prevenir. El principio más importante es evitar los protocolos agresivos de realimentación en las etapas tempranas de la misma. No existe unanimidad en la literatura en las Kcal con las que se debe iniciar la realimentación, existiendo autores que comienzan con 10 Kcal/kg/día¹⁰ y otros que abogan por administrar 20-25 Kcal/kg/día⁸. En nuestro caso, se comenzó con 20 Kcal/kg/día, siendo esta cantidad bien tolerada. En la mayoría de los pacientes ingresados, una ganancia de peso corporal de 0.5 a 1 kg por semana puede considerarse un objetivo terapéutico seguro, lo que requiere de 3500 a 7000 Kcal extra a la semana, según la guía clínica de la NICE¹, si bien, otros autores recomiendan una ganancia de 0.9 a 1.36 kg a la semana^{8,11}, siendo la ganancia media de nuestra paciente de 1.380 kg semanales, acorde con la literatura y desde nuestro punto de vista, apropiada a la extrema gravedad de la paciente. La suplementación con Tiamina previa al inicio de realimentación está ampliamente aceptada en la literatura con dosis recomendadas de 100 mg al día, vía oral¹¹, hasta 200-300 mg al día vía intravenosa¹⁰. Existen trabajos que apoyan la suplementación profiláctica de Fósforo (500 mg vía oral cada 12 horas) y Potasio (20 mEq/día de cloruro potásico vía oral)¹¹, mientras que otros propugnan la monitorización estrecha y la suplementación específica de los déficits cuantificadas, tal como hemos realizado nosotros.

Garantizar el seguimiento en estos pacientes tan graves para evitar acontecimientos adversos y procurar mejorar la calidad de vida de las pacientes es el

objetivo prioritario y para ello, es preciso asegurar un estado nutricional mínimo.

Bibliografía

1. National Institute for Clinic Excellence. Eating disorders-core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. *NICE Clinical Guideline* no. 9. 2004.
2. Martínez-Olmos MA, Gómez-Candela C, de Cos AI, González-Fernández B, Iglesias C, Hillman N, Castillo R. Results of nutritional treatment of anorexia nervosa: our experience (1989-1995). *Nutr Hosp* 1997; 12(3):160-166.
3. Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, Lebrec D, et al. Acute Liver Cell Damage in Patients With Anorexia Nervosa: A Possible Role of Starvation-Induced Hepatocyte Autophagy. *Gastroenterology* 2008;135:840-848
4. Tsukamoto M, Tanaka A, Arai M, Ishii N, Ohta D, Horiki N, et al. Hepatocellular Injuries Observed in Patients with an Eating Disorder Prior to Nutritional Treatment. *Inter Med* 2008; 47:1447-1450.
5. Harris RH, Sasson G, Mehler PS. Elevation of Liver Function Tests in Severe Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 2013; 46:369-374.
6. Tomita K, Haga H, Ishii G, Katsumi T, Sato C, Aso R et al. Clinical manifestations of liver injury in patients with anorexia nervosa. *Hepatol Res* 2013 Jul 11. doi: 10.1111/hepr.12202. [Epub ahead of print]
7. Hanachi M, Melchior JC, Crenn P. Hypertransaminasemia in severely malnourished adult anorexia nervosa patients: Risk factors and evolution under enteral nutrition. *Clin Nutr* 2013; 32(3):391-395.
8. Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DM, Gaudiani JL. Nutritional Rehabilitation: Practical Guidelines for Refeeding the Anorectic Patient. *J Nutr Metab* 2010 Feb 7. DOI: 10.1155/2010/625782. Epub 2010 Feb 7.
9. Gentile MG, Pastorelli P, Ciceri R, Manna GM, Collimedaglia S. Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clin Nutr* 2010; 29:627-632.
10. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, et al. Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 687-694.
11. Kohen VL, Gómez-Candela C. Manual teórico-práctico de Educación Nutricional en Trastornos de la Conducta Alimentaria “Reaprendiendo a comer”. 1st ed. Madrid: EDIMSA; 2010.
12. Loria-Kohen V, Gómez-Candela C, Palma-Milla S, Amador-Sastre B, Hernanz A, Bermejo LM. A pilot study of folic acid supplementation for improving homocysteine levels, cognitive and depressive status in eating disorders. *Nutr Hosp* 2013; 28(3): 807-15.
13. Ruiz-Prieto I, Bolaños-Rios P, Jáuregui-Lobera I. Diet choice in weight-restored with eating disorders: progressive autonomy process by nutritional education. *Nutr Hosp* 2013; 28(5): 1725-31
14. Calvo Sagardoy R, Gallego Morales LT, Solorzano Ostolaza, Kassem García S, Morales Martínez C, Codesal Julian r, Blanco Fernández A. Emotional processing in adults vs. adolescent patients with eating disorders; emotional recognizing and the mental theory. *Nutr Hosp* 2014; 29(4):941-52.



Clásicos en nutrición

Grande Covián y la malnutrición infantil en la Guerra Civil Española; comentario a dos artículos clásicos publicados en Revista Clínica Española hace setenta años

Jesús M Culebras¹

¹De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Miembro de IBIOMED (Universidad de León) e investigador colaborador externo del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

(Nutr Hosp. 2014;30:695-698)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7707

Cuando recibimos en la redacción de NUTRICIÓN HOSPITALARIA el artículo de Martín et al.¹ me vinieron a la cabeza inmediatamente la serie de artículos publicados por nuestro insigne Francisco Grande Covián durante la Guerra Civil española y en los años de posguerra que siguieron. Me llamó poderosamente la atención que el trabajo de Martín et al. hiciera un estudio comparativo entre grupos escolares de Vallecas y un centro privado de Madrid, por el paralelismo que se establecía con los trabajos publicados por Grande comparando “Escuelas Públicas de un suburbio madrileño” (un colegio público de Vallecas) y “un colegio particular en un barrio habitado por clase acomodada” (Colegio Estudio, del Barrio de Chamberí).

Sirva esta oportunidad para recordar algunos de los trabajos publicados por Grande Covián en la Revista Clínica Española durante los años 40. Lamentablemente, Revista Clínica Española, que sigue activa, no tiene digitalizados sus primeros números y hoy día es francamente difícil acceder a sus ejemplares de la etapa de comienzo (Rev Clin Esp fue fundada en 1940 por Carlos Jiménez Díaz). No vendría mal que se pusieran en circulación electrónica para que todo su contenido científico, que es de muy alta calidad, fuera accesible.

Primero voy a comentar los artículos de Grande^{2,3}, cuya reproducción incluimos, y luego hablaré someramente de la figura de Grande y mi relación con él.

En los trabajos de Grande, los niños de El Puente de Vallecas presentaron parestesias, dolores de extremidades, calambres y fatigabilidad en proporciones entre 21,6 y 39%. Como datos objetivos se detectó deficiencia de tejido subcutáneo, sequedad de piel, hiperqueratosis papilar

y, sobre todo, deficiente desarrollo. En todos los casos había una anemia más o menos marcada. Concluye Grande que la dieta consumida por estos niños era seguramente inferior al 50% del mínimo valor calórico y de proteínas. El aporte de vitaminas fue relativamente suficiente, el de hierro adecuado y en cambio el de calcio muy deficiente.

En otro trabajo⁴ se constata que en los 150 niños del colegio de “buena posición económica (Colegio Estudio)” la proporción de calambres fue solo del 2% en comparación con el 39% encontrado en los colegios del barrio del Puente de Vallecas. Practica Grande también unos ensayos terapéuticos con calcio, fósforo y tiamina consiguiendo hacer desaparecer los calambres o aminorar considerablemente su frecuencia e intensidad.

En el segundo trabajo reproducido³ se hace la comparación entre dos grupos de niños de edad escolar y distinto nivel económico, demostrando que los pertenecientes a clases económicamente débiles sufren un retraso en su desarrollo corporal, con menor talla y peso para igualdad de edad. Grande atribuye el retraso principalmente a causas dietéticas y no solo a carencias específicas, sino a insuficiencia cuantitativa.

Sorprende la capacidad de trabajo que desarrolló Grande durante la Guerra Civil y en la posguerra, lo exhaustivo de sus descripciones científicas y la amplitud de las observaciones, no solamente alimenticias sino prolíficas en los aspectos patológicos subjetivos y objetivos.

Los trabajos de Grande reproducidos en páginas siguientes entroncan con otros en los que describió los síntomas carenciales secundarios a la hambruna de la guerra y de la posguerra^{5,6}.

La figura de Francisco Grande Covián y mi relación con él

Francisco Grande Covián (1909-1995), en vida, publicó una extensa obra, con numerosos libros y artículos sobre nutrición, dietética, metabolismo intermedio, composición corporal, y está considerado como el padre de la dietética. Fue el fundador y primer presidente de la Sociedad Española de Nutrición (SEN),

Correspondencia: Jesús M Culebras.
De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.
E-mail: jesus@culebras.eu

Recibido: 16-III-2014.
Aceptado: 11-V-2014.

entidad de la que, precisamente, es órgano oficial nuestra revista NUTRICIÓN HOSPITALARIA. Fue nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad Autónoma de Madrid y estaba en posesión, entre muchas otras, de la condecoración de Alfonso X el Sabio.

A principios de nuestro siglo, la Junta de Ampliación de Estudios, presidida por Cajal, había comprado en el Cerro de los Aires, en los altos del viejo hipódromo madrileño, entre dos vaguadas, que hoy son las emblemáticas calle de Serrano y Paseo de la Castellana, unos terrenos. Allí, a orillas del canalillo de Lozoya, en lo que hoy es la calle del Pinar, se fundó la Residencia de Estudiantes, bautizada por Juan Ramón Jiménez la Colina de los Chopos.

En la Residencia, Grande comenzó a trabajar en el laboratorio del Prof. Juan Negrín, fisiólogo y político, que más tarde llegaría a ser presidente del gobierno, junto a Ochoa, que fue su primer maestro. Una de las primeras publicaciones de Ochoa, realizada en el laboratorio de la Residencia de Estudiantes, esta co-firmada por Grande.⁷

Tuvo Grande oportunidad de convivir y trabar amistad con D Nicolás Achúcarro, D. Pío del Río Ortega, y D Abelardo Gallego, todos ellos histólogos. Lorca, Calzada, Eugenio D'Ors, Valle Inclán, Pío Baroja, Unamuno, Machado, Marañón, Menéndez Pidal, Luis Buñuel, Faustino Cordón y un largo etcétera constituyeron el entorno del entonces veinteañero Grande Covián en aquella catedral de la cultura. Allí respiró el saber más acrisolado de la época importado de los centros culturales europeos, en aquellos felices años, previos a las absurdas y abominables conflagraciones bélicas.

Cualquier situación, por adversa que fuera, no era obstáculo para que Grande siguiera trabajando. Baste como anécdota, que durante su estancia en Madrid durante los años de la guerra, cuando los madrileños se alimentaban casi exclusivamente de lentejas, denominadas cariñosamente las “píldoras del Dr. Negrín”, describió el Síndrome de Vallecas, cuadro de desnutrición, peculiar, predominante en aquel Madrid sitiado durante más de dos años.⁸

Luego vino el exilio interior. Durante diez años intentó aproximarse a la Universidad, pero las puertas de fisiología de Madrid se le cerraron y solo en 1950 alcanzo la cátedra de Fisiología de Zaragoza.

Al poco, desilusionado por la falta de medios y la desarticulación de la cultura, acudió a la llamada de su amigo Ancel Ceys y se trasladó al Laboratorio de Higiene Fisiológica de la Universidad de Minnesota.

Allí continuó su exilio durante veinte años más, aunque ahora desarrollando una labor prolífica de investigación en problemas cruciales de fisiología, relacionados con temas de nutrición.

Revisando las etapas de mi vida, encuentro cuatro en las que la figura del Profesor Grande Covián entronca y ha tenido alguna influencia.

La primera es una etapa de referencia, de la que tengo conciencia por lo que escuché en mi entorno familiar infantil y juvenil.

Grande Covián y mi padre, Antonio Culebras Souto⁸, fueron becados por la Junta de Ampliación de estudios en Alemania y coincidieron en la residencia de Estudiantes durante los años inmediatamente anteriores a la Guerra Civil española. Durante la contienda, ambos trabajaron en Madrid, estando ubicados en la calle Príncipe de Vergara 36. En el piso encima del Cuartel General de Transfusión de Sangre, donde trabajaba mi padre, se encontraba el Instituto Nacional de Higiene de la Alimentación donde trabajaba Grande Covián. Ambos eran amigos personales.

La segunda etapa de mi vida en la que tuve contacto con Grande fue durante mi estancia en Norteamérica al lado del Profesor Francis Moore. Cuando Moore me encomendó validar el método de dilución isotópica para la determinación de agua corporal total^{9,10}, método que él había descrito en 1947¹¹, me hizo notar los magníficos trabajos de mi compatriota Grande Covián y me regaló una monografía de la Academia de Ciencias de Nueva York en la que aparece, junto a las aportaciones de Moore, una estupenda revisión de Brozek y Grande sobre el análisis densitométrico en composición corporal¹².

La tercera etapa de contacto fue a finales de los años setenta cuando, recién venido yo de EEUU a España, tuve la osadía de fundar la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Aquel gesto, que me granjeó no pocos encontronazos y multitud de críticas, me permitió también establecer contactos y relaciones con personalidades de la Nutrición en nuestra patria: Grande, Varela, Rojas, Zorita y otros. Con todos ellos establecí una relación de la que yo salí enormemente beneficiado.

Mi cuarta etapa de contacto con Grande, la más entrañable, ha sido el contacto directo con él siempre que venía a León, ciudad y provincia que para Grande tenían especial encanto. En una de sus visitas a León en el año 1983, Grande me comunicó que había ingresado en la Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza dictando un discurso sobre la Composición Corporal y Metabolismo Energético¹³. Como era un tema que me interesaba dijo que me lo enviaría. Cumplió Grande su promesa, y el 16 de Noviembre de 1983 me remitió su discurso de ingreso en la Academia, con una dedicatoria que dice: “Querido Culebras: tengo el gusto de enviarte el discurso prometido, con mis cordiales saludos. Francisco Grande.” (Figura 1).

Conservo las últimas cartas que me remitió, a la usanza antigua, es decir, a través de emisario, en este caso utilizando a un gran médico, escritor y artista leonés, el Dr. Carlos Sáenz de la Calzada (1912-1994), con quien a pesar de la diferencia de edad establecí una profunda amistad y de la mano de quien entré en la Academia de Medicina de Asturias y León.

