

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Editorial

Importancia de la bioinformática en la medicina actual. ¿Es realmente necesaria la bioinformática en la práctica clínica? 487

Trabajos Originales

Nutrición artificial

Estado nutricional y uso de recursos sanitarios tras la implementación de un programa de nutrición enteral por sonda PEG para pacientes neurológicos con hospitalización domiciliar 489

Incidence and risk factors for nasoenteral tube-related mechanical complications in a double cohort 499

Pediatría

Is the physical fitness of schoolchildren dependent on their physical activity levels and nutritional status? The experience from Serbia 506

Comparative analysis of anthropometric indicators for diagnosing obesity and predicting cardiometabolic risk in Mexican adolescents 513

Longitudinal study of the newborn small for gestational age. Growth recovery and conditioning factors 520

Utilidad de una estrategia nutricional sobre la dislipidemia en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica terminal 530

Nutrición anciano

Effect of sodium reduction based on the DASH diet on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes 537

Obesidad y síndrome metabólico

Diabetes might not be a risk factor for worse prognosis among hospitalized patients due to COVID-19 in a Mediterranean area 547

Estigma de peso, dieta mediterránea y obesidad 554

Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with systolic blood pressure in obese male schoolchildren 562

Potential molecular mechanism of the Xiexin capsule in the intervention of dyslipidemia based on bioinformatics and molecular docking 569

Valoración nutricional

Desarrollo de ecuaciones antropométricas para predecir el porcentaje de grasa corporal total en niños y adolescentes chilenos 580

The relationship between vitamin B12 levels and electrocardiographic ventricular repolarization markers 588

Epidemiología y dietética

Higher carbohydrate quality index is associated with better adequate micronutrient consumption in Brazilian women 594

Physical activity and its association with Mediterranean diet patterns among Spanish university students 603

Assessment of the importance of ostomy patients' understanding of dietary and lifestyle recommendations 610

Opiniones y experiencias de profesionales sanitarios en el manejo nutricional del paciente oncológico: estudio ONA 615

Otros

El consumo regular de un caldo funcional enriquecido con fosfofructooligosacáridos aumenta los niveles de las hormonas relacionadas con la saciedad en las personas sanas. Ensayo clínico aleatorizado y controlado 629

Binge eating disorder and stress level among patients attending nutrition counseling 638

Modulatory activity of a bovine hydrolyzed collagen-hydroxyapatite food complex on human primary osteoblasts after simulating its gastrointestinal digestion and absorption 644

Revisiones

Effects of ergo-nutritional strategies on recovery in combat sports disciplines 652

Alimentación funcional para corregir desórdenes gastrointestinales asociados a trastornos del espectro autista: una revisión sistemática 663

Artículo Especial

Guía ESPEN: nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal 678

Cartas al Director

Estado nutricional y niveles de ansiedad durante la pandemia de COVID-19 704

Vitamina D, calcio y esclerosis múltiple 705

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

© Copyright 2022. SENPE y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación bimensual con 6 números al año

Tarifa suscripción anual (España): profesional 240 € + IVA - Instituciones 275 € + IVA
Tarifa suscripción anual (Internacional): profesional 400 € + IVA - Instituciones 514 € + IVA

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE (Index Medicus), Scopus, Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBCS, IBCS, MEDES, SENIOR, Scielo, Latindex, DIALNET, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration, DOAJ y GFMER

La revista *Nutrición Hospitalaria* es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access*.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Suscripciones

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 19/05-R-CM.
ISSN (versión papel): 0212-1611. ISSN: (versión electrónica): 1699-5198
Depósito Legal: M-34.850-1982

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: nutricion@grupoaran.com
www.nutricionhospitalaria.org
www.grupoaran.com



www.nutricionhospitalaria.org

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Director

José Manuel Moreno Villares

Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid
jmorenov@unav.es

Subdirector

Gabriel Oliveira Fuster

UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga
gabrieloliveiracasa@gmail.com

Director Emérito

Jesús M. Culebras Fernández

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. Ac. Profesor Titular de Cirugía
doctorculebras@gmail.com

Coordinadores del Comité de Redacción

Alicia Calleja Fernández

Universitat Oberta de Catalunya (Barcelona)
calleja.alicia@gmail.com

Pedro Delgado Floody

Departamento de Educación Física, Deportes y Recreación
Universidad de La Frontera. Temuco, Chile
pedro.delgado@ufrontera.cl

Luis Miguel Luengo Pérez

H. U. Infanta Cristina (Badajoz)
luismiguelluengo@yahoo.es

Daniel de Luis Román

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

Miguel A. Martínez Olmos

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

M.ª Dolores Mesa García

Universidad de Granada (Granada)
mdmesa@ugr.es

Consuelo Pedrón Giner

Sección de Gastroenterología y Nutrición. H. I. U. Niño Jesús (Madrid)
consuelocarmen.pedron@salud.madrid.org

María Dolores Ruiz López

Catedrática de Nutrición y Bromatología Universidad de Granada (Granada)
mdruiz@ugr.es

Francisco J. Sánchez-Muniz

Departamento de Nutrición y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense (Madrid)
frasan@ucom.es

Alfonso Vidal Casariego

C. H. U. de A Coruña (A Coruña)
avoyco@hotmail.com

Carmina Wanden-Berghe

Hospital Gral. Univ. de Alicante ISABIAL-FISABIO (Alicante)
carminaw@telefonica.net

Comité de Redacción

Julia Álvarez Hernández (H. U. de Alcalá. Madrid)

M.ª Dolores Ballesteros Pomar (Complejo Asis. Univ. de León. León)

Teresa Bermejo Vicedo (H. Ramón y Cajal. Madrid)

Irene Bretón Lesmes (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Rosa Burgos Peláez (H. Vall d'Hebrón. Barcelona)

Miguel Ángel Cainzos Fernández (Univ. de Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela, A Coruña)

Ángel M. Caracuel García (Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga)

Miguel Ángel Carballo Caballero (H. Campo Grande. Valladolid)

José Antonio Casajús Mallén (Universidad de Zaragoza. Zaragoza)

Sebastián Celaya Pérez (H. C. U. Lozano Blesa. Zaragoza)

Ana I. Cos Blanco (H. U. La Paz. Madrid)

Cristina Cuerda Compés (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Ángeles Franco-López (H. U. del Vinalopó. Elche, Alicante)

Raimundo García García (H. San Agustín. Avilés, Asturias)

Pedro Pablo García Luna (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

V. García Mediavilla (IBIOMED, Universidad de León. León)

Pilar García Peris (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Carmen Gómez-Candela (H. U. La Paz. Madrid)

Javier González Gallego (Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León. León)

Marcela González-Gross (Univ. Politécnica de Madrid. Madrid)

Francisco Jorquera Plaza (Complejo Asist. Univ. de León. León)

Miguel León Sanz (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

Gonzalo Martín Peña (Hospital de La Princesa. Madrid)

María Cristina Martín Villares (H. Camino de Santiago. Ponferrada, León)

Isabel Martínez del Río (Centro Médico Nacional 20 de noviembre. ISSSTE. México)

José Luis Máuriz Gutiérrez (IBIOMED, Universidad de León. León)

Alberto Miján de la Torre (Hospital General Yagüe. Burgos)

Juan Carlos Montejo González (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

Paloma Muñoz-Calero Franco (H. U. de Móstoles. Madrid)

Juan José Ortiz de Urbina González (Complejo Asist. Univ. de León. León)

Carlos Ortiz Leyba (Hospital Virgen del Rocío. Sevilla)

Venancio Palacios Rubio (H. Miguel Servet. Zaragoza)

José Luis Pereira Cunill (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

Nuria Prim Vilaró (H. Vall D'Hebron. Barcelona)

Pilar Riobó Serván (Fundación Jiménez Díaz. Madrid)

José Antonio Rodríguez Montes (H. U. La Paz. Madrid)

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

Jesús Sánchez Nebra (Hospital Montecelo. Pontevedra)

Javier Sanz Valero (Universidad de Alicante. Alicante)

Ernesto Toscano Novella (Hospital Montecelo. Pontevedra)

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

Gregorio Varela Moreiras (Univ. CEU San Pablo. Madrid)

Cirotide Vázquez Martínez (H. Ramón y Cajal. Madrid)

Salvador Zamora Navarro (Universidad de Murcia. Murcia)

Consejo Editorial Iberoamericano

Coordinador

A. Gil Hernández

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 (Universidad 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. Falção (Revista Brasileira de Nutrición Clínica. Brasil)

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

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

A. Jiménez Cruz (Univ. Autónoma de Baja California. Tijuana, Baja California. México)

J. Klaassen (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)

L. A. Nin Álvarez (Universidad de Montevideo. Uruguay)

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)

Nutrición Hospitalaria



JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO

Presidencia

Julia Álvarez Hernández

Vicepresidencia

Luisa Bordejé Laguna

Secretaría

Miguel Ángel Martínez Olmos

Coordinador Comité Científico-Educacional

Pilar Matía Martín

Tesorera

María José Sendrós Madroño

Vocales

David Berlana Martín
Alicia Moreno Borreguero
Samara Palma Milla
Cristina Velasco Gimeno

COMITÉ CIENTÍFICO-EDUCACIONAL

Coordinadora

Pilar Matía Martín

Secretaría

Pilar Matía Martín

Vocales

Clara Vaquerizo Alonso
Hegoi Seguro Gurrutxaga
María Dolores Ruiz López
Juan Carlos Pérez Pons
Isabel Ferrero López
Emilia Cancer Minchot

Coordinador Grupos de Trabajo SENPE

Alfonso Vidal Casariego

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Sumario

Vol. 39 Mayo-Junio N.º 3

Editorial

- Importancia de la bioinformática en la medicina actual. ¿Es realmente necesaria la bioinformática en la práctica clínica?
A. M.^a Lago Sampedro, E. García Escobar 487

Trabajos Originales

Nutrición artificial

- Estado nutricional y uso de recursos sanitarios tras la implementación de un programa de nutrición enteral por sonda PEG para pacientes neurológicos con hospitalización domiciliaria
B. Blanco Ramos, B. López García, N. Gómez Bellvert 489
- Incidencia y factores de riesgo de complicaciones mecánicas relacionadas con la sonda nasointestinal en una doble cohorte
F. Anziliero, M. G. Beghetto 499

Pediatría

- ¿Depende la condición física de los escolares de sus niveles de actividad física y estado nutricional? La experiencia de Serbia
S. Malicevic, D. Mirkov, I. Milanovic, S. Radisavljevic-Janin, M. Batez, S. Mazic 506
- Análisis comparativo de indicadores antropométricos para el diagnóstico de obesidad y predicción del riesgo cardiometabólico en adolescentes mexicanos
M. Megchún Hernández, J. Espinosa Raya, E. García Parra, R. Gómez Pliego, M. Castellanos Pérez, A. Briones Aranda 513
- Estudio longitudinal del recién nacido pequeño para la edad gestacional. Crecimiento recuperador y factores condicionantes
A. Recio Linares, C. Bezanilla López, A. Barasoain Millán, M. Domínguez Uribe-Echevarría, C. García Rodríguez, M. Torrejón López, E. Pérez Fernández, G. Botija Arcos, Alfonso Barrio Merino 520
- Utilidad de una estrategia nutricional sobre la dislipidemia en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica terminal
M. Á. Villasis-Keever, J. N. Zurita-Cruz, A. S. Barradas-Vázquez, L. Barbosa-Cortés, C. C. Zepeda-Martínez, G. Alegría-Torres, M. González-Estévez, J. M. Domínguez-Salgado 530