En una carta que me remitió a principio de 1994 decía:

“Ya sabe lo que me encanta ir a León, pero literalmente ando de cabeza, de un lado para otro y no creo

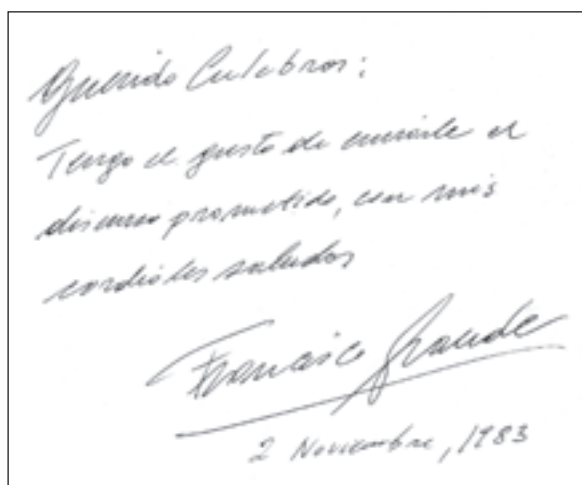


Fig. 1.—Dedicatoria de Francisco Grande Covián en su Discurso de entrada en la Academia.

que pueda hacerlo en lo que queda de curso.” Le había invitado yo a clausurar el Máster de Nutrición de la Universidad de León.

Continúa diciendo: “La muerte de Ochoa ha dado lugar a que todo el mundo quiera que hable de su vida y su obra, en los lugares más insospechados de la Geografía celtibérica...” Lo cierto es que la muerte de Ochoa le había afectado profundamente.

Grande mantuvo mucha relación con sus discípulos de la colina de los Chopos y me decía en la carta: “hace tiempo que no veo a Solís...”, un conocido psiquiatra leonés, coetáneo de Grande “Supongo que esté a punto de volver a León. Hace días oyó Gloria (la mujer de Grande) que anunciaban en la radio una intervención de Solís sobre la Residencia”.

Acaba su carta diciendo: “Nosotros (Gloria, su esposa, y él) estamos razonablemente bien, sin más problemas que los achaques propios de la edad. Hace unas semanas leí mi discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Madrid y, recordando a Juan XXIII, les dije que un hombre que llega a la Academia a los 84 años no tiene mucho futuro.”

En otra carta (figura 2) me decía: “quizá le guste saber, que hace unos meses terminé una revisión sobre los cambios de contenido de agua corporal en el hombre en los estados de balance negativo, o positivo de energía, que ha sido la base de mi discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina hace pocas semanas. Si a Vd. le interesa, tendré mucho gusto en enviarle una separata.” Lamentablemente, este discurso ya no lo recibí. Grande fallecería a los pocos meses.

Su dilatada vida, su espíritu crítico, su capacidad analítica, su memoria excepcional, su simpatía personal, su buena presencia, que todo cuenta, y su bondad hicieron de él un español universal de excepción del que todos podemos sentirnos orgullosos.

Reitero mi satisfacción por el trabajo de Martín et al.¹ que me ha permitido recordar a nuestro insigne nutriólogo. Entre todos debemos empeñarnos en que los



Fig. 2.—Carta de Francisco Grande Covián a Jesús Culebras de 16 de Marzo de 1994.

trabajos científicos de Grande Covián se aireen más. Lo merecen por su nivel y por haber podido ser realizados a pesar de que fuera en una época en la que las dificultades para investigar eran extremas.

Referencias

1. Adela Martín, Mercedes Cervero, Alicia González Rodríguez, Ana Molinero, M^a Carmen Magro, Teresa Partearroyo. Equidad y desigualdad nutricional en dos centros escolares de la ciudad de Madrid (España). *Nutr Hosp* 2014;29(1):126-135.
2. Grande Covián F, Rof Carballo J, Jiménez García F, Morata Cernuda A. Alimentación y desarrollo infantil. I. El estado nutritivo de los niños en edad escolar de un suburbio madrileño. *Rev Clin Esp* 1944; 12:87-94.
3. F Grande Covián, J Rof Carballo, F Jiménez García. Alimentación y desarrollo infantil II. El desarrollo físico comparativo de dos grupos de niños en edad escolar y distinto nivel económico. *Rev Clin Esp* 1944; 12:155-164.
4. Rof Carballo J, Grande Covián F. Calambres musculares como síntoma carencial. Relación con la composición de la dieta. Pruebas terapéuticas. *Rev Clin Esp* 1943; IX:387-396.
5. Culebras JM. Trastornos neurológicos relacionados con la malnutrición en la Guerra Civil española (1936-1939). *Nutr Hosp* 2014; 29(4):712-718.
6. del Cura I, Huertas R. Public Health and Nutrition After the Spanish Civil War; An Intervention by the Rockefeller Foundation. *Am J Public Health* 2009;99:1772-1779. doi:10.2105/AJPH.2007.124875.
7. Ochoa S, Grande F.: Nota sobre el contenido en fosfógeno de los músculos del cobaya después de la extirpación de las suprarrenales. *Revista Española de Biología* 1932; 1: 75-76
8. http://es.wikipedia.org/wiki/Antonio_Culebras_Souto
9. Culebras JM, Moore FD. Total body water and the exchangeable hydrogen. I. Theoretical calculation of nonaque-

- ous exchangeable hydrogen in man. *Am J Physiol*. 1977 Jan;232(1):R54-9.
10. Culebras JM, Fitzpatrick GF, Brennan MF, Boyden CM, Moore FD. Total body water and the exchangeable hydrogen. II. A review of comparative data from animals based on isotope dilution and desiccation, with a report of new data from the rat. *Am J Physiol* 1977 Jan;232(1):R60-5.
 11. Moore, F. D. Determination of total body water and solids with isotopes. *Science* 104: 157, 1946
 12. Brozek, J; Anderson, JT; Keys, A, Grande F, Densitometric analysis of body composition. Revision of some quantitative assumptions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1963; 110 (1):113-&
 13. Grande Covián F. Composición corporal y metabolismo energético. Discurso de ingreso del académico electo Ilmo. Sr. D. Francisco Grande Covián. Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza. Cooperativa de Artes Graficas, Zaragoza 1982.



Clásicos en nutrición

Alimentación y desarrollo infantil I; El estado nutritivo de los niños en edad escolar de un suburbio madrileño (*Rev Clin Esp* 1944; XII:87-94)

F. Grande Covián¹, J. Rof Carballo¹, F. Jiménez García¹ y A. Morata Cernuda¹

¹Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid. España. (Director: Prof. Carlos Jiménez Díaz).

Resumen

El estudio clínico del estado nutritivo de un grupo de niños en edad escolar, habitantes de un suburbio madrileño revela la existencia, relativamente rara, de signos carenciales específicos, que contrasta vivamente con el considerable retraso que se observa en su desarrollo somático.

Los hechos parecen demostrar que el problema nutritivo de estos niños es sobre todo un problema cuantitativo. El retraso de la evolución está en relación con la insuficiencia global de la dieta y con el déficit de calcio que es probablemente el elemento individual con mayor grado de carencia en las dietas.

La anemia que presenta el 98% de los niños no parece deberse únicamente a una deficiencia de hierro porque la dieta parece tener una cantidad adecuada; probablemente esté más en relación con el exiguo contenido de proteínas animales de la ración.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:699-707)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7708

NUTRITION AND CHILD DEVELOPMENT I; NUTRITIONAL STATUS OF SCHOOL CHILDREN IN A PERIPHERAL DISTRICT OF MADRID (*REV CLIN ESP* 1944; XII:87-94)

Abstract

A clinical study on the nutritional status of a group of school-aged children from a poor Madrilenian neighbourhood reveals the –relatively infrequent– existence of specific signs of deficiencies. There is a surprising contrast between this status and the considerable delay observed in the somatic development.

Evidences seem to show that these children's nutritional problem is mainly a quantitative one.

Their development delay is associated with an overall diet deficiency and more specifically with calcium deficiency, which is probably the most deficient item in these children diets.

Anemia, present in 98% of the children, is not probably only due to a deficiency in iron, as the diet seems to bring a sufficient amount. It is more likely to be related to the poor content of animal protein in their daily intake.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:699-707)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7708

Correspondencia: Jesus M Culebras.
De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.
E-mail: jesus@culebras.eu

Recibido: 16-III-2014.
Aceptado: 11-V-2014.



Grande Covián en 1941.

ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO INFANTIL

1. El estado nutritivo de los niños en edad escolar, de un suburbio madrileño

F. GRANDE COVIÁN, J. ROF CARBALLO,
F. JIMÉNEZ GARCÍA y A. MORATA CERNUDA

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.

Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ

INTRODUCCIÓN. — Durante una investigación realizada en los años 1941-1942, en un suburbio madrileño, con objeto de estudiar la influencia ejercida por la alimentación deficitaria sobre el estado sanitario de la población, llamó la atención como hecho más saliente el escaso desarrollo de los niños, patentizado no sólo por el resultado de los estudios antropométricos, sino también por el estudio radiográfico del esqueleto. Los datos recogidos han sido objeto de publicación parcial por ROBINSON, JANNEY y GRANDE, y los no publicados todavía, lo serán oportunamente.

Los resultados de la investigación a que nos referimos pusieron de relieve el gran interés que tendría la continuación de dicho estudio, circunscrito especialmente a la población infantil. De esta manera sería posible obtener información más amplia acerca del estado nutritivo de los niños y averiguar la influencia de la restricción alimenticia sobre su desarrollo, así como también la posibilidad de me-

jorar la situación nutritiva de los niños, introduciendo variaciones en la dieta. Por estos motivos en los años 1942 y 1943 realizamos, con el apoyo de la Dirección General de Sanidad, un estudio detallado del estado nutritivo de la población escolar masculina del Puente de Vallecas, cuyos resultados son dados a conocer en una serie de publicaciones, que se inician en la presente comunicación.

MATERIAL Y MÉTODOS DE ESTUDIO. — El estudio ha sido realizado en un grupo de 225 niños, de sexo masculino y edad comprendida entre los cinco y catorce años, asistentes a dos grupos escolares del Puente de Vallecas.

La investigación realizada comprende tres partes principales: un estudio clínico de los niños, un estudio antropométrico y un estudio radiográfico. Los resultados del primer estudio constituyen el objeto de esta publicación, y los siguientes serán dados a conocer en comunicaciones ulteriores.

El examen clínico comprende en primer lugar una exploración e interrogatorio orientados por la experiencia adquirida en la encuesta anterior, hacia el descubrimiento de las eventuales alteraciones nutritivas de origen carencial. En segundo término se practicó sistemáticamente la determinación del contenido de hemoglobina de la sangre por medio del colorímetro fotoeléctrico de EVELYN. Finalmente, en todos los casos se realizó por medio de la lámpara de hendidura, un estudio de la vascularización corneal, al objeto de descubrir la posible existencia a arriboflavinosis en fase precoz, con arreglo a las aseveraciones de SYDENSTRICKER y sus colaboradores, y sobre cuyo valor tendremos ocasión de ocuparnos más detenidamente en otra publicación.

En la figura 1 reproducimos la ficha individual utilizada en nuestra encuesta. En ella se presta atención especial a la posible existencia de afecciones intercurrentes lo bastante leves para permitir la asistencia del niño a la escuela. El interrogatorio se dirigió de manera principal hacia los signos que nuestra anterior experiencia había demostrado como más frecuentes y característicos de la situación nutritiva del suburbio mencionado. Una atención especial merecieron, por tanto, los síntomas de fatigabilidad, dolores en las extremidades, parestesias, calambres musculares, hemeralopia, fotofobia, edemas, diarreas y gingivitis.

EXPLORACIÓN CLÍNICA. — La exploración se hizo atendiendo en primer lugar al estado general de los sujetos, que se calificó en cada caso de excelente, mediano y malo; al desarrollo mental y físico, a la abundancia o escasez de tejido celular subcutáneo, a la presencia de parasitosis, erupciones, hiperqueratosis, sequedad anómala, pigmentaciones, petequias y puntos de presión (llamando así a las hiperqueratosis cutáneas localizadas en las zonas sometidas habitualmente a la compresión: codo, rodilla, etc.).

Se estudió el estado de los huesos, prestando especial atención a la existencia de craneotabes y a la anormal persistencia de las fontanelas. En el aparato visual, aparte de la exploración con la lámpara de hendidura, se buscó la existencia de lagrimeo,

conjuntivitis, modificaciones de la córnea, manchas de BITOT, etc. En la boca el aspecto de la región peribucal, la presencia de gingivitis, piorrea, netrac-

censo de los testículos, con falsa apariencia de criptorquidia, así como también casos de criptorquidia genuina, datos que fueron consignados siempre cui-

dadosamente en las historias correspondientes.

La inspección del tórax puso de relieve la existencia de algunos síntomas de antiguo raquitismo, tales como deformaciones torácicas.

La hipersensibilidad a la compresión de los músculos de la pantorrilla es un síntoma al que las observaciones de ROBINSON, y los resultados de nuestras investigaciones anteriores han dado gran valor como indicio precoz de la existencia de un aporte dietético insuficiente de vitamina B₁.

El signo de CHVOSTEK fué explorado en todos los casos, y en los que pareció oportuno, se realizó una minuciosa exploración neurológica. El examen se completó con la exploración completa del tórax y abdomen.

La determinación de hemoglobina se practicó dos veces, una en el verano de 1942 y otra a principios de 1943.

El examen con la lámpara de hendidura proporcionó muy pocos datos, ya que los escasos niños en que se apreciaba una invasión de la córnea por capilares finos, no se podía nunca eliminar en absoluto la existencia de un proceso inflamatorio crónico de la conjuntiva, nada sorprendente dada la

frecuencia con que ya en la encuesta anterior se había observado la existencia de tracoma en la población del suburbio del que procede nuestro material.

No ha sido posible deducir conclusión: acerca de

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

MINISTERIO DE INVESTIGACIONES MEDICAS

ENCUESTA NUTRICION ESCOLAR

EXAMEN CLINICO

Nom. _____

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____ Fecha _____

Dirección _____ Grupo escolar _____

Estado actual _____	Gingivitis _____	No _____
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
Antecedentes personales _____	_____	Síntesis clínica _____ Situación económica _____ Dietanda _____ Síntesis del historial _____ Síntesis clínica _____
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	
EXPLORACION		
Anamnesis _____	Peso _____	Síntesis clínica _____
_____	Talla _____	
_____	Calentamiento _____	
_____	Pulso radial _____	
Fuerza _____	Encendido _____	Síntesis clínica _____
Dolors articulares _____	Perímetro cardíaco _____	
Hemiparesis _____	Anchura palmar _____	
_____	_____	
_____	_____	Síntesis clínica _____
_____	_____	
_____	_____	
_____	_____	

Aspecto: Externa _____	Ojos _____	Ap. circ. _____
Modo _____	Lagrimas _____	Abdomen _____
Modo _____	Conjuntivas _____	
Estado de desarrollo _____	Génesis _____	
_____	Manchas Kórn _____	
Manos _____	Lámpara de hendidura _____	Hígado _____
Piel _____	_____	Bazo _____
Tejido subcutáneo _____	_____	Genitales _____
Normal _____	_____	Carot. sex. 2. ^a _____
Examen _____	Boca _____	Mucosa _____
Déficits _____	Rapidez peribucal _____	Articulaciones _____
Fisiol. _____	Gingivitis _____	Dolors mandibulares _____
	Formas _____	Hipersensibilidad de la pantorrilla _____
	Reacción _____	_____
	Inflamación _____	_____
Inspección piel _____	Hemorragia _____	Trastornos secundarios _____
Hiperqueratosis _____	Mucosa N. ^o _____	Edemas _____
Cólera mucosa _____	Caries _____	Sistema nervioso _____
Puntos de presión _____	Lengua _____	Sensibilidad _____
Pigmentaciones _____	Mucosa bucal _____	Dolorabilidad puntos nerviosos _____
Purpura _____	Garganta _____	Edema tendinoso _____
Cabeza _____	Deformación torácica _____	Clavícula _____
Cranio _____	Ap. respir. _____	_____
Fonología _____	_____	_____

Fig. 1

ción de las encías, inflamación o hemorragia y particularmente a la existencia o no de caries y su número. Llamó muy especialmente la atención la frecuencia con que se presentaba un incompleto des-

la frecuencia con que se producen en estos niños afecciones concomitantes, ya que no hemos podido estudiar más que aquellos que asisten a la escuela y es muy grande el número de los que dejan de acudir, con muy escaso pretexto. Por esta razón y por el escaso número de niños que asisten regularmente, no podemos sacar conclusiones aplicables, en cuanto a morbilidad, a la totalidad de la población escolar del Puente de Vallecas.

Entre todos los niños sólo observamos una lesión mitral, un caso de bronquiectasias y solamente dos con signos físicos que hacían pensar en la existencia de una lesión tuberculosa en el pulmón, uno de los cuales fué comprobado radiológicamente. En tres de los niños examinados existían vegetaciones adenoides evidentes.

La distribución por edades de los niños se representa en la tabla I, y en la tabla II presentamos un resumen de la frecuencia de los síntomas subjetivos descubiertos en la primera exploración. Entre ellos figuran en primer lugar las parestesias, e inmediatamente después los calambres musculares. De ambos síntomas nos hemos ocupado con más extensión

Tabla I. — DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE 220 NIÑOS EXAMINADOS

Edad	Número	Id. %
5-6 años	4	1,8
6-7 "	11	5,0
7-8 "	28	10,5
8-9 "	27	12,4
9-10 "	35	15,9
10-11 "	35	15,9
11-12 "	37	17,8
12-13 "	35	15,9
13-14 "	13	5,9

dos de nosotros, en trabajos anteriores aparecidos en esta misma revista. Las parestesias son descritas por los niños, no sólo como sensación de hormigueo, sino también como picotazos y sobre todo como

Tabla II. — PRESENTACIÓN DE SÍNTOMAS SUBJETIVOS. PRIMER EXAMEN

Síntomas	Número	Frecuencia % examinados
Parestesias	73	34,2
Dolores de extremidades	58	27,7
Fatigabilidad	47	21,6
Calambres manos	40	
" pies	13	77
" manos y pies	24	34,2
Fotofobia	26	12,2
Diarrea	15	7,0
Hemorragias gingivales	9	4,2
Hemeralopía	5	2,3
Edemas	3	1,4

adormecimiento. Solamente se han hecho notar cuando los niños las explican con toda claridad, evitando confundirlas con la sensación de adormecimiento, que muchas veces precede a la aparición de

los calambres musculares. Es menester declarar que esta separación no siempre puede establecerse con el rigor deseable, especialmente en los niños de pocos años. Un 34,2 por 100 de los niños estudiados presentan parestesias de manos y pies. Este síntoma va haciéndose menos frecuente a medida que mejora la situación nutritiva de los niños. En efecto, en el transcurso de las tres exploraciones realizadas (una en el verano de 1942, otra a principios de 1943 y la tercera en el verano de 1943), se ha visto desaparecer casi por completo el síntoma parestesias, y disminuir, como hemos demostrado en otro lugar, el síntoma calambres musculares. A lo ya publicado sobre esta cuestión, debemos añadir en primer lugar el marcado predominio de la localización de los calambres en las manos, sobre los que se presentan exclusivamente en los pies y también sobre los que se presentan simultáneamente en ambas extremidades. En segundo lugar, el estudio de la distribución por edades demuestra que no existe preferencia por una edad determinada. La distribución por edad se representa en la tabla III. La de aparición del síntoma calambres se hizo aún más patente en el tercer examen realizado en 1943. El porcentaje de casos con calambres disminuyó considerablemente como queda dicho, pasando de 33 por 100 en el primer examen (233 niños) a 24 por 100 en el segundo (210 niños) y a 15 por 100 en el tercero. Es de hacer notar que este tercer examen se realizó en una época extremadamente calurosa, lo que a nuestro entender elimina la posible intervención del factor sudoración excesiva en la génesis de los calambres, como ya hemos hecho notar dos de nosotros (J. R. C. y P. G. C.) en el trabajo antes mencionado.

Tabla III. — DISTRIBUCIÓN EN POR 100 DE LOS CALAMBRES MUSCULARES SEGÚN LA EDAD

Edad en años . . .	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Calambres en % . .	40	45	56	40	37	33	32	43	38

Esta disminución del número de casos con calambres debe relacionarse con la mejoría experimentada por la dieta en el tiempo que duró nuestro estudio y que se refiere principalmente a un mayor consumo de pan durante el invierno 1942-1943.

Un síntoma eminentemente subjetivo, como la fatigabilidad, se presenta en un 21,6 por 100 de los niños. En un 12,2 por 100 existe fotofobia que en parte es atribuible a la existencia de afecciones oculares agudas. El síntoma diarrea tiene poco valor en esta encuesta tratándose de niños examinados en épocas estivales, en las que dicho trastorno es muy frecuente, máxime si se tiene en cuenta que la dieta se compone principalmente en esta época de legumbres, tomate y algo de fruta. Se señaló hemeralopía en cinco casos, hemorragias gingivales antiguas en nueve, de los cuales tres aseguraron con cierta verosimilitud que habían padecido edemas anteriormente.

Los síntomas objetivos observados se recogen en la tabla IV. Por lo que se refiere al aspecto nutritivo de los niños, encontramos que 38 de ellos lo tienen marcadamente malo, y sólo 20 pueden considerarse

de apariencia bien nutrida. La deficiencia de tejido celular subcutáneo, síntoma de apreciación más segura, la encontramos evidente en un 46 por 100 de los casos, esto es en 98 niños.

Tabla IV. — SÍNTOMAS OBJETIVOS EN EL PRIMER EXAMEN (213 niños)

Síntoma	Número	Frecuencia en %
Aspecto excelente	20	9,4
" medio	155	72,8
" malo	38	17,8
Tejido subcutáneo excesivo	1	0,5
" " normal	104	51,0
" " déficiente	98	49,5
Piel seca	34	15,9
Deficiente desarrollo (muy ostensible)	33	15,4
Deformidades torácicas	16	7,5
Abdomen abombado	12	5,6
Hipersensibilidad pantorrilla	7	3,2
Hiperqueratosis pilar	32	15,0
Opacidad córnea	5	2,3
Dermatosis	20	9,4
Parasitosis cutáneas	9	4,2
Inflamaciones oculares	8	3,8
CHVOSTEK positivo	1	0,5

Es difícil enjuiciar el síntoma sequedad de la piel, por la frecuencia con que éste es alterado por la poca limpieza de los niños. Puede comprobarse, sin embargo, una sequedad inusitada en un 15,9 por 100 de los niños estudiados.

Aunque los datos concernientes al desarrollo serán expuestos en otro trabajo, hemos consignado entre los datos clínicos la calificación de "deficiencia muy ostensible del desarrollo corporal", que se encontró en un 15,4 por 100, cifra que, sin embargo, como se verá, es muy inferior a la real, por no haber consignado más que aquellos casos en los que el aspecto de nutrido destacaba marcadamente, dentro de un grupo de niños todos evidentemente desnutridos.

Como deformidades torácicas se tomaron en consideración la apertura exagerada de los últimos arcos costales y la existencia de tórax en embudo o de tórax aplanado. Síntomas raquíticos propiamente dichos, como rosario costal, deformidades óseas, falta de cierre de las fontanelas, etc., no se comprobaron más que en un único caso y eran muy poco manifestos. Esto no debe sorprender, si se tiene en cuenta que se trata de niños que viven habitualmente en la calle, poco vestidos, y que reciben, por tanto, una abundante radiación solar. Sólo en un 7,5 por 100 de los casos se observaron deformidades torácicas, ninguna de ellas de grado muy marcado. Abdomen abombado, síntoma que se ha tenido en cuenta como posible indicio de un antiguo raquitismo, sólo se vió en doce casos y únicamente en uno de ellos iba acompañado de un aumento discreto del tamaño del hígado.

Ya en el trabajo sobre calambres musculares expusimos dos de nosotros nuestra opinión acerca del valor del síntoma hipersensibilidad de las pantorritas, que, según ROBINSON, es un indicio precoz de

la existencia de un déficit de vitamina B₁ en el organismo. En efecto, en pruebas terapéuticas aun sin publicar, lo hemos visto desaparecer añadiendo a la dieta (sin modificación alguna de la misma) aneurina, a la dosis diaria de 2 a 4 miligramos, aunque en ocasiones la hipersensibilidad a la compresión de la pantorrilla sólo desaparecía tras una prolongada administración de dicha sustancia. De todos modos, ni en un solo caso dejó de desaparecer el síntoma por la administración de aneurina. El signo era explorado comprimiendo con la mano la masa de los músculos gemelos y examinando, si esta maniobra, que nunca produce dolor en los sujetos normales, determina una reacción dolorosa. En el presente estudio este síntoma fué mucho menos frecuente que en la primera investigación realizada en la misma zona durante el año 1941, observándose sólo en un 3,2 por 100 de los casos. Hay que hacer notar que en el espacio que ha mediado entre ambas encuestas habíamos tenido ocasión de observar ya una tendencia a la desaparición del mismo, ligada seguramente a la mejora paulatina de la alimentación y con toda probabilidad al mayor consumo de pan.

Una atención especial se prestó a la existencia de hiperqueratosis pilar, como síntoma de una carencia de vitamina A, tal como ha sido descrito por FRAZIER y HU (1931). En un cierto número de nuestros casos se trataba de una hiperqueratosis familiar, demostrando las pruebas terapéuticas la naturaleza congénita del trastorno, que no se influenció por la administración de aceite de hígado de bacalao o de vitamina A durante largos periodos de tiempo. En la mayor parte de los casos con hiperqueratosis pilar, síntoma que se observó en un 15 por 100 de nuestros niños, el trastorno cutáneo fué desapareciendo al mejorar ligeramente las condiciones alimenticias. La prueba terapéutica demostró que la administración de vitamina A hacía regresar el trastorno en el curso de pocas semanas.

La proporción de parasitosis fué relativamente escasa, si se tiene en cuenta la suciedad y deplorables condiciones higiénicas en que vivían los niños objeto de nuestro estudio. Lo mismo puede decirse de las dermatosis (eczemas, lesiones por rascado, impétigo, etc.).

En 5 de los niños se observaron opacidades de la córnea, y en 8 inflamaciones oculares agudas (conjuntivitis, blefaritis) y sólo en uno de ellos signo de CHVOSTEK positivo, aunque débil.

El número de caries dentarias fué estudiado clasificando los resultados como puede verse en la tabla V. Sólo una cuarta parte de los niños están

Tabla V. — PRESENTACIÓN DE CARIES DENTAL

	Sin caries	Con una carie	Con 2 a 3 caries	Con más de 4 caries
Número	51	48	75	33
Id. en %	25,7	22,9	35,7	15,7

libres de caries y en el 15,7 por 100 de ellos hay un grado de caries acentuado. Debemos hacer notar que estos datos están recogidos por simple inspección de la cavidad bucal, sin un examen odontológico.

gico adecuado, por lo que sólo han debido ser apreciadas las caries manifestadas. No es de extrañar, por tanto, que el porcentaje total de caries (74.3 por ciento) sea algo inferior al señalado por otro; autores en una población infantil semejante, pero sin deficiencias nutritivas. Disponemos en nuestro país de un excelente estudio estadístico acerca de la frecuencia de las caries en los niños en edad escolar, realizado en 1933-1934 por SÁEZ DE LA CALZADA en 3,500 escolares de edades comprendidas entre seis y catorce años. El número de caries alcanzó en estos niños al 84.4 por 100, cifra más alta que la nuestra y que seguramente se ponde al criterio más riguroso seguido en el examen y clasificación del material. Desde luego nuestro resultado, comparado con el obtenido por SÁEZ DE LA CALZADA en niños evidentemente mejor nutridos que los nuestros, parece demostrar que las malas condiciones alimenticias no deben hacer aumentar significativamente la frecuencia de las caries dentarias en nuestro país.

El estado del desarrollo genital fué objeto de especial atención, vista la frecuencia con que se observó en nuestro material la existencia de un insuficiente descenso testicular. El estudio de esta cuestión ofrece especiales dificultades, ya que no es posible someter a una valoración objetiva el estado del desarrollo genital. Las variaciones individuales son además, muy considerables, ya que puede existir un ritmo lento de desarrollo en sujetos que a la postre acaban por tener caracteres sexuales perfectamente normales. Sorprendidos por la investigación en una fase de desarrollo tórpido, podría esta coincidencia dar lugar a conclusiones erróneas.

Existe en principio gran dificultad para fijar el concepto de *teste indescenso*. Muchos clínicos (MOSCHKOWICZ, THOMPSON y HECKEL, WOLF) han insistido recientemente en que con frecuencia se califica de criptorquidia una falsa ausencia de testes en el escroto, motivada por una exagerada retracción espástica de las tunicas musculares que envuelven el cordón espermático. Este exagerado reflejo cremasterino es en efecto, responsable de abundantes errores diagnósticos, sobre todo en los niños. Excusado es decir que en nuestro estudio tal causa de error fué cuidadosamente evitada. ROSINSKY indica una maniobra para evitar esta fuga del testículo, que consiste en comprimir la región inguinal antes de realizar ninguna prueba palpatoria. Según THOMPSON y HECKEL, la mayoría de los resultados excesivamente optimistas obtenidos en el tratamiento hormonal de la criptorquidia, se deben a errores diagnósticos de esta índole.

El problema se complica aún, si se tiene en cuenta que hay autores que sostienen que esta fácil emigración del testículo, retornando al conducto inguinal, supone una abertura anormal del anillo externo, siendo también por consiguiente un indicio del retraso en el desarrollo, factor que es muy de tener en cuenta en un estudio como el presente.