Nutrición anciano

- Efecto de la reducción de sodio basada en la dieta DASH sobre la presión arterial en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2
L. Mu, P. Yu, H. Xu, T. Gong, D. Chen, J. Tang, Y. Zou, H. Rao, Y. Mei, L. Mu 537

o
r
a
r
n
s

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 39 Mayo-Junio N.º 3

sumario

Obesidad y síndrome metabólico

- La presencia de diabetes entre los pacientes ingresados por COVID-19 podría no ser un factor de peor pronóstico
J. Nicolau, P. Sanchís, K. Dotres, A. Romano, I. Rodríguez, L. Masmiquel 547
- Estigma de peso, dieta mediterránea y obesidad
F. Bastías González, D. Gómez Pérez, M. Ortiz Parada 554
- La 25-hidroxivitamina D sérica se correlaciona con la presión arterial sistólica en niños escolares con obesidad
S. Cortés Álvarez, Y. Flores Ruelas, L. Pérez Manzo, M. del Toro Equihua, I. Delgado Enciso, C. Sánchez Ramírez 562
- Posible mecanismo molecular de la cápsula Xiexin en la intervención de la dislipidemia basada en la bioinformática y el acoplamiento molecular
K. Yao, H. Cai, Y. Wang, S. Cheng, Q. Liu, D. Zhang, Q. Chen, X. Chen 569

Valoración nutricional

- Desarrollo de ecuaciones antropométricas para predecir el porcentaje de grasa corporal total en niños y adolescentes chilenos
C. Urra-Albornoz, M. Cossio-Bolaños, L. Urzua-Alul, A. Márques de Moraes, E. Lazari, W. Cossio Bolaños, L. F. Castelli-Correia, C. Duarte Rocha, R. Gómez-Campos 580
- La relación entre los niveles de vitamina B₁₂ y los marcadores electrocardiográficos de repolarización ventricular
E. Yılmaz, D. Kurt, A. Vural, E. Aydın, S. Çamcı, E. Aydın 588

Epidemiología y dietética

- El mayor índice de calidad de los carbohidratos se asocia a un mejor consumo adecuado de micronutrientes en mujeres brasileñas
L. T. Cacau, H. A. C. Sampaio, A. A. F. Carioca, I. N. Bezerra, L. G. P. Pinheiro, P. H. D. Vasques, D. C. Rocha, A. F. Meneses, A. L. R. F. Mendes 594
- Actividad física y su asociación con los patrones de dieta mediterránea en universitarios españoles
P. J. Tárraga López, A. Tárraga Marcos, J. M. Panisello, J. A. Herencia Carbayo, M. L. Tárraga Marcos, J. F. López-Gil 603
- Evaluación de la importancia de la comprensión de las recomendaciones dietéticas y de estilo de vida en los pacientes con ostomía
M. Moreno Santamaría, J. J. Arenas Villafranca, J. Abilés, V. Faus Felipe, P. Utrilla Navarro, B. Tortajada Goitia 610
- Opiniones y experiencias de profesionales sanitarios en el manejo nutricional del paciente oncológico: estudio ONA
E. Cancer, I. Orúe, M. A. Estornell, E. Sánchez-Sánchez, J. A. Guerra, B. Barragán, M. Blanco, H. D. de Paz; Grupo de Trabajo ONA 615

Otros

- El consumo regular de un caldo funcional enriquecido con fosfofructooligosacáridos aumenta los niveles de las hormonas relacionadas con la saciedad en las personas sanas. Ensayo clínico aleatorizado y controlado
L. Arcos Castellanos, B. López Plaza, M. Morato Martínez, M. Valero Pérez, S. Palma Milla, C. Gómez Candela 629
- Trastorno por atracón y nivel de estrés entre los pacientes que asisten a asesoramiento nutricional
J. Malinowska-Borowska, K. Waldera, A. Glogowska-Gruszka 638
- Actividad moduladora de un complejo alimentario de colágeno hidrolizado e hidroxiapatita bovinos sobre osteoblastos primarios humanos tras simular su digestión gastrointestinal y su absorción

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 39 Mayo-Junio N.º 3

sumario

L. Soriano-Romaní, J. A. Nieto, L. Tomás-Cobos, E. Díez-Sánchez 644

Revisiones

Efectos de las estrategias ergo-nutricionales sobre la recuperación en las disciplinas de deportes de combate
I. López Laval, D. Marques-Jiménez, Á. Velarde-Sotres, S. Sitko, J. Calleja-González, J. Mielgo-Ayuso 652

Alimentación funcional para corregir desórdenes gastrointestinales asociados a trastornos del espectro autista:
una revisión sistemática
J. Herrera-Mejía, A. Ramos-Jiménez, F. Jiménez-Vega, R. Campos-Vega, A. F. González-Córdova, A. Wall-Medrano 663

Artículo Especial

Guía ESPEN: nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal
S. C. Bischoff, J. Escher, X. Hébuterne, S. Kłęk, Z. Krznaric, S. Schneider, R. Shamir, K. Stadelova, N. Wierdsma, A. E. Wiskin,
A. Forbes, M. Montoro, R. Burgos Peláez 678

Cartas al Director

Estado nutricional y niveles de ansiedad durante la pandemia de COVID-19
H. Fuentes-Barría, R. A. Aguilera Eguía, L. Soto Jara, C. González Wong 704

Vitamina D, calcio y esclerosis múltiple
O. Silva-González, Á. Roco-Videla, N. Maureira-Carsalade 705

Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE

Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Summary

Vol. 39 May-June No. 3

Editorial

- Importance of bioinformatics in nowadays medicine. Is it really necessary in clinical practice?
A. M.^a Lago Sampedro, E. García Escobar 487

Original Papers

Artificial nutrition

- Nutritional status and use of health resources following the implementation of a PEG tube nutrition program for neurological patients in home hospitalization
B. Blanco Ramos, B. López García, N. Gómez Bellvert 489
- Incidence and risk factors for nasointestinal tube-related mechanical complications in a double cohort
F. Anzillero, M. G. Beghetto 499

Pediatrics

- Is the physical fitness of schoolchildren dependent on their physical activity levels and nutritional status? The experience from Serbia
S. Malicevic, D. Mirkov, I. Milanovic, S. Radisavljevic-Janic, M. Batez, S. Mazic 506
- Comparative analysis of anthropometric indicators for diagnosing obesity and predicting cardiometabolic risk in Mexican adolescents
M. Megchún Hernández, J. Espinosa Raya, E. García Parra, R. Gómez Pliego, M. Castellanos Pérez, A. Briones Aranda 513
- Longitudinal study of the newborn small for gestational age. Growth recovery and conditioning factors
A. Recio Linares, C. Bezanilla López, A. Barasoain Millán, M. Domínguez Uribe-Echevarría, C. García Rodríguez, M. Torrejón López, E. Pérez Fernández, G. Botija Arcos, Alfonso Barrio Merino 520
- Usefulness of a nutritional strategy on dyslipidemia in pediatric patients with terminal chronic kidney disease
M. Á. Villasis-Keever, J. N. Zurita-Cruz, A. S. Barradas-Vázquez, L. Barbosa-Cortés, C. C. Zepeda-Martínez, G. Alegría-Torres, M. González-Estévez, J. M. Domínguez-Salgado 530

Nutrition in the elderly

- Effect of sodium reduction based on the DASH diet on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes
L. Mu, P. Yu, H. Xu, T. Gong, D. Chen, J. Tang, Y. Zou, H. Rao, Y. Mei, L. Mu 537

view
sum
s

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 39 May-June No. 3

summary

Obesity and metabolic syndrome

Diabetes might not be a risk factor for worse prognosis among hospitalized patients due to COVID-19 in a Mediterranean area

J. Nicolau, P. Sanchís, K. Dotres, A. Romano, I. Rodríguez, L. Masmiquel 547

Weight stigma, Mediterranean diet and obesity

F. Bastías González, D. Gómez Pérez, M. Ortiz Parada 554

Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with systolic blood pressure in obese male schoolchildren

S. Cortés Álvarez, Y. Flores Ruelas, L. Pérez Manzo, M. del Toro Equihua, I. Delgado Enciso, C. Sánchez Ramírez 562

Potential molecular mechanism of the Xiexin capsule in the intervention of dyslipidemia based on bioinformatics and molecular docking

K. Yao, H. Cai, Y. Wang, S. Cheng, Q. Liu, D. Zhang, Q. Chen, X. Chen 569

Nutritional evaluation

Development of anthropometric equations for predicting total body fat percentage in Chilean children and adolescents

C. Urrea-Albornoz, M. Cossio-Bolaños, L. Urzua-Alul, A. Márques de Moraes, E. Lazari, W. Cossio Bolaños, L. F. Castelli-Correia, C. Luarte Rocha, R. Gómez-Campos 580

The relationship between vitamin B₁₂ levels and electrocardiographic ventricular repolarization markers

E. Yilmaz, D. Kurt, A. Vural, E. Aydin, S. Çamci, E. Aydin 588

Epidemiology and dietetics

Higher carbohydrate quality index is associated with better adequate micronutrient consumption in Brazilian women

L. T. Cacau, H. A. C. Sampaio, A. A. F. Carioca, I. N. Bezerra, L. G. P. Pinheiro, P. H. D. Vasques, D. C. Rocha, A. F. Meneses, A. L. R. F. Mendes 594

Physical activity and its association with Mediterranean diet patterns among Spanish university students

P. J. Tárraga López, A. Tárraga Marcos, J. M. Panisello, J. A. Herencia Carbayo, M. L. Tárraga Marcos, J. F. López-Gil 603

Assessment of the importance of ostomy patients' understanding of dietary and lifestyle recommendations

M. Moreno Santamaría, J. J. Arenas Villafranca, J. Abilés, V. Faus Felipe, P. Utrilla Navarro, B. Tortajada Goitia 610

Opinions and experiences of healthcare professionals in the nutritional management of oncology patients: the ONA study

E. Cancer, I. Orúe, M. A. Estornell, E. Sánchez-Sánchez, J. A. Guerra, B. Barragán, M. Blanco, H. D. de Paz; ONA Working Group .. 615

Others

Regular consumption of a functional broth enriched with phospho-fructooligosaccharides increases the levels of hormones related to satiety in healthy people. A randomized, controlled clinical trial

L. Arcos Castellanos, B. López Plaza, M. Morato Martínez, M. Valero Pérez, S. Palma Milla, C. Gómez Candela 629

Binge eating disorder and stress level among patients attending nutrition counseling

J. Malinowska-Borowska, K. Waldera, A. Glogowska-Gruszka 638

Modulatory activity of a bovine hydrolyzed collagen-hydroxyapatite food complex on human primary osteoblasts after simulating its gastrointestinal digestion and absorption