Hemos precedido distinguiendo, rigurosamente, entre criptorquidia genuina, esto es, cuando por lo menos uno de los testículos no se palpa ni en el escroto ni en el conducto inguinal, pero es palpable a ser posible en la cavidad abdominal; del "teste indescenso", en cuyo grupo incluimos los casos, en

los que uno por lo menos de los testículos se encuentra en el canal inguinal, o en el orificio externo del mismo; existiendo además, como es natural, un desarrollo testicular insuficiente.

Dentro del grupo de "teste indescenso" diferencia ROSINSKY dos variedades denominadas, "teste inguinal" y "teste alto". No hemos mantenido esta distinción por entender que al hacerlo quedarían incluidos en el subgrupo de "teste alto", muchos testículos con túnica muscular muy retráctil y poco desarrollados. Para mayor rigor en el enjuiciamiento de nuestro material hemos preferido hacer pasar estos casos al grupo siguiente, en el que incluimos aquellos casos en que además del síntoma de teste alto o de teste que no se ha puesto en contacto con el escroto, hay además insuficiente desarrollo del pene, fimosis acentuada, tamaño testicular exageradamente pequeño y poco desarrollo de las bolsas, etc. De todas maneras, estamos de acuerdo con ROSINSKY cuando dice, que en el fondo la criptorquidia espérea debe ser considerada como un indicio cierto, de un "imperfecto descenso testicular".

En la actualidad, a pesar de estas distinciones diagnósticas se tiende a tratar los casos de insuficiente descenso testicular con la terapéutica hormonal correspondiente, por saberse que las gonadas masculinas no pueden funcionar normalmente más que en la inmediata vecindad del escroto. THOMPSON y HECKEL afirman: "cuanto más pronto se ponga en contacto el testículo con el escroto, tantas más probabilidades hay de que sea normal".

El resultado de los exámenes acerca del desarrollo genital en 201 niños se presenta en la tabla VI.

Tabla VI. — DESARROLLO GENITAL EN 201 NIÑOS

Normal	173
Insuficiente en relación con la edad	13
Criptorquidia aparente	13
Criptorquidia genuina	2

Como se ve, tanto la proporción de criptorquidias aparentes, como la de criptorquidias genuinas, es muy elevada. Según WOLFF, las estadísticas que obtienen una mayor frecuencia de criptorquidia, dan un 5 por mil. En investigaciones realizadas en los Estados Unidos sobre reclutas, el porcentaje baja al 3 por mil. En nuestro reducido material y con el riguroso criterio que hemos expuesto, hemos encontrado muy cerca del 1 por 100 de criptorquidias genuinas, cifra estimable sobre todo en relación con el 6.8 por 100 de criptorquidias aparentes, cifra que es bastante alta.

En nuestros casos no se observan estigmas degenerativos, ni anomalías constitucionales, en el sentido de las que, según ROSINSKY, serían de aparición frecuente entre los niños con criptorquidia. Debemos pues considerar la frecuencia del desarrollo testicular insuficiente en nuestro material, como una manifestación más del insuficiente desarrollo general. Es a nuestro juicio prematuro en el estado actual de nuestros conocimientos, tratar de establecer una relación teórica entre este hecho y una posible deficiencia dietética en vitamina E.

El examen con la lámpara de hendidura no per-

mitió descubrir más que ligera invasión capilar en la córnea. En niños con lesiones conjuntivales, o marcada invasión alrededor de antiguas lesiones cicatriciales de la córnea; pero sin encontrar signos de una distribución capilar que pudiera interpretarse en el sentido de SYDENSTRICKER y colaboradores como un signo de arriboflavinosia.

La determinación colorimétrica de la hemoglobina con el fotocolorímetro de EVELYN practicada en 200 niños, dió los resultados que se agrupan en la tabla VII. Según los datos de ALÉS REINLEIN, obtenidos con una metódica sumamente exacta, el valor normal de hemoglobina en el hombre, en nuestro país es el de 14.91 ± 0.71 g. por 100 c. c. Todos los niños examinados muestran una cifra inferior a ésta, oscilando la mayor parte de los casos entre 10.5 y 12 g. por 100 c. c. Puede afirmarse que el 98 por 100 de los niños padecen marcada deficiencia de hemoglobina.

Tabla VII.—DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS CIFRAS DE HEMOGLOBINA EN GRAMOS POR 100 C. C.

8 - 9 gramos	3.0	12 - 13 gramos	18.5
9 - 10 "	11.0	13 - 14 "	10.0
10 - 11 "	21.5	14 - 15 "	2.0
11 - 12 "	15.0		

CONSIDERACIONES DIETÉTICAS.—No conocemos directamente la dieta consumida por los niños objeto de nuestro estudio; pero la experiencia anterior a que antes hemos aludido, nos permite contar con datos muy exactos acerca de las consumidas en el Puente de Vallecas. Durante el verano y otoño de 1941, se estudiaron detalladamente 102 familias, por el método de la pesada directa de los alimentos consumidos. Estos datos constituyen por consiguiente, una base de gran exactitud para enjuiciar la situación alimenticia de la zona de población a la que pertenecen los niños estudiados. Los resultados obtenidos en este estudio han sido comunicados por ROBINSON, JANNEY y GRANDE, y esta publicación debe acudirse para buscar los datos originales. Basándonos en ella, presentamos en la tabla VIII, un resumen de la dieta media consumida por las 102 familias representativas de la población del suburbio.

Una ojeada a dicha tabla nos enseña el bajo valor calórico de la dieta, la escasez de proteínas animales, la deficiencia acentuada de calcio y la relativa deficiencia de diversas vitaminas. La situación nutritiva ha mejorado desde 1941 y aunque los resultados obtenidos en una segunda revisión de 42 familias del grupo anterior en el invierno 41-42 no demostró una mejora muy marcada sobre los datos que presentamos en la anterior Tabla, dicha mejora existió, toda vez que en el invierno la dieta suele ser más restringida aún que en la época estival. En realidad la mejora grande de la dieta se ha experimentado en el año 42-43, singularmente en este último. Esta mejora ha consistido ante todo en un aumento del valor calórico de la dieta, debido al incremento de la ración de pan y al mayor reparto de aceite. La dieta, sin embargo, no parece haber mejorado tanto

Tabla VIII.—DIETA CONSUMIDA EN EL PUENTE DE VALLECAS DURANTE 1941

Valores obtenidos por el estudio del consumo semanal de 102 familias (según datos de ROBINSON, JANNEY y GRANDE)

Cifras medias diarias expresadas por unidad de consumo las de calorías y principios inmediatos, y por cabeza las de minerales y vitaminas

Calorías	1.602
Glicidos	238 g.
Grasas	42 "
Proteínas	66 "
Proteínas animales	22 "
Calcio	0.301
Fósforo	1.021
Hierro	11.4 mg.
Vitamina A.	3.852 U. I.
Vitamina B.	0.820 mg.
Riboflavina	0.542 "
Vitamina C.	28.3 "

En el año 1942 (invierno y comienzo de primavera), la cifra de hierro fué de 17.9 mg. por cabeza y día. Los demás valores experimentaron poca alteración.

desde el punto de vista cualitativo, según nuestra experiencia. En efecto, aparte del bajo valor calórico y de las deficiencias vitamínicas, es evidente que las dietas sufren especialmente por el insuficiente aporte de proteínas animales y por el escaso de calcio. Por nuestra parte estimamos que estas deficiencias son las que han debido dar lugar al cuadro que muestran los niños y que se caracteriza fundamentalmente, por el retraso general del desarrollo somático. Con ligeras excepciones no se encuentra en nuestro material una abundante casuística de síntomas carenciales y podemos afirmar que en general, el grupo de niños estudiado no parece padecer carencias específicas, como las que fueron observadas en nuestra población en otros momentos. Tendemos por tanto a admitir que la dieta fué relativamente adecuada en su composición, y que su mayor defecto está en su insuficiencia cuantitativa. Solamente hemos de insistir en el déficit de proteínas animales y calcio que junto a la deficiencia calórica han de ser los más importantes factores en la determinación del retraso del desarrollo. En la siguiente publicación tendremos oportunidad de insistir de nuevo sobre esta cuestión.

Un interés especial corresponde al aporte de hierro. El análisis de la dieta parece mostrar que este aporte no ha sido demasiado bajo, y de hecho la cifra que hemos obtenido indica que aún cuando la utilización no sea perfecta, la dieta contiene cantidad de hierro que es probablemente suficiente para garantizar las necesidades del organismo infantil. Por esta razón a pesar de las cifras de hemoglobinas tan marcadamente bajas que hemos observado, no creemos se pueda deducir la existencia de una anemia microcítica de tipo ferropénico. Las condiciones en que realizamos nuestro estudio impidieron que pudiésemos dedicar la debida atención a los caracteres hematológico; y por ello no poseemos datos de recuento, tamaño globular, valor hematocrito, etc. En los estudios anteriores realizados en el mismo suburbio, se han recogido, no obstante, estos datos

en todos los individuos. Los resultados de este estudio, según se hace constar en la comunicación de ROBINSON, JANNEY y GRANDE, parecen indicar la existencia de anemia ligeramente macrocítica e hipercrómica, en casi una tercera parte de los sujetos. Este tipo de anemia no es atribuible evidentemente a carencia de hierro, sino que debe relacionarse más bien con la carencia de proteína; y quizás, con la de algunos factores vitamínicos del complejo B₁₂, deficientemente representados en la dieta. Es evidente, que el grupo de niños objeto del presente estudio no se encuentra en las mismas condiciones que el estudiado en los años 1941 y 42, en el cual además, hay un buen número de adultos; pero las condiciones dietéticas, como ya señalamos, han tendido a mejorar y es seguro que en lo que al hierro respecta no son peores de lo que eran en 1941-42. Por esta razón, aunque la cifra de hemoglobina en nuestro grupo de niños parece inferior a la observada en nuestro primer estudio, no podemos atribuirla a un peor aporte de hierro, que ciertamente no debió existir. En cuanto al carácter de dicha anemia, la falta de datos hematológicos nos impide formar un juicio definitivo. Opinamos: no obstante, que a pesar de tratarse de una anemia nutritiva no es superponible a la descrita por DAVIDSON y FULLERTON como anemia hipocrómica nutritiva, pues lo característico de ésta es el ser atribuible a deficiencia dietética de hierro, que en nuestro caso no parece haber existido al menos de manera muy marcada. Cabe naturalmente la posibilidad de que el hierro de la dieta no haya sido adecuadamente utilizado, y que los individuos objeto de nuestro estudio padezcan realmente una deficiencia de hierro, a pesar de recibir una dosis suficiente con su alimentación. Desde luego el carácter de la dieta y la existencia de una ración de pan con bastante salvado, y por tanto probablemente rico en ácido fítico, pueden motivar una mala utilización del hierro de la misma; pero no podemos estimar con exactitud la participación de este factor en la génesis de la anemia.

Por todo lo expuesto hemos de limitarnos en nuestra apreciación de la anemia observada, a establecer su presencia como síntoma que afectó al 98 por 100 de los niños; pero absteniéndonos de emitir un juicio definitivo acerca de la naturaleza de la misma, por falta de datos suficientes.

La frecuencia con que se presenta anemia de grados y caracteres diversos en los individuos hipocalimentados, es hoy bien conocida y nuestra experiencia viene a ser un ejemplo más, de cómo la simple determinación de la cifra de hemoglobina, puede ser un índice del estado nutritivo de los individuos, cuando otras posibles causas son excluidas.

La presencia de anemia, establecida por el bajo contenido de hemoglobina, ha sido señalada por ORR en los niños pertenecientes a las familias inglesas con ingresos más bajos. Igualmente MCGONIGLE y KIRBY, comparando dos grupos de niños de distinto nivel económico encuentran un contenido de hemoglobina significativamente más bajo, en los que pertenecen al grupo económicamente inferior.

Existe bastante unanimidad en admitir una relación entre el carácter de la anemia y el de la carencia dietética que la condiciona. Como ya señalamos,

mientras la carencia de hierro produce anemias microcíticas, la de proteínas da lugar a anemias de tipo macrocítico. Una demostración muy evidente de este punto de vista, ha sido aportada recientemente por BETHEL, BLECHA y VAN SANT. Es posible, sin embargo, que en los individuos sometidos a dietas con deficiencias múltiples el tipo de anemia sea intermedio; y así parece probarlo la reciente observación de TROWELL, quien ha encontrado en Uganda, una anemia alimenticia intermedia entre la hipocrómica ferropénica y la macrocítica de la carencia proteica. TROWELL designa a esta anemia con el nombre de *anemia dimórfica*. Estos datos muestran el interés de completar nuestros resultados realizando además de la determinación de hemoglobina, un estudio detenido de los caracteres de los eritrocitos, para poder catalogar exactamente el tipo de anemia manifestado por nuestros sujetos.

Señalemos finalmente que en un estudio sobre los niños mal nutridos de Manchester, SOMERFORD, ha encontrado una anemia del grado de la observada por nosotros, con caracteres normocíticos y normocrómicos, y cuya presentación no pudo ser relacionada directamente con ninguna deficiencia parcial de la dieta.

CONCLUSIONES

Se comunican los resultados del examen clínico y hematológico de un grupo de niños varones en edad escolar, de un suburbio madrileño.

La sintomatología observada en los niños fué la siguiente: Entre los síntomas subjetivos se presentaron *parestesias* en 34.2 por 100 de los casos; *dolores de las extremidades* en el 27.7 por 100, *calambres* en el 34.2 por 100 y *fatigabilidad* en el 21.6 por ciento. Como síntomas objetivos se encontraron: *deficiencia de tejido subcutáneo* en el 46 por 100, *sequedad de la piel* en el 15.9 por 100, *hiperqueratosis pilar* en el 15 por 100, y, sobre todo, *deficiente desarrollo*.

La frecuencia de caries dentales, no fué superior a la de otras estadísticas semejantes sobre niños probablemente mejor alimentados. Fué apreciado un número relativamente considerable de *criptorquidias genuinas* y sobre todo, de *criptorquidias aparentes*. Estos signos indican la existencia de un *insuficiente desarrollo genital*, que es considerado como una manifestación más del deficiente desarrollo general.

La determinación de hemoglobina, demuestra la existencia en todos los casos de una anemia más o menos marcada, oscilando los valores entre 10.5 y 13.0 gramos por 100 c. c.

La exploración a la lámpara de hendidura no reveló signos susceptibles de ser interpretados como evidentes manifestaciones de *arriboflavinosis*.