L. Soriano-Romaní, J. A. Nieto, L. Tomás-Cobos, E. Díez-Sánchez 644

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 39 May-June No. 3

summary **Reviews**

- Effects of ergo-nutritional strategies on recovery in combat sports disciplines
I. López Laval, D. Marques-Jiménez, Á. Velarde-Sotres, S. Sitko, J. Calleja-González, J. Mielgo-Ayuso 652
- Functional feeding to correct gastrointestinal disorders associated with autism spectrum disorders:
a systematic review
J. Herrera-Mejía, A. Ramos-Jiménez, F. Jiménez-Vega, R. Campos-Vega, A. F. González-Córdova, A. Wall-Medrano 663

Special Article

- ESPEN Guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease
S. C. Bischoff, J. Escher, X. Hébuterne, S. Kłęk, Z. Krznaric, S. Schneider, R. Shamir, K. Stadelova, N. Wierdsma, A. E. Wiskin,
A. Forbes, M. Montoro, R. Burgos Peláez 678

Letters to the Editor

- Nutritional status and anxiety levels during the COVID-19 pandemic
H. Fuentes-Barría, R. A. Aguilera Eguía, L. Soto Jara, C. González Wong 704
- Vitamin D, calcium, and multiple sclerosis
O. Silva-González, Á. Roco-Videla, N. Maureira-Carsalade 705



Importancia de la bioinformática en la medicina actual. ¿Es realmente necesaria la bioinformática en la práctica clínica?

*Importance of bioinformatics in nowadays medicine.
Is it really necessary in clinical practice?*

A raíz del artículo publicado en el presente número de *Nutrición Hospitalaria* titulado "Potential molecular mechanism of the Xiexin capsule in the intervention of dyslipidemia based on bioinformatics and molecular docking" (1), nos planteamos la importancia que la bioinformática tiene para la medicina actual. En este trabajo, Yao y colaboradores emplean diversas herramientas bioinformáticas y técnicas de acoplamiento molecular para predecir cómo un determinado tratamiento empleado en medicina tradicional china es efectivo en el tratamiento de la dislipidemia, concluyendo cuáles son los componentes efectivos en el citado tratamiento, así como los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad, y nos hace pensar en el potencial que esto supone para la biomedicina.

Es una realidad que cada vez más grupos de investigación biomédica se lanzan a publicar trabajos que incluyen estudios *in silico* o análisis informáticos para apoyar sus investigaciones. Estos trabajos se basan en el empleo de esta reciente disciplina científica denominada bioinformática, la cual permite a los científicos desarrollar herramientas informáticas y metodologías computacionales basadas en matemáticas y estadística para manejar cualquier tipo de información biológica y de este modo organizar, almacenar, analizar e interpretar grandes cantidades de datos de esa naturaleza (2). En los últimos años, esta disciplina ha visto potenciado su protagonismo en el ámbito de la medicina, especialmente a partir del año 2020, por su destacado papel durante la pandemia de *SARS-CoV-2*. En ese momento, el empleo de herramientas bioinformáticas contribuyó a interpretar en tiempo récord la secuencia del virus, permitió la generación de modelos tridimensionales de interacción del virus con células humanas e incluso facilitó la simulación de modelos de predicción de la infección en la población. Todo esto ayudó a conocer los procesos biológicos y mecanismos moleculares de la *COVID-19*, acelerando la búsqueda de la vacuna o posibles tratamientos (3,4).

Cuando a finales del siglo XX se concluyó que la información genética se encontraba contenida en el ADN, se sentaron las bases para el desarrollo de lo que se conoció como "era genómica", impulsada por grandes avances en las técnicas de manipulación del ADN y suponiendo una esperanza en el conocimiento de las enfermedades genéticas. A principios de los 90 un consorcio internacional constituido por científicos de seis países (Estados Unidos, Francia, Alemania, Reino Unido, Japón y China) inició el llamado "Proyecto Genoma Humano", mediante el cual se pretendían descifrar las bases que conforman la secuencia completa del genoma humano para poder estudiar a fondo la base genética de muchas enfermedades (5,6). A su conclusión, el 14 de abril de 2003, con un 99,99 % de la secuencia descifrada, se lograron identificar más de 30 000 genes codificantes de proteínas (número que se redujo posteriormente) y más de 3 000 millones de pares de bases, suponiendo un hito en la historia de la biomedicina. Pero todo esto no sería posible si el "Proyecto Genoma" no hubiese coincidido en el tiempo con el auge de la tecnología y la aparición de los secuenciadores automatizados de nueva generación, capaces de reducir tiempos y costes en la secuenciación. Como resultado de esto se obtuvo una cantidad exponencial de datos de difícil manejo e interpretación, momento en el cual se hizo patente la necesidad de métodos computacionales y ordenadores potentes que permitiesen no solo el análisis ágil de los datos, sino también la creación de grandes bases de datos públicas o repositorios centrales que hiciesen accesibles remotamente, a toda la comunidad científica, toda esa información (7); como respuesta a esta necesidad surgió la bioinformática.

editorial

Actualmente nos encontramos en la llamada "era post-genómica", donde, no solo la genómica, sino otras "ómicas" necesitan de la bioinformática para poder integrar e interpretar todos los datos que arrojan (8). La información que aportan es sumamente valiosa y representa un impacto potencial en nuestro entendimiento de la medicina, puesto que en ellos podría encontrarse la respuesta a la aparición y desarrollo de muchas enfermedades, así como sus comorbilidades o las claves para desarrollar tratamientos más efectivos y específicos a cada paciente. Algunos ejemplos están en que hoy podemos estudiar perfiles genéticos que nos permitan determinar predisposición o riesgo a padecer diversas enfermedades, clasificar pacientes en subgrupos dentro de una misma dolencia o administrar el tratamiento o dosis adecuada a cada paciente en función de su genotipo (8). Además, se ha logrado descifrar la función de muchas proteínas y generar modelos estructurales, así como redes de interacción entre proteínas para dilucidar los mecanismos moleculares detrás de diversas enfermedades (4,10) y hemos avanzado en la identificación de biomarcadores, dianas terapéuticas y fármacos candidatos en tiempos más cortos y a costes más reducidos, facilitando el diagnóstico y el desarrollo de nuevos tratamientos. Todo esto nos está dirigiendo hacia una medicina más personalizada, mediante la cual podremos seleccionar u optimizar los cuidados terapéuticos y preventivos de cada paciente individualmente (10). Además, la disposición de datos ómicos, epidemiológicos, de imagen y clínicos son de tal magnitud que ya se emplea el concepto de "big data" para tratarlos y solo gracias al empleo de algoritmos y modelos matemáticos de predicción basados en inteligencia artificial y aprendizaje automático somos capaces de extraer de ellos el máximo conocimiento para aplicarlo a la resolución de problemas biomédicos (9,11).

Por tanto, es indiscutible que la bioinformática ha facilitado el camino y agilizado los tiempos en investigación, nos proporciona indicios sobre mecanismos moleculares, rutas de interacción, arquitectura molecular y modelos de predicción de enfermedades, además de ayudar a descubrir nuevas dianas terapéuticas y fármacos. La cantidad de datos biológicos que se seguirán generando a raíz de las "ómicas" en los próximos años, junto con la necesidad de integrar toda esa información con los datos clínicos, hacen difícil concebir la investigación y la práctica médica sin la bioinformática. Y aunque esta disciplina todavía no está incorporada plenamente y de manera sistemática en la evaluación, prevención y tratamiento de las enfermedades, resulta patente la necesidad de profesionales formados en este campo en los sistemas nacionales de salud para aprovechar todo su potencial traslacional.

Ana M.^a Lago Sampedro^{1,2,3}, Eva García Escobar^{2,3}
¹ECAI de Genómica (IBIMA). ²UGC de Endocrinología y Nutrición.
 Hospital Regional Universitario de Málaga (IBIMA). ³CIBERDEM

Bibliografía

1. Yao K, Cai H, Wang Y, Cheng S, Liu Q, Zhang D, et al. Potential molecular mechanism of the Xiexin capsule in the intervention of dyslipidemia based on bioinformatics and molecular docking. *Nutr Hosp* 2022;39(3):569-79. DOI: 10.20960/nh.03918
2. Benton D. Bioinformatics - Principles and potential of a new multidisciplinary tool. *Trends Biotechnol* 1996;14(8):261-72. DOI: 10.1016/0167-7799(96)10037-8
3. Hu T, Li J, Zhou H, Li C, Holmes EC, Shi W. Bioinformatics resources for SARS-CoV-2 discovery and surveillance. *Brief Bioinform* 2021;22(2):631-41. DOI: 10.1093/bib/bbaa386
4. Biswas M, Sawajan N, Rungtongmongkol T, Sanachai K, Ershadian M, Sukasem C. Pharmacogenetics and Precision Medicine Approaches for the Improvement of COVID-19 Therapies. *Front Pharmacol* 2022;13:326. DOI: 10.3389/fphar.2022.835136/BIBTEX
5. Lander S, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome International Human Genome Sequencing Consortium* The Sanger Centre: Beijing Genomics Institute/Human Genome Center. *Nature* 2001;409(6822):860-921. DOI: 10.1038/35057062
6. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-51. DOI: 10.1126/science.1058040
7. Persidis A. Data mining in biotechnology. *Nat Biotechnol* 2000;18(2):237-8. DOI: 10.1038/72722
8. Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform Biol Insights* 2020;14:1177932219899051. DOI: 10.1177/1177932219899051
9. Hassan M, Awan FM, Naz A, deAndrés-Galiana EJ, Álvarez O, Cernea A, et al. Innovations in Genomics and Big Data Analytics for Personalized Medicine and Health Care: A Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4645. DOI: 10.3390/ijms23094645
10. Barradas-Bautista D, Rosell M, Pallara C, Fernández-Recio J. Structural Prediction of Protein – Protein Interactions by Docking: Application to Biomedical Problems. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2018;110:203-49. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2017.06.003
11. Zhao J, Feng Q, Wei WQ. Integration of Omics and Phenotypic Data for Precision Medicine. *Methods Mol Biol* 2022;2486:19-35. DOI: 10.1007/978-1-0716-2265-0_2



Trabajo Original

Nutrición artificial

Estado nutricional y uso de recursos sanitarios tras la implementación de un programa de nutrición enteral por sonda PEG para pacientes neurológicos con hospitalización domiciliaria

Nutritional status and use of health resources following the implementation of a PEG tube nutrition program for neurological patients in home hospitalization

Benjamín Blanco Ramos, Baltasar López García, Nuria Gómez Bellvert

Hospital General Universitario. Elda, Alicante

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio es demostrar que la implantación de una nutrición enteral por sonda de gastrostomía por parte de la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD) en pacientes afectados de enfermedades neurológicas que impiden su correcta nutrición, mejora significativamente su estado nutricional en términos de los parámetros tanto antropométricos como analíticos.

Métodos: se recogieron datos de ingresos, días de estancia hospitalaria, visitas a Urgencias y parámetros nutricionales durante los 6 meses previos y los 6 meses posteriores a la colocación de una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) en 100 pacientes de la UHD del Hospital General Universitario de Elda (Alicante).

Resultados: se incluyeron en el estudio un total de 100 pacientes neurológicos, el 58 % de ellos mujeres y con una edad media (desviación estándar, DE) de 78,3 (13,3) años, siendo el 60 % de los pacientes > 80 años. El seguimiento y tratamiento domiciliario de estos pacientes por parte de la UHD del Hospital General Universitario de Elda supuso una mejora de la calidad de vida y los parámetros nutricionales (peso, índice de masa corporal, proteínas, albúmina, prealbúmina, creatinina y hemoglobina), así como una disminución del número de complicaciones derivadas del manejo nutricional del paciente en su domicilio, y una importante reducción en el número de ingresos (90,27 %) y días de estancia hospitalaria (94,05 %), así como en el de visitas a los servicios de urgencias (79,47 %), con la consiguiente reducción de costes sanitarios.