La dieta consumida por estos niños, era seguramente inferior al 50 por 100 del mínimo en valor calórico, y proteínas. El aporte de vitaminas fué relativamente suficiente, el de hierro adecuado, y en cambio el de calcio muy deficiente.

En la interpretación de la naturaleza de los trastornos observados destaca la poca frecuencia de lesiones específicas de carencia vitamínica. Sólo se observaron las *hiperqueratosis pilares* ya mencionadas,

y un 3.2 por 100 de casos con hipersensibilidad de la pantorrilla.

La anemia no parece atribuible a un déficit de hierro, dados los datos dietéticos y los resultados de anteriores estudios, aunque la falta de medidas directas del volumen globular no autoriza a deducir conclusiones definitivas.

La característica más destacada del grupo de niños estudiado ha sido el retraso del desarrollo corporal, manifestado fundamentalmente por la escasa talla, el bajo peso y ausencia de pániculo subcutáneo, con retraso en el desarrollo genital.

BIBLIOGRAFIA

- ALAN REICHLIN, J. M. — *Rev. Clin. Esp.*, 1, 117, 1946.
 BETHEL, F. H., BLECH, E., y VAN BANT, J. H. — *Jour. Amer. Diet. Assoc.*, 19, 181, 1943.
 DAVIDSON, L. B. F. — *Brit. Med. Jour.*, 1, 681, 1932.
 DAVIDSON, L. B. F., y FILLASTON, H. W. — *Edinburgh. Med. Jour.*, 45, 102 y 1932, 1933.
 FRASER, C. N., y HU, C. — *Arch. Intern. Med.*, 48, 167, 1931.
 MCGONIGLE, G. C. M., y KERRY, J. — *Poverty and Public Health*, Londres, 1936.
 MERKOWITZ, L. — *Wiener Klin. Woch.*, 2, 1320, 1932.
 ORR, J. B. — *Food Health and Income*, Londres, 1937.
 ROBINSON, W. D., JANNEY, J. H., y GRANDE COVIAN, F. — *Jour. of Pediatr.*, 26, 723, 1942.
 ROBINSON, W. D., JANNEY, J. H., y GRANDE COVIAN, F. — *Jour. of Nutr.*, 24, 557, 1942.
 ROY CARRALLA, J., y GRANDE COVIAN, F. — *Rev. Clin. Esp.*, 9, 308, 1942.
 ROSENBERG, O. E. — *Konstitutionsmedizinischer Beitrag zur Frage des Kryptorchismus beim Menschen*, Berlin, 1939.
 SÁIZ DE LA CAJADA, I. — *Pub. Inst. San. León*, 1933-34.
 SOMMERFELD, A. E. — *Brit. Jour. Child. Disease*, 27, 1, 1940.
 SYDENSTRICKER, V. P., BERNELL, W. H., CLARKLEY, H. M., y KRUEH, H. D. — *Jour. Amer. Med. Assoc.*, 124, 2437, 1940.
 THOMPSON, W. O., y HICKEL, N. S. — *Jour. Amer. Med. Assoc.*, 117, 1331, 1941.
 THOWELL, H. C. — *Lancet*, 264, 43, 1943.
 WOLF, W. — *Endocrinology in Modern Practice*, Philadelphia, 1940.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Untersuchung des Ernährungsstandes einer Schulkindergruppe eines Madrider Vorortes beobachtete man das verhältnismässig seltene Auf-

treten spezifischer Karezsymptome in deutlichem Gegensatz zu dem starken somatischen Entwicklungsrückstand.

Die vorliegenden Angaben sprechen dafür, dass es sich bei diesen Kindern vor allem um ein Problem der Quantität handelt. Der Entwicklungsrückstand wird in Beziehung gebracht zu der Gesamtsuffizienz der Nahrung und zum Calciummangel, der wahrscheinlich proportionell am stärksten zum Ausdruck kommt.

Was die bei 98 % der Kinder vorzufindende Anämie anbetrifft, so ist dieselbe sicherlich nicht nur auf einen Eisenmangel zurückzuführen, weil die Nahrung eine entsprechende Menge Eisen enthielt. Es handelt sich wahrscheinlich um einen Zusammenhang mit dem niedrigen Gehalt am tierischem Eiweiss.

RÉSUMÉ

L'étude clinique de l'état nutritif d'un groupe d'enfants d'âge scolaire, habitant dans la banlieue madrilène, révèle l'existence, relativement rare, de signes carenciaux spécifiques, qui contraste vivement avec le retard considérable qu'ils subissent dans leur évolution somatique.

Les données existantes semblent démontrer que le problème nutritif de ces enfants est avant tout un problème quantitatif. Le retard de l'évolution est en relation avec l'insuffisance globale de la diète et avec le déficit en Calcium, qui est probablement l'élément diététique individuel, encore plus mal représenté proportionnellement dans les diètes.

L'anémie dont souffrent le 98 % des enfants, ne semble pas être uniquement dû à une déficience en fer, puisque la diète devait en contenir une proportion adéquate; on doit la rapporter au peu abondant contenu de protéines animales de la ration.



Clásicos en nutrición

Alimentación y desarrollo infantil II; el desarrollo físico comparativo de dos grupos de niños en edad escolar y distinto nivel económico (*Rev Clin Esp* 1944; 12:155-164)

F Grande Covián¹, J Rof Carballo¹ y F Jiménez García¹.

¹Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid. España. (Director: Prof. Carlos Jiménez Díaz).

Resumen

El estudio comparativo de dos grupos de niños en edad escolar y de nivel económico diferente demuestra que los que pertenecen a un suburbio madrileño económicamente pobre sufren un retraso en el crecimiento que se caracteriza por una talla y un peso inferiores en relación con la edad. El retraso del peso corporal es proporcionalmente mayor al de la talla.

Cuando se calcula según WETZEL la edad que teóricamente corresponde al desarrollo corporal de estos niños se observa un retraso de 2,94 años para una edad término medio de 10,14 años. El retraso global del desarrollo somático representa por tanto el 29 por 100 de la edad cronológica media.

Este retraso en el desarrollo debe atribuirse principalmente a causas dietéticas y no solo a carencias específicas, sino sobre todo a insuficiencia cuantitativa en la dieta consumida.

Desde el punto de vista cualitativo es probablemente la falta de leche en la dieta uno de los más importantes factores en la génesis de este trastorno del desarrollo.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:708-718)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7709

NUTRITION AND CHILD DEVELOPMENT II; A COMPARISON OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN TWO SCHOOL CHILDREN GROUPS WITH DIFFERENT INCOME LEVEL (*REV CLIN ESP* 1944; 12:155-164)

Abstract

The comparison study of two school children groups with different income level shows that those from a poor peripheral district of Madrid suffer from a delay in their physical development, with weight and height measurements below their age standard. Weight delay is proportionally higher than that of the height.

A 2.94 years delay is observed when applying WETZEL to these groups of children within an average age of 10.14. The global delay in the somatic development represents 29% of the average chronological age.

This delay in the development may be mostly due to causes related to diet, not only to specific deficiencies, but rather to deficient amounts in the overall food intake.

From the quality point of view, milk deficiency is probably one of the main factors linked to the origin of this development disorder.

(*Nutr Hosp.* 2014;30:708-718)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7709

Correspondencia: Jesus M Culebras.
De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.
E-mail: jesus@culebras.eu

Recibido: 16-III-2014.
Aceptado: 11-V-2014.



Grande Covián en 1984 el día de la Lección Conmemorativa Jiménez Díaz.

ORIGINALES

ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO INFANTIL

II Comunicación

El desarrollo físico comparativo de dos grupos de niños en edad escolar y distinto nivel económico

F. GRANDE COVIÁN, J. ROF CARBALLO
y F. JIMÉNEZ GARCÍA

*Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.
Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ*

INTRODUCCIÓN. — Se admite hoy unánimemente, que el proceso fisiológico del desarrollo físico del niño está gobernado por dos clases de factores: endógenos y exógenos. Entre los primeros se concede máxima importancia al factor hereditario, al que se atribuyen habitualmente las diferencias raciales de la estructura corporal. Entre los factores exógenos; y aparte de las condiciones climáticas y epidemiológicas del *habitar*, ocupa un lugar preeminente el factor alimenticio, cuya importancia destaca cada día con mayor claridad.

Los estudios experimentales sobre nutrición, han demostrado la posibilidad de producir generaciones de animales de tamaños muy diferentes, al habitual de la especie. Hace ya años que H. J. WATERS afirmaba que el tamaño máximo de un animal se halla condicionado por la herencia, pero la talla que el mismo alcanza al terminar su desarrollo, es función de la dieta recibida. Esta afirmación es, sin embargo, demasiado rígida y hoy, nadie duda que la nutrición puede influir sobre el desarrollo, hasta el pun-

to de producir también generaciones de animales de tamaño muy superior al considerado normal en la especie, por simples modificaciones en la composición de la dieta. Un buen ejemplo a este respecto lo constituyen las experiencias de JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO, en los que por combinación de determinados elementos dietéticos, se han obtenido ratas de un tamaño superior en casi un 50 por 100, al medio normal de la colonia. Así pues, no cabe duda de que los factores hereditarios sólo constituyen, por así decir, la base del desarrollo físico; pero la intensidad con que éste ha de tener lugar y el tamaño que en definitiva ha de adquirir la especie animal, se encuentran directamente influidos por los factores exógenos y dentro de ellos, muy particularmente, por la composición y cantidad de la dieta.

No todos los factores dietéticos son igualmente importantes en lo que respecta a su capacidad para estimular el desarrollo físico. Los estudios experimentales enseñan, que entre los principios inmediatos son las proteínas las que guardan una más estrecha relación con la velocidad de crecimiento y dentro de ellas, esta propiedad, debe ser atribuida especialmente a algunos de los aminoácidos, que por esta razón se denominan aminoácidos indispensables para el crecimiento. (OSBORNE y MENDEL, SHERMAN, etc.) Entre los minerales, el calcio parece ser el más relacionado con el crecimiento, sin duda por su importancia para la elaboración del tejido óseo; y son bien conocidas las experiencias de SHERMAN y sus colaboradores, que demuestran con gran claridad la disminución del tamaño corporal que se produce en los animales, cuando son sometidos a dietas muy pobres en calcio. Los animales que consumen dietas de contenido en calcio más bajo que el

de las dietas normales, pero no tan bajo como en el caso anterior, se desarrollan normalmente en la primera generación; pero después las nuevas generaciones van acusando la deficiencia y los animales sólo alcanzan un tamaño sensiblemente inferior al de los normales.

Las vitaminas, quizá con una sola excepción, influyen como es sabido sobre la velocidad de desarrollo de los animales de experimentación y es precisamente este hecho el que constituye la base de los métodos para la determinación de buen número de dichas sustancias. Las carencias vitamínicas se manifiestan con síntomas característicos, específicos, de cada avitaminosis, a lo que acompaña como signo inespecífico la detención del crecimiento.

La detención del crecimiento ocasionada por una restricción dietética, puede ser debida pues, a un deficiente aporte de proteínas, de calcio o de alguna vitamina; o a la combinación de varias de estas carencias simultáneamente, o simplemente a una insuficiencia cuantitativa de la dieta, cuando aun siendo de composición adecuada no se consume en la proporción necesaria para cubrir las necesidades del organismo en desarrollo.

Es seguro, que esto último es lo que ocurre más frecuentemente en la especie humana, donde las restricciones alimenticias, salvo casos muy especiales, no se limitan a un factor dietético exclusivamente. La experiencia cosechada en los últimos años, singularmente la adquirida con motivo de las guerras, ha demostrado, en efecto, que la restricción alimenticia de la población infantil se traduce por una detención del crecimiento o al menos por una disminución de la velocidad del mismo, dependiendo la intensidad del efecto de las características de la deficiencia alimenticia.

Por otra parte, es un hecho bien establecido, la diferencia existente entre el desarrollo físico de los individuos pertenecientes a distintas clases sociales dentro de un mismo país, y cada vez parece más evidente la asociación de un desarrollo físico incompleto con el consumo de una dieta inadecuada. (ORR, MCGONIGLE.) Es muy posible, que el escaso desarrollo físico de grandes masas de población sea tan sólo la consecuencia de una alimentación inadecuada, mantenida durante generaciones y generaciones. Así se expresa WU (citado por MCCOLLUM) cuando afirma que la baja talla, la menor resistencia y duración de la vida y demás características de la raza china actual, no son propiedades heredadas de los primeros chinos que llegaron al Asia oriental hace miles de años, sino la consecuencia de la nutrición inadecuada actuando en un país superpoblado, en el que muy pocos, pueden obtener una dieta suficiente.

Por el contrario, en los países más progresivos, la industrialización y la aplicación de los métodos científicos a la Agricultura, ha traído consigo un aumento de la producción y un más amplio reparto de géneros alimenticios, a las capas de población antes peor alimentadas. Las consecuencias son bien conocidas por lo que a la mejoría de la salud pública se refiere; pero quizás lo más notable ha sido el aumento de la talla media que se ha producido en todos estos países. En algunos de ellos, como los Países Bajos, la talla media ha ascendido en 12 centímetros

desde 1850 a 1907. Existe unanimidad absoluta en considerar que este efecto sobre el desarrollo físico, debe atribuirse principalmente a la mejoría de las condiciones alimenticias. Parece pues, evidente, según todo lo expuesto, que la mejoría en las condiciones alimenticias de un país se traduce por un mejor desarrollo físico de los individuos; del mismo modo, un período de restricciones alimenticias ocasiona un retraso del desarrollo que puede hacerse permanente, si dichas restricciones se hacen crónicas.

Desde nuestro punto de vista y aun reconociendo el interés que encierra el problema de averiguar si la baja talla de nuestra población puede corregirse por medios dietéticos, queremos: limitarnos a estudiar en este trabajo los efectos producidos sobre el desarrollo infantil por las restricciones alimenticias padecidas en nuestro país durante los últimos años. En diversas publicaciones nos hemos ocupado de distintos aspectos de las alteraciones nutritivas producidas durante la guerra y en el presente trabajo nos ocuparemos de estudiar el desarrollo físico de dos grupos de niños pertenecientes a grupos de población, diferentemente afectados por las restricciones alimenticias.

Entendemos que el estudio de las alteraciones del desarrollo puede suministrar resultados interesantes en cuanto al modo de producción de las mismas y además puede, a nuestro juicio, arrojar luz en cuanto al problema más amplio de dilucidar la participación de la dieta inadecuada en la génesis de la baja talla de un importante sector de nuestra población. La importancia que el conocimiento de estas cuestiones encierra desde el punto de vista de la Higiene Social, no necesita ser discutida en este lugar.

MATERIAL Y MÉTODOS DE ESTUDIO. — Los datos contenidos en el presente trabajo, proceden de los niños de las Escuelas públicas de un suburbio madrileño que constituyen el grupo objeto de la encuesta escolar que hemos descrito en la comunicación precedente. En dicha comunicación se encuentran todos los datos referentes a las características generales de este grupo de niños, las condiciones alimenticias a que están sometidos y los datos obtenidos por el examen médico de los mismos.