Conclusiones: la implantación de un programa de seguimiento domiciliario de pacientes portadores de PEG por una UHD mejora su estado nutricional y reduce los costes sanitarios generados.

Palabras clave:

Gastrostomía. Desnutrición. Servicios de atención a domicilio provistos por el hospital. Nutrición enteral.

Abstract

Objective: the objective of this study was to demonstrate that implementation of enteral nutrition by gastrostomy tube by the Home Hospitalization Unit (HHU) in patients suffering from neurological diseases, significantly improves their nutritional status, both in terms of anthropometric and analytical parameters.

Methods: data on admissions, days of hospital stay, emergency room visits and nutritional parameters were collected during the 6 months before and 6 months after placement of a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube in 100 patients from the UHD at General University Hospital in Elda (Alicante).

Results: a total of 100 neurological patients were included in the study; 58 % of them were women and with a mean age (standard deviation, SD) of 78.3 (13.3) years, with 60 % of the patients being > 80 years. The monitoring and home treatment of these patients by the HHU of General University Hospital in Elda led to improvement in quality of life and nutritional parameters (weight, body mass index, proteins, albumin, prealbumin, creatinine, and hemoglobin), as well as a decrease in the number of complications derived from the nutritional management of patients at their home, and a significant reduction in number of admissions (90.27 %) and days of hospital stay (94.05 %), as well as of visits to emergency services (79.47 %), with a consequent reduction in healthcare costs.

Conclusions: the implementation of a home-based monitoring program for patients with PEG by a HHU improves their nutritional status and reduces healthcare costs

Keywords:

Keywords: Gastrostomy. Malnutrition. Hospital-provided home care services. Enteral nutrition.

Recibido: 02/08/2021 • Aceptado: 19/12/2021

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Blanco Ramos B, López García B, Gómez Bellvert N. Estado nutricional y uso de recursos sanitarios tras la implementación de un programa de nutrición enteral por sonda PEG para pacientes neurológicos con hospitalización domiciliaria. Nutr Hosp 2022;39(3):489-498

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03813>

Correspondencia:

Benjamín Blanco Ramos. Hospital General Universitario. Carretera Elda-Sax, s/n. 03600 Elda, Alicante
e-mail: benjablanco6644@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La nutrición es un factor clave para mantener y promover la salud humana y, por tanto, la desnutrición es causa y consecuencia de problemas de salud, por lo que su identificación y tratamiento puede evitar complicaciones o recaídas en patologías de base así como acelerar la recuperación (1,2). Existen ciertas poblaciones de pacientes que, por su condición, presentan un mayor riesgo de sufrir desnutrición y que precisan el establecimiento de terapias nutricionales que garanticen la ingesta de los requerimientos calóricos y los nutrientes necesarios, les ayuden a mantener un estado nutricional óptimo y satisfagan sus demandas metabólicas (3).

La nutrición enteral (NE) se entiende como aquella terapia de soporte nutricional en la que una fórmula de alimentación líquida se administra directamente en el tracto gastrointestinal (GI) para suplementar o proveer todos los requerimientos calóricos al individuo (4,5). Existe un gran conjunto de pacientes que reciben NE, entre los que se incluyen aquellos con disfunción neurológica, cáncer gastrointestinal superior, anorexia y, en general, pacientes con dificultad para transferir la comida desde la cavidad oral hasta el estómago (6).

La nutrición enteral domiciliaria (NED) surgió para evitar la hospitalización innecesaria de los pacientes que, sin precisar una atención especial, han de permanecer ingresados, al necesitar un soporte nutricional enteral de forma temporal o definitiva. Además, la NED permite que el paciente permanezca en su entorno sociofamiliar, siempre y cuando tanto el tratamiento como el seguimiento se programen de forma adecuada (7).

El Hospital General Universitario de Elda (Alicante) dispone una unidad de hospitalización a domicilio (UHD) que ofrece tratamiento integral de cuidados paliativos, tanto en el hospital como en el propio domicilio, con el objetivo de tratar los síntomas, principalmente el dolor, y reconfortar al enfermo y a su familia a medida que la enfermedad va avanzando, mejorando así la calidad de vida del paciente.

El objetivo principal del presente estudio fue la evaluación del programa de nutrición enteral que la UHD del Hospital General Universitario de Elda presta a los pacientes incapacitados por trastornos neurológicos en relación al uso de recursos tras 6 meses de aplicación del programa. Los objetivos secundarios fueron describir el perfil del paciente en el momento de la implementación del programa en la UHD y describir los cambios nutricionales de los pacientes basados en las variables analíticas y antropométricas tras los seis meses de intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo con recogida de información a partir de una base de datos anonimizada, generada en el hospital y basada en las historias clínicas (HHCC) de los pacientes con patologías neurológicas incapacitantes que

habían sido tratados por la UHD del Hospital General Universitario de Elda (España) mediante NE para prevenir y/o solventar estados de desnutrición subyacentes a la patología principal que padecían.

Estos datos correspondían al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2017, fechas de registro del primer y último paciente en la base de datos. Por cada paciente se realizaron dos registros de datos con una diferencia de 6 meses entre ellos. Los pacientes que se incluyeron en esta base de datos debían precisar nutrición por sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG, según sus siglas en inglés) y padecer una enfermedad neurológica de base, causante de la necesidad de una sonda de nutrición.