Como término de comparación presentamos también los datos correspondiente al desarrollo físico de otro grupo de niños que asisten a un colegio particular en un barrio habitado por clase acomodada.

En todos los niños se practicaron las medidas habituales (talla de pie y sentado, envergadura, perímetro torácico, diámetro biiliaco, etc.) realizando tanto éstas, como la determinación del peso, con el sujeto desnudo. En todos los niños se determinó exactamente la fecha del nacimiento, para poder fijar con toda precisión la edad de cada sujeto.

Los niños fueron agrupados por edades estudiando las variaciones de peso y talla en función de la edad y comparando los resultados con los obtenidos por otros autores. Como término de comparación para la variación de la talla y el peso en función de la edad, se emplearon las tablas americanas de BALDWIN y WOOD y las austríacas de PIRQUET. Para enjuiciar la relación peso-talla, se determinó el peso teórico correspondiente a la talla y diámetro bi-

iliaco del sujeto, según las tablas de PRYOR. Aunque los resultados de estas comparaciones son bastante elocuentes para nuestro objeto, hemos realizado también, un estudio del desarrollo físico de los dos grupos de niños, empleando las normas ideadas por WETZEL, que en nuestra experiencia han dado un resultado muy satisfactorio.

El método de WETZEL permite calcular la edad teórica que corresponde al estado de desarrollo físico de un niño y descansa en la construcción de una gráfica sobre un sistema especial de coordenadas, que relacionan el peso y la talla de los niños normales. Dicho sistema de coordenadas lleva la talla en abscisas y el peso en ordenadas, y la característica del mismo es, que la división de los ejes no es proporcional, sino que las distancias entre las divisiones van disminuyendo con un cierto ritmo, según se alejan del origen. De este modo, la línea descrita por los puntos que representan las variaciones de talla y peso para un niño normal en los distintos momentos de su desarrollo, están situados sobre una línea recta. Esta marcha "lineal" del crecimiento es uno de los más importantes resultados obtenidos con el método de WETZEL y nos permite obtener sencillamente, una idea de la forma en que se verifica el desarrollo de un sujeto dado. Si el desarrollo se realiza más intensamente en longitud, la línea de crecimiento no sigue la normal, sino que se acerca más al eje de las abscisas; a la inversa en los niños, donde el aumento de peso predomina sobre el desarrollo longitudinal, la línea de crecimiento se aproxima al eje de las ordenadas, tendiendo a hacerse más vertical. Cuando el niño conserva el mismo tipo constitucional durante su desarrollo, la línea de crecimiento es paralela a la normal, situándose por encima o por debajo de ella, según se trate de niños gruesos y bajos o delgados y altos. En la gráfica de WETZEL (véase la figura 1) se escoge toda una zona de crecimiento que se divide en una serie de franjas o "canales" que indican las diversas vías de crecimiento normal. El canal central designado con M contiene las líneas de crecimiento normal típico, los canales situados por encima se designan con las letras A₁, A₂ y A₃ y en ellos caen las líneas de desarrollo de los niños en los que el crecimiento del peso es progresivamente mayor. Del mismo modo los canales inferiores (B₁, B₂ y B₃) corresponden al desarrollo de los niños progresivamente más longilíneos. Así como la línea de crecimiento nos dice por sí sola si éste ha sido normal, o si durante el desarrollo ha habido un cambio en la estructura corporal del niño; la colocación de ésta dentro de los canales de crecimiento nos indica el tipo constitucional del mismo.

Finalmente en la misma cuadrícula es posible obtener una idea del grado de desarrollo alcanzado por el niño en un momento dado; ello se consigue mediante una serie de divisiones transversales, graduadas en unidades arbitrarias y designadas con el nombre de "cifras de desarrollo". La cifra que coincide con el punto que corresponde a la talla y el peso del niño, en un momento dado de su vida, expresa el grado de desarrollo alcanzado en ese momento. La cifra de desarrollo no sólo permite una expresión objetiva, en unidades arbitrarias, del grado de desarrollo físico alcanzado por el niño en cada mo-

mento, sino que sirve también para averiguar después la edad teórica de desarrollo, que interesa a nuestro estudio. En efecto, cuando se llevan sobre un sistema normal de coordenadas cartesianas, las cifras de desarrollo como ordenadas y la edad como abscisa y se inscriben los puntos que señalan la intersección de las edades y cifras de desarrollo, correspondientes a una serie de niños normales, se tiene una curva que es designada por WETZEL con el nombre de "auxodroma normal". Esta curva representa la relación que existe en el desarrollo del niño

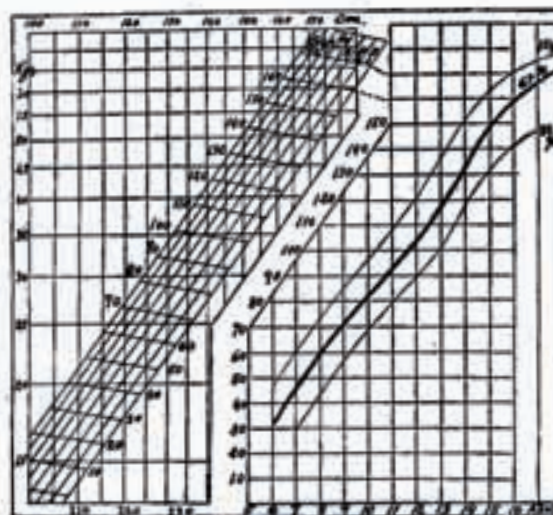


Fig. 1.— Representación simplificada de la cuadrícula de WETZEL.

normal, entre la edad y las cifras de crecimiento y nos permite, por tanto, averiguar la edad que corresponde teóricamente a un niño, cuya cifra de desarrollo se haya determinado previamente a partir de sus datos antropométricos. La "auxodroma normal" trazada por WETZEL con un material de 4.046 niños comprende el 67 por 100 de los niños normales. En el lado derecho de la gráfica reproducimos esta curva para los niños de sexo masculino, así como otras dos auxodromas; la de la derecha comprende hasta el 82 por 100 de los niños, incluyendo por tanto un grupo más retrasado, mientras que la de la izquierda comprende solamente al 15 por 100 más desarrollado. La curva del 67 por 100 es la que debe tomarse como normal y la que en nuestra experiencia se adapta al desarrollo de los niños españoles. En la curva hemos hecho caso omiso de las auxodromas de niñas, que no interesan a nuestro trabajo y de la relación entre cifras de desarrollo y metabolismo basal, que ha sido estudiada por WETZEL; y que si bien, es del mayor interés teórico, no interesa tampoco de momento a nuestra finalidad. Una descripción de la cuadrícula de WETZEL se encuentra en el artículo original del autor y la discusión de su aplicabilidad, sobre todo a la predicción del metabolismo basal de los niños, ha sido hecha recientemente por el profesor A. KROGH, en un interesante trabajo.

Después de la descripción del método de WETZEL es fácil comprender que todo el problema está en averiguar la cifra y canal de desarrollo de cada

uno de los niños, calculando después con ayuda de la primera, la edad teórica que corresponde al desarrollo somático actual del niño. La comparación entre esta cifra y la edad real del niño nos permite obtener una idea del retraso de desarrollo, experimentado por el grupo sometido a las condiciones alimenticias inadecuadas.

RESULTADOS.— En la tabla 1, se representan los valores medios de edad y medidas antropométricas, para los diversos grupos de niños distribuidos por edades de año en año, correspondientes a los

Tabla núm. 1. — DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE 210 NIÑOS EN EDAD ESCOLAR, DE UN SUBURBIO MADRILEÑO (P. V.)

Edad, años	Núm. de niños	Peso en kilogramos	Talla cms.	Envergadura cms.	Perim. torácico cms.	Anchura pelvis cms.
5,46	5	15,74	101,5	99,8	54,4	18,9
6,55	10	17,41	107,8	106,3	55,4	20,5
7,54	23	17,64	110,3	110,0	55,3	20,8
8,43	24	18,46	113,9	112,7	56,4	21,0
9,45	35	20,52	118,6	118,5	58,8	21,9
10,40	34	21,02	119,8	119,5	58,3	22,5
11,46	34	23,17	126,2	126,0	60,2	23,2
12,35	36	25,72	129,6	129,0	62,2	23,7
13,28	9	25,12	129,8	130,5	61,8	23,6

niños suburbanos (P. V.). De la misma manera se presentan en la tabla 2, los valores correspondientes a los niños de colegio urbano. (C. E.). Una ojeada a estas tablas muestra rápidamente que los niños del grupo P. V. son más bajos y pesan menos, a igualdad de edad que los del otro grupo, con la única excepción del diámetro biliaco que es muy aproximadamente el mismo.

Tabla núm. 2. — DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE 67 NIÑOS EN EDAD ESCOLAR, QUE ACUDEN A UN COLEGIO PARTICULAR (C. E.) EN UN BARRIO URBANO DE MADRID.

Edad, años	Núm. de niños	Peso en kilogramos	Talla cms.	Envergadura cms.	Perim. torácico cms.	Anchura pelvis cms.
4,50	9	17,21	103,0	102,0	53,3	19,3
5,58	6	18,25	107,6	108,3	54,5	19,3
6,50	7	21,61	116,3	116,0	57,5	20,6
7,50	6	22,36	119,7	118,1	57,6	21,0
8,41	5	24,09	126,3	125,6	58,4	21,9
9,41	3	28,83	134,3	134,0	61,0	24,1
10,50	2	31,50	136,0	140,2	65,0	21,2
11,67	4	35,13	140,8	143,6	69,3	22,6
12,41	4	38,53	150,2	153,2	71,2	24,0
13,30	7	38,13	147,1	150,0	67,9	24,2
14,50	6	50,19	162,6	165,3	75,5	26,5
15,33	5	46,92	158,4	163,0	73,8	26,0
16,40	3	50,54	161,4	163,5	77,3	26,1

Para estudiar más de cerca la variación de las distintas medidas con la edad, hemos considerado cada uno de los grupos como una entidad y hemos estudiado estadísticamente la correlación entre edad y caracteres físicos. Véase a continuación el resultado de este estudio.

TALLA Y EDAD.— Considerado como un conjunto el grupo P. V. (suburbano) está compuesto por 210 niños, cuya edad por término medio es de 10,1 años con una desviación *standard* de $\pm 2,01$ años. La talla media de este grupo es de 119,9 centímetros y su desviación *standard* $\pm 9,28$ cm. La correlación edad-talla es positiva y el valor de *r* es 0,726. El coeficiente de regresión es de 3,36 años y la ecuación de regresión es $y = 3,36x + 85,3$. El incremento medio anual de talla en estos niños entre los 5 y los 14 años ha sido por tanto de 3,36 cm. por año.

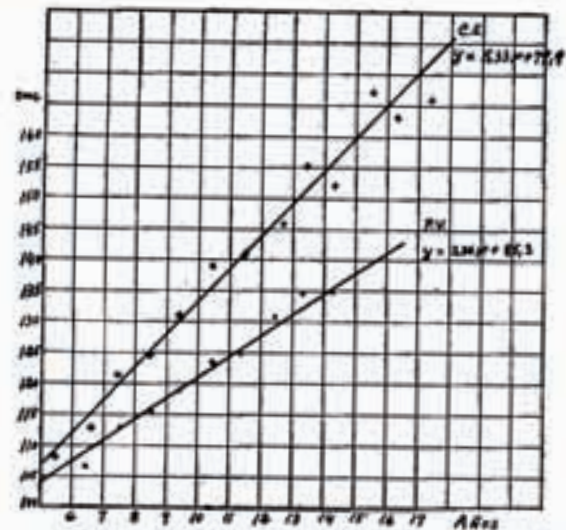


Fig. 2. — Comparación de las velocidades de crecimiento de los dos grupos de niños españoles P. V. y C. E. Las líneas han sido trazadas con las ecuaciones de regresión. Los puntos significan valores medios para los grupos de año en año.

El otro grupo de niños (C. E.) comprende 64 sujetos entre 5 y 16 años. Los valores medios de edad y talla fueron 9,55 años y 130,9 cm. respectivamente y las desviaciones *standard* correspondientes $\pm 3,8$ años y $\pm 20,9$ cm. La correlación entre edad y talla es también positiva y más estrecha que el grupo anterior, alcanzando el valor de *r* a 0,97. El coeficiente de regresión es de 5,33 y la ecuación de regresión $y = 5,33x + 79,9$. El aumento de talla medio anual en este grupo ha sido pues de 5,33 cm, contra 3,36 en el grupo anterior. Es decir, que los niños del colegio urbano crecen casi 2 cm. más por año, que los niños del suburbio. Una comparación gráfica del crecimiento de ambos grupos de niños puede verse en la figura 2, en la que las líneas están trazadas con las ecuaciones de regresión antes expresadas, representando también los puntos correspondientes a los valores medios de los grupos de edades. La comparación de ambas curvas dice bien claramente la diferente velocidad de crecimiento existente en ambos grupos de niños. La diferencia entre ambos grupos, aun resalta más, si se compara el crecimiento de nuestros sujetos con el de los niños que han servido de base a las tablas de crecimiento elaboradas en otros países, sobre un número considerable de sujeto. En la figura 3, representamos las curvas de crecimiento de nuestros dos grupos y las co-

respondientes a los datos de las tablas de BALDWIN y WOOD sobre niños norteamericanos y los de PIROQUET sobre niños austriacos. Una ojeada a esta figura muestra con toda elocuencia, que mientras los niños del colegio urbano crecen con un ritmo intermedio entre los dos ejemplos extranjeros representados, los del grupo suburbano crecen mucho más lentamente. Entre este grupo y el urbano hay la misma diferencia que se observa cuando se compara aquél con los datos normales de crecimiento de los niños austriacos o americanos. Los niños del grupo C. E., por el

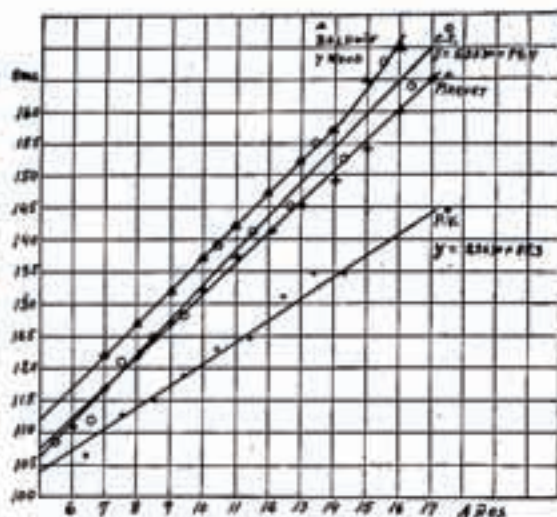


Fig. 3. — Comparación de las velocidades de crecimiento de los dos grupos de niños españoles P. V. y C. E. con las de dos grupos de niños extranjeros.

contrario, crecen de manera comparable a los dos patrones extranjeros y de hecho lo hacen con velocidad intermedia entre los dos ejemplos escogidos.

PESO Y EDAD. — Estudiando de la misma manera que para la variación de talla en función de la edad, encontramos aquí los resultados siguientes: El peso medio del grupo P. V. fué de 21.27 kilogramos con una desviación *standard* de ± 4.18 kilogramos. Para el grupo C. E. los valores fueron 30.80 kilogramo; y ± 12.30 kilogramos respectivamente.

En el grupo P. V. la correlación peso-edad fué de $+0.66$ y el coeficiente de regresión de 1.37 , siendo la ecuación de regresión $y = 1.37x + 7.44$. El incremento anual de peso es por tanto de 1.37 kilogramos, por término medio.

En el grupo C. E. la correlación es de $+0.97$ y el coeficiente de regresión de 3.08 siendo la ecuación de regresión $y = 3.08x + 0.00$, lo que significa, que este grupo ha ganado a razón de 3.08 kilogramos por año contra los 1.37 que ganó el otro.

La representación gráfica de la variación de peso en función de la edad en ambos grupos se encuentra en la figura 4, habiendo realizado el trazado de la misma forma que en las figuras anteriores. En la figura 5 se compara el desarrollo del peso de los dos grupos de niños españoles, con el de las tablas austriacas y americanas.

Igual que antes, se observa que el grupo C. E.

gana de peso de manera comparable a los niños normales extranjeros, mientras lo: del grupo P. V. quedan muy por debajo.

Para el conocimiento del desarrollo físico de los niños interesa saber ahora, si el menor peso de los niños del grupo P. V. es achacable sólo a su me-

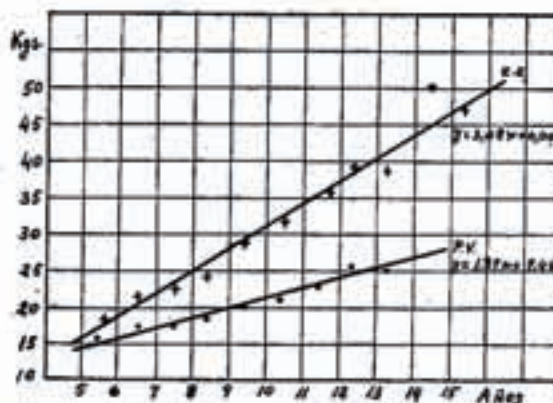


Fig. 4. — Variación de peso en función de la edad en los dos grupos de niños españoles P. V. y C. E. Las líneas se han trazado de acuerdo con las ecuaciones de regresión. Los puntos son valores medios para las edades, de año en año, dentro de cada grupo.

nor estatura o si es aún inferior al que les corresponde, habida cuenta de su talla más exigua. Son múltiples los procedimientos y los índices destinados a poner de relieve la relación entre talla y peso. Ninguno es, a nuestro juicio, del todo satisfactorio, por

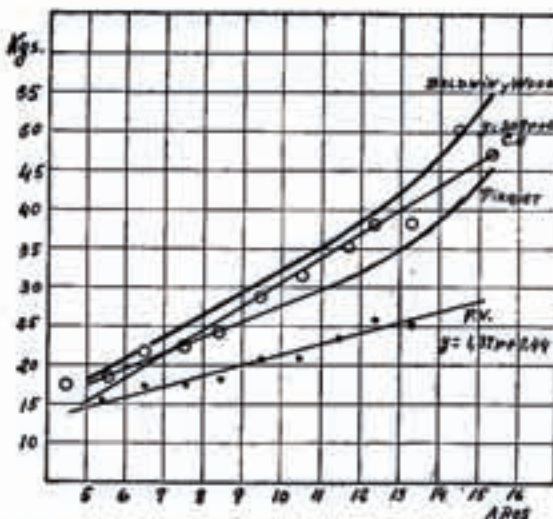


Fig. 5. — Comparación de las variaciones de peso, en función de la edad, entre los grupos de niños españoles P. V. y C. E. y los niños norteamericanos y austriacos.

lo que hemos preferido desistir de usarlos y tratar de buscar información por otro camino. Para ello, partiendo de la observación de la constancia relativa del diámetro biiliaco, única medida de nuestros sujetos, comparable con las de los niños normales, hemos calculado con ayuda de las tablas de PRYOR, el peso que corresponde a cada niño, dada su talla y su diámetro biiliaco. Los resultados medios obteni-

Tabla núm. 3.—PESO REAL Y PESO TEÓRICO, SEGÚN PRYOR, DE LOS NIÑOS DEL GRUPO P. V.

Edad (media)	Núm. de niños	Peso real Kgs.	Peso según Pryor Kgs.	Diferencia en Kgs.
5,5	5	15,7	16,8	- 1,1
6,5	10	17,1	17,6	- 0,5
7,5	23	17,6	19,4	- 1,8
8,4	24	18,5	21,0	- 2,5
9,4	35	20,5	23,0	- 2,5
10,4	34	21,0	25,4	- 4,4
11,4	34	23,2	28,0	- 4,8
12,3	36	25,7	30,8	- 5,1
13,3	9	25,1	33,0	- 7,9

dos, después de agrupar los valores por edades, se representan en la tabla 3, en la que puede verse claramente cómo los niños pesan menos de lo que les corresponde, teniendo en cuenta su estructura corpora-

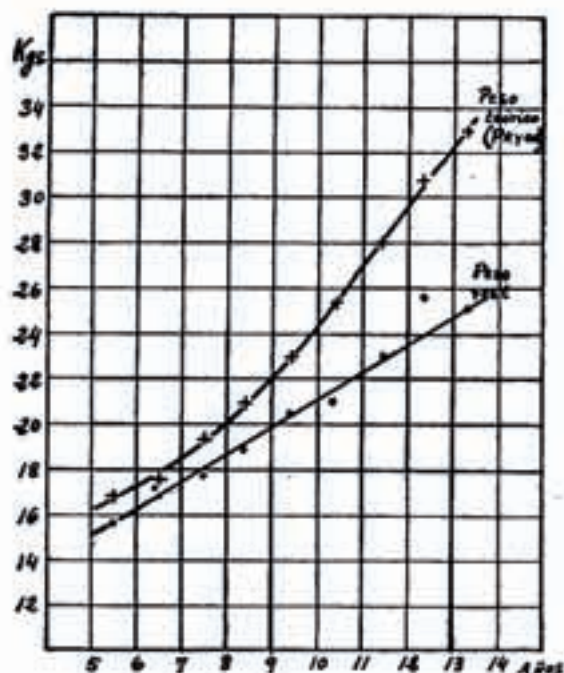


Fig. 6.—Comparación entre la variación de peso en función de la edad en el grupo de niños P. V., con la del peso teórico calculado a partir de la talla y el diámetro bi-ilíaco, según las tablas de PRYOR.

ral. En la figura 6 se puede ver una representación gráfica del hecho. El bajo peso de los niños es, pues, más acentuado de lo que corresponde a su baja talla y, por tanto, la detención del desarrollo de los tejidos blandos debe ser aun más marcada de lo que se deduce de la simple medida del crecimiento longitudinal.

Referida al conjunto del grupo, la pérdida de peso de los niños en relación con los normales de su misma talla y diámetro bi-ilíaco es de un 17 por ciento del peso medio real. Los niños del grupo C. E., en cambio, se acercan mucho en su peso al teórico

calculado según PRYOR, de tal modo, que el peso medio real del grupo (hasta 14 años), sólo es inferior en un 5,9 por 100 al valor medio, según PRYOR. Es de advertir que, tanto en un caso como en otro, estos valores medios se han calculado a partir de los valores individuales de todos y cada uno de los niños.

DESARROLLO FÍSICO SEGÚN WETZEL.—Empleando las curvas de WETZEL, cuyos fundamentos se han descrito anteriormente, hemos determinado la edad que corresponde al grado de desarrollo de cada uno de los niños de los dos grupos estudiados. De este modo es posible expresar el estado del desarrollo físico en términos de tiempo: es decir, averiguar en cada caso, la edad que corresponde al desarrollo físico real del niño y compararla con la edad cronológica del mismo, para comprobar entonces si el niño tiene o no el desarrollo que corresponde a su edad cronológica.

Los resultados obtenidos con 205 niños del grupo P. V. se presentan en la tabla 4, en la que se han calculado los valores medios de las edades real y teórica, para los diversos grupos de niños de año

Tabla núm. 4.—EDAD DE DESARROLLO, SEGÚN WETZEL, DE LOS NIÑOS DEL GRUPO P. V. COMPARADA CON LA EDAD REAL DE LOS MISMO. VALORES MEDIOS PARA CADA GRUPO DE EDAD

Grupo	Edad real años	Núm. de niños	Edad según Wetzels años	Diferencia años	% de edad real
1	6,55	10	5,7	- 0,85	- 13
2	7,54	23	5,8	- 1,74	- 23
3	8,43	24	6,1	- 2,33	- 27
4	9,45	35	6,8	- 2,65	- 28
5	10,40	34	8,7	- 3,40	- 32
6	11,46	34	7,8	- 3,66	- 32
7	12,35	36	8,8	- 3,55	- 29
8	13,28	9	8,7	- 4,58	- 34

en año; en dicha tabla puede verse como, sin excepción, todos los grupos muestran una edad teórica de desarrollo según WETZEL, francamente inferior a su edad real, lo que quiere decir que el desarrollo físico de todos estos niños es inferior al que corresponde a su edad cronológica. Considerado el grupo en conjunto, encontramos que la media de edades verdaderas de los 205 niños es de 10,14 años, mientras que la media de las edades calculadas según WETZEL, es de 7,20 años, es decir, que existe un retraso de 2,94 años, o sea — 29 por 100 de la media del grupo. Como veremos en un próximo trabajo, este retraso es mayor que el que corresponde al del desarrollo esquelético. El retraso porcentual parece aumentar en los grupos de 6 a 10 años, quedando después constante.

Los resultados obtenidos con el grupo C. E. se presentan en la tabla 5, en la que pronto se advierte que la edad teórica de estos niños coincide muy exactamente con la edad real. Las diferencias entre las medias de los grupos son muy pequeñas y sólo en un caso alcanzan a un año. Considerado el conjunto

Tabla núm. 5. — EDAD DE DESARROLLO, SEGÚN WETZEL, DE LOS NIÑOS DEL GRUPO C. E. COMPARADA CON LA EDAD REAL DE LOS MISMOS. VALORES MEDIOS PARA CADA GRUPO DE EDAD

Grupo	Edad real años	Núm. de niños	Edad según Wetzel años	Diferencia años	% de edad real
1	6,50	7	7,0	+ 0,50	+ 7
2	7,50	6	7,5	0,00	0
3	8,41	5	8,0	- 0,41	- 5
4	9,41	3	9,7	+ 0,29	+ 3
5	10,50	2	10,7	+ 0,20	+ 2
6	11,67	4	11,6	- 0,07	- 0,6
7	12,41	4	12,4	- 0,01	- 0,08
8	13,30	7	12,80	- 1,00	- 7
9	14,50	6	14,40	- 0,10	- 0,7

del grupo, encontramos que la media de edades reales del mismo es de 10,4 años, mientras que la media de las edades teóricas calculadas según WETZEL es de 10,3 años. La diferencia es, pues, tan sólo de 0,1 años, es decir, de - 0,9 por 100 de la media de edades cronológicas de los 44 niños estudiados. El hecho de que las normas de WETZEL den valores tan coincidentes con la realidad en este grupo, debe interpretarse como un sólido argumento en favor de la aplicabilidad del método de WETZEL, al estudio de los datos procedentes de niños españoles.

La aplicación del método de WETZEL no sólo permite evaluar la edad teórica que corresponde al desarrollo somático de un niño, sino que permite también obtener una idea de la estructura corporal o tipo constitucional del niño en cuestión. Estudiando la distribución de los niños entre los canales de crecimiento de la cuadrícula de WETZEL, encontra-

Tabla núm. 6. — DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS ESPAÑOLES EN LOS CANALES DE CRECIMIENTO DE WETZEL, COMPARADA CON DATOS PROCEDENTES DE NIÑOS AMERICANOS (WETZEL) Y DANESSES (KROGH)

Grupo	Españoles		Americanos WETZEL	Daneses KROGH
	P. V.	D. E.		
Núm.	205	44	4.041	119
A ₂	1,0	4,6	4,0	1,0
A ₃	2,9	9,2	10,0	3,0
A ₄	8,8	11,3	16,0	7,0
M ₁	18,0 { 52,8	25,0 { 70,4	29,0 { 72,0	12,0 { 54,0
B ₁	26,0	34,1	27,0	35,0
B ₂	30,0	13,6	11,0	29,0
B ₃	13,3	2,2	3,0	13,0

Las cifras figuran a los siglos de los canales de crecimiento significan tantos por ciento del total del grupo, que se hallan en el canal correspondiente.

mos los siguientes resultados que reproducimos en la tabla 6. En el grupo P. V., los niños tienden a agruparse en los niveles bajos (B₁ y B₂, sobre todo), demostrando que el aumento de peso va retrasado con relación al aumento de talla. Considerados en

conjunto estos niños, tienden a ser asténicos, y si se trata la línea de crecimiento del grupo entero se ve que ésta se desvía conforme avanza el desarrollo hacia los canales inferiores, en vez de mantenerse dentro de un mismo canal, como es la característica del crecimiento normal según WETZEL. La distribución de los niños de nuestro grupo P. V. es muy parecida a la que se encuentra en los niños daneses estudiados por KROGH, aun cuando en este caso no parece que se tratase de niños tan deficientemente nutridos como los que son objeto de este estudio. Como contraste, los niños del grupo C. E. se distribuyen de manera muy parecida a como lo hacen los niños normales americanos estudiados por WETZEL. El 70,4 por 100 de estos niños cae en los tres canales centrales, lo que se aproxima mucho a la cifra de 72 por 100 encontrada por el autor americano. La diferencia en el modo de desarrollarse los dos grupos de niños españoles se pone, pues, una vez más de manifiesto.

COMENTARIOS. — El material que acabamos de exponer no es todo lo amplio que hubiera sido de desear; pero creemos que los datos recogidos son bastante demostrativos y pueden admitirse como una representación del estado de dos amplios grupos de la población de Madrid.

Es sabido que el crecimiento en longitud y la variación de peso no aumentan linealmente; sin embargo, es justamente en la época de la vida que corresponde a la edad de los niños estudiados por nosotros donde el desarrollo se verifica más linealmente. Por esta razón estimamos admisible el hacer la comparación de las velocidades de desarrollo (tanto en longitud como en peso), reduciéndolas a una función lineal del tiempo. Creemos que el cálculo de las ecuaciones de regresión, tal como nosotros lo hemos realizado, sirve mejor a los fines de nuestro estudio que la simple comparación cualitativa de las curvas de crecimiento. Entendemos, por consiguiente, que las comparaciones realizadas son válidas si se tiene en cuenta que sólo son aplicables entre los límites de edad para los que han sido calculadas y que con ellas sólo pretendemos expresar cuantitativamente la velocidad de crecimiento lineal y aumento de peso, en función de la edad, para ambos grupos de sujetos.

La naturaleza del material recogido nos obliga, por otra parte, a tratar los datos en conjunto; y nuestras curvas de crecimiento expresan, por tanto, el de todo el grupo en conjunto y no el de un caso aislado, puesto que sólo poseemos medidas en un momento de cada individuo. Naturalmente, hubiera sido de más valor el poseer las curvas de crecimiento de todos y cada uno de los niños; pero esta posibilidad está excluida dado el carácter de nuestro estudio, y creemos, por otra parte, que el estudio del grupo en conjunto es bastante representativo para nuestros fines.

La aplicación de la cuadrícula de WETZEL se encuentra, a nuestro juicio, perfectamente justificada, dados los resultados obtenidos con el grupo de niños C. E. A pesar del número escaso de individuos, la exactitud con que sus datos vienen a coincidir con los normales de WETZEL nos inducen a

creer que la auxodroma 67 por 100 de éste, es aplicable al niño español normal, y por tanto, que las divergencias observadas con el otro grupo son realmente debidas a la existencia en el mismo de una alteración en el desarrollo físico.

Admitidas las limitaciones que acabamos de exponer, es evidente que el grupo de niños P. V. muestra un desarrollo físico más pobre que el grupo C. E. Los niños del primer grupo son, en efecto, sensiblemente más bajos de talla y pesan menos que los del otro grupo, a la misma edad. Cuando se trata de averiguar si el retraso del desarrollo se traduce solamente en un retraso del crecimiento, encontramos que la diferencia de peso es mayor de lo que corresponde a la diferencia de talla. De otra manera, los niños del grupo P. V., no sólo crecen menos que los del grupo C. E., sino que su peso es aun inferior al que teóricamente corresponde a su menor talla. Este hecho tiene evidente interés por cuanto nos lleva a admitir que el retraso de estos niños se manifiesta más aún en la falta de desarrollo de sus tejidos blandos, que en el de su esqueleto, con ser éste muy importante, como veremos con más detenimiento en la próxima comunicación. Igual resultado fué obtenido con un material análogo, en la encuesta realizada bajo los auspicios de la Fundación Rockefeller (ROBINSON, JANNEY y GRANDE).

Habitualmente y de una manera muy aproximada, suele admitirse que el retraso en el crecimiento responde más a la falta de los elementos "cualitativos" de la dieta, mientras que el retraso en el peso se debe más bien a la falta de valor calórico suficiente, o dicho sea de otra manera, a la deficiencia "cuantitativa" de la misma. Aunque este punto de vista no se pueda aceptar de manera absoluta, no cabe duda que representa una aproximación a lo que debe ocurrir en realidad. Es evidente que la carencia dietética de los elementos indispensables (aminoácidos, minerales, vitaminas) acarrea rápidamente una detención del crecimiento. El defecto del crecimiento longitudinal, con ser evidente en los niños del grupo P. V., es inferior al defecto en el desarrollo ponderal, como acabamos de decir. La dieta, pues, debe ser suficiente para mantener un cierto grado de crecimiento; pero insuficiente para permitir un crecimiento óptimo y el desarrollo de tejidos blandos, sobre todo de tejidos de reserva.

Si volvemos a los datos que poseemos sobre la alimentación a que se hallan sometido los niños del grupo P. V., encontramos que las principales deficiencias se marcan en las proteínas, el calcio y algunas vitaminas. La dieta es también muy pobre en grasas y casi carente en absoluto de grasas animales, siendo su valor calórico inferior al mínimo necesario. Los niños del grupo C. E. no sólo consumen proteínas animales y reciben más calcio, por el consumo de leche que casi no existe en el otro grupo, sino que consumen en conjunto mayor cantidad de alimento. Podemos admitir, por tanto, que los niños del grupo P. V. aun con su dieta inadecuada, presentarían un desarrollo físico más satisfactorio si esta dieta fuera consumida más abundantemente. El problema alimenticio de estos niños no es, por tanto, sólo un problema de calidad, sino ante todo de cantidad.

En el aspecto cualitativo de la dieta, es casi seguro

que el factor más deficiente fué el calcio, como ya hemos expresado en diversas publicaciones, y a su carencia se debe, sin duda en su mayor parte, el déficit en el desarrollo esquelético, estrechamente ligado al retraso en el crecimiento longitudinal. Probablemente la falta de leche, que ya hemos señalado, es una de las principales causas de la situación nutritiva de este grupo de población. Es casi innecesario insistir de nuevo en que las diferencias somáticas observadas entre los dos grupos de niños se deben casi exclusivamente a las diferencias de alimentación.

Cada vez conocemos mejor la escasa influencia del *habitat*, único factor que aquí podría esgrimirse como posible causa de diferencia. Otra cuestión más difícil es la de dilucidar hasta qué punto estas diferencias somáticas pueden estar condicionadas por factores hereditarios; pero ello nos llevaría, a su vez, a discutir la extensión en el tiempo, de la alimentación inadecuada en este grupo de población. Es seguro que entre los individuos del grupo humano a que pertenecen nuestros niños P. V. ha existido desde generaciones anteriores un estado de alimentación inadecuada. No es nuestro objeto entrar en la discusión de este problema, cuya importancia no puede pasar, sin embargo, desapercibida, sino el tratar de averiguar cuáles son las consecuencias de las restricciones alimenticias acaecidas en los últimos años. Es evidente que el grupo P. V. se encuentra desde fines de 1936 hasta el momento en que hemos realizado nuestro estudio (comienzos de 1942), sometido a condiciones alimenticias mucho más desfavorables que en los años anteriores a 1936. Es posible que las diferencias de desarrollo físico entre estos dos grupos hayan existido antes; pero es evidente que en la actualidad esta diferencia ha tenido que hacerse mucho más marcada, pues no hay duda que las restricciones alimenticias han afectado más intensamente a las zonas de población a que pertenecen el grupo P. V. por razones fáciles de comprender.

La alteración del desarrollo que hemos observado debe atribuirse, pues, de manera preponderante, a las condiciones alimenticias existentes durante el período de crecimiento de los niños, puesto que diversas observaciones, entre ellas las realizadas por uno de nosotros en Madrid (F. G. C.) durante la guerra, demuestran que el peso de los niños recién nacidos no sufre sensiblemente por la hipocalimentación de las madres. Es la alimentación inadecuada durante los años de desarrollo la que induce el retraso de éste, existente en los niños objeto de nuestro estudio. Es lógico admitir que el retraso en el desarrollo ha de ser más marcado cuanto más precozmente comience a actuar aquella sobre el individuo. En este sentido es probable que los niños de nuestro grupo P. V., que ahora tienen seis años, alcancen a los catorce un desarrollo aún inferior al que muestran los de catorce años en la actualidad, puesto que en éstos la restricción alimenticia "aguda" empezó a afectarles cuando tenían ya ocho años, mientras en los otros actúa desde el primer momento. Así pues, es posible que las curvas de crecimiento que hemos construido con los datos de todo el grupo infantil, den una idea optimista de lo que ha de ser el futuro de las generaciones más jóvenes de este conjunto de niños.

Una de las consecuencias más interesantes que se

deduce de nuestros datos, es la observación de que los niños españoles sometidos a condiciones alimenticias adecuadas muestran un desarrollo absolutamente comparable al de los niños norteamericanos y centroeuropeos. Muy frecuentemente, al observar diferencias de desarrollo físico entre sujetos españoles y de otros países, se tiende a atribuir a diferencias "raciales" lo que en su origen no debe ser fundamentalmente más que una diferencia de alimentación. Los niños españoles bien alimentados se parecen en su desarrollo mucho más a los niños extranjeros, que a sus compatriotas afectados por una alimentación inadecuada. No hay motivo ninguno para no admitir que si los niños de nuestro grupo P. V. hubiesen tenido una alimentación análoga a la del grupo C. E. su desarrollo físico hubiera sido más próximo al de éstos.

Es muy posible que la baja talla del español medio no sea más que una manifestación de la existencia de condiciones alimenticias inadecuadas, que actúan sobre amplias zonas de nuestra población.

Por lo que al problema actual respecta, es de vital interés saber cuál ha de ser el efecto de las restricciones alimenticias de los últimos años sobre el futuro físico de nuestra población, o en otras palabras, averiguar si la marcada alteración del desarrollo que estos niños padecen se puede hacer reversible por medidas dietéticas. La experiencia existente en la actualidad hace pensar que este trastorno puede, en parte, ser compensado, si los sujetos son sometidos a una alimentación adecuada; pero ha de tenerse en cuenta que el efecto de esta "realimentación" es tanto menor cuanto más prolongado haya sido el período de mala alimentación y cuanto más se acerque el niño a la edad en que normalmente se termina su desarrollo. Los niños que hayan alcanzado la edad de 16-18 años en las circunstancias actuales, es difícil que puedan recobrar el déficit de talla. En otra comunicación de esta serie discutiremos este problema con más detenimiento a la luz de las experiencias de suplementación alimenticia que hemos realizado.

CONCLUSIONES. — El estudio comparativo de dos grupos de niños de edad escolar y distinto nivel económico demuestra que los pertenecientes a las clases económicamente débiles de un suburbio madrileño sufren un retraso en su desarrollo corporal, que se caracteriza por una menor talla y un menor peso para igualdad de edad. El retraso en el peso corporal es superior al de la talla, teniendo en cuenta el censo de aquél, que corresponde a la disminución de ésta.

Cuando se calcula según WETZEL, la edad que teóricamente corresponde al desarrollo corporal de estos niños, se observa un retraso de 2.94 años para una edad término medio de 10.14 años. El retraso global del desarrollo somático representa, por tanto, un 29 por 100 de la edad cronológica media.

Este retraso en el desarrollo debe atribuirse principalmente a causas dietéticas y no sólo a carencias específicas, sino sobre todo a insuficiencia cuantitativa de la dieta consumida.

Desde el punto de vista cualitativo, es probablemente la falta de leche en la dieta uno de los más importantes factores en la génesis de este trastorno del desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- BRADSHAW, F. G. y TALBOT, F. B. — Metabolism and growth from birth to puberty. Carnegie Institute, Washington, 1921.
BRIDGMAN, E. J. — Guiding principles for studies on the nutrition of populations. Sociedad de Naciones, Ginebra, 1928.
GRANDE COVIAN, F. — Rev. Clin. Esp., 1, 331, 1940.
GRANDE, F.; ROY, J.; JIMÉNEZ, F. y MONATA, A. — Rev. Clin. Esp. HELMSCHLAG, H. — Physiologie des Kindesalters. Tomo II. Berlin, 1933.
JIMÉNEZ DÍAZ, C. y VIVASCO, F. — Rev. Clin. Esp., 4, 263 y 310, 1942.
KROGH, A. — Nordisk Med., 12, 726, 1942.
MCCOLLUM, E. V.; ORENTE-KAMER, E. y DAY, H. G. — The newer knowledge of Nutrition. Nueva York, 1938.
MCGONIGLE, G. C. M. y KIRBY, J. — Poverty and Public Health. Londres, 1936.
NILES, C. — Periodical variations of growth, etc. Acta Med. Scand. sup. 21. Estocolmo, 1939.
ORR, J. B. — Food, Health and Income. Londres, 1937.
PRYOR, H. B. — Width-Weight Tables. Stanford University Press, 1940.
RABINOWITZ, W. D.; JANNEY, J. H. y GRANDE COVIAN, F. — Jour. of Pediatr., 26, 723, 1942.
RUBINMAN, H. C. — Chemistry of Food and Nutrition. Nueva York, 1939.
SOCIÉTÉ DE NUTRITION. — L'Alimentation dans ses rapports avec l'Hygiène, etc. Ginebra, 1937.
WETZEL, N. C. — Jour. amer. med. Assoc., 118, 1, 187, 1941.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vergleichende Untersuchung zweier, aus verschiedenen sozialen Schichten stammenden Schulkindergruppen zeigt, dass die zur ökonomisch schlechter gestellten Klasse gehörenden Kinder eines Vorortes von Madrid einen körperlichen Rückstand aufweisen, der bei Gleichalterigen in einen geringeren Gewicht und Grösse zur Ausdruck kommt. Der Gewichtsunterschied ist verhältnismässig grösser als der Grössenunterschied.

Wenn man das theoretisch der körperlichen Entwicklung entsprechende Alter nach WETZEL berechnet, so erhält man für das Durchschnittsalter von 10.14 Jahren einen Rückstand von 2.94 Jahren. Der Gesamtrückstand der somatischen Entwicklung beträgt somit 29 % des chronologisch mittleren Durchschnitts.

Der Entwicklungsrückstand ist vor allem auf Ernährungsursachen und zwar nicht allein auf spezifischen Mangelfaktoren sondern vor allem auf eine Insuffizienz der Nahrungsquantität zurückzuführen.

Vom qualitativen Standpunkt aus ist das Fehlen der Milch sicherlich einer der wichtigsten Faktoren, die für das Zustandekommen des angegebenen Entwicklungsrückstandes verantwortlich zu machen sind.

RÉSUMÉ

L'étude comparative de deux groupes d'enfants d'âge scolaire et de niveau économique différent démontre que ceux qui appartiennent à des classes de la banlieue madrileña, faible économiquement, souffrent un retard dans leur croissance qui se caractérise par une taille et un poids inférieurs pour des mêmes âges. Le retard du poids corporel est supérieur à celui de la taille, tenant compte de la descente du premier qui correspond à la diminution de celle-ci.

Lorsqu'on fait un calcul, d'après WETZEL (l'âge qui correspond théoriquement à la croissance corporelle de ces enfants), on observe un retard de 2.94 années pour un âge moyen, de 10.14 années.

Le retard global de la croissance somatique représente donc un 29 % du moyen de l'âge chronologique.

Ce retard dans la croissance doit être attribué surtout à des causes diététiques et non seulement à des carences spécifiques, mais surtout à une insuffisance quantitative de la diète prise.

Du point de vue qualitatif, le manque de lait dans la diète est probablement un des facteurs des plus importants dans la genèse de ce trouble de la croissance.