PARTICIPANTES

Se seleccionaron todos los pacientes visitados por la UHD del Hospital General Universitario de Elda durante el periodo del estudio ($n = 100$) que disponían de datos de seguimiento de un mínimo de 6 meses, tenían 18 años o más, requerían NE (por sonda) y tenían diagnóstico de enfermedad con afección neurológica que les hacía candidatos al tratamiento hospitalario o la hospitalización a domicilio. Se excluyeron los pacientes con capacidad de alimentarse por sí mismos, los que estuvieran participando paralelamente en otro estudio y los que no contaran con la información completa requerida para el estudio (ya fuera por fallecimiento, decisión del paciente o persona a su cargo, decisión del investigador, suspensión definitiva de la administración de la nutrición enteral antes de los 6 meses u otras causas desconocidas). El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Elda, con número de aprobación CARPENUT EC2016/09. La anonimidad de los pacientes se salvaguardó en todo momento. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio.

VARIABLES

Se recogieron datos sociodemográficos y clínicos del paciente: edad, peso, estatura, altura talla-rodilla, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico principal, variables analíticas y variables relacionadas con la NE (patología diagnosticada y motivo de administración). Asimismo, se recogieron variables de uso de recursos relacionadas con el periodo pre y postintervención nutricional: número de ingresos hospitalarios, estancias hospitalarias y visitas a Urgencias.

El estado nutricional del paciente se evaluó en los dos momentos de recogida de datos (al iniciar el programa nutricional y a los 6 meses de seguimiento). Se utilizaron para ello la herramienta universal de cribado de la malnutrición MUST (*Malnutritional Universal Screening Tool*) y el cuestionario MNA (*Mini Nutritional Assessment*). La herramienta MUST (8-10) está

diseñada para identificar a los adultos con peso insuficiente y riesgo de desnutrición, así como a los obesos. No está pensada para detectar insuficiencias ni aportes excesivos de vitaminas y minerales. Incluye tres parámetros clínicos que se puntúan con 0, 1 o 2 puntos como sigue: $IMC > 20 \text{ kg/m}^2 = 0$; $18,5\text{-}20 \text{ kg/m}^2 = 1$; $< 18,5 \text{ kg/m}^2 = 2$; pérdida de peso $< 5 \% = 0$; $5\text{-}10 \% = 1$; $> 10 \% = 2$; enfermedad aguda y su relación con la ingesta en los próximos cinco días: ausencia = 0; presencia = 2. Tras la cumplimentación, el riesgo de desnutrición se establece como bajo = 0 puntos; medio = 1 punto; y alto ≥ 2 puntos. Su gran validez se debe a que incluye guías de actuación para desarrollar el tratamiento nutricional y puede utilizarse en la comunidad, el hospital y los pacientes institucionalizados.

El cuestionario MNA (11) es un método de evaluación y cribado nutricional para pacientes > 65 años, diseñado para el ámbito hospitalario, las residencias y la población ambulatoria. Lo realiza el personal sanitario y consta de dos partes: un cribado (7 preguntas) y una evaluación (12 preguntas), que se realiza solo si el cribado da positivo. La puntuación se categoriza: ≥ 24 , buen estado nutricional; entre 17 y 23,5, riesgo de desnutrición; < 17 , desnutrición calórico-proteica cuya evaluación deberá completarse mediante parámetros bioquímicos, antropométricos y una historia dietética para determinar la intervención nutricional necesaria. En este estudio también se utilizó el MNA *Short Form* (9,12) como herramienta de cribado independiente, compuesta por la parte de cribado del MNA global, que incluye la posibilidad de utilizar el perímetro de la pantorrilla cuando no es posible obtener el IMC del paciente. Clasifica a los pacientes como bien nutridos, en riesgo de desnutrición y desnutridos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron todos los pacientes incluidos en el estudio que cumplían los criterios de selección definidos por el protocolo. Los análisis del estudio se realizaron con el paquete estadístico SAS para Windows, versión 9.2 o superior (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.). Las variables cualitativas se resumieron con las frecuencias absolutas y relativas por grupos y en toda la población. Las variables cuantitativas se proporcionaron utilizando el número de casos válidos, la media, la desviación estándar (DE), la mediana, el rango intercuartílico, el mínimo y el máximo. El nivel de significación en el análisis bivariado se estableció en 0,05. Las variables cuantitativas se compararon entre los grupos utilizando una prueba t de dos muestras (dos grupos) y un análisis de la varianza (ANOVA) (tres o más grupos). En los casos en que la prueba ANOVA mostró un nivel de significación inferior a 0,05, se utilizó la prueba de Bonferroni *post hoc* a un nivel de significación de 0,01 para detectar diferencias en las comparaciones por pares. Los parámetros cuantitativos sin una distribución normal y los parámetros ordinales se compararon usando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para dos categorías y la prueba de Kruskal-Wallis para tres o más categorías. Los parámetros cualitativos se analizaron usando una prueba del χ^2 o, en caso de que no se cumpliesen los supuestos, la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

En el Hospital General Universitario de Elda, en 2017, se produjeron un total de 3056 ingresos en el centro, de los que 2871 fueron domiciliarios y 185 hospitalarios, con una estancia media hospitalaria de 5,25 días.

Según datos del centro, la mayoría de los pacientes prefieren recibir el tratamiento hospitalario en su propio domicilio.

RIESGO DE DESNUTRICIÓN (MNA)

Aunque el MNA se usa en población de ≥ 65 años, en este estudio se aplicó también a los pacientes < 65 años (20 sujetos), por lo que los resultados estratificados por riesgo de desnutrición según el MNA presentados en este estudio se ofrecen para el total de la muestra y para los ≥ 65 años.

Del total de 100 pacientes que respondieron el cuestionario MNA, el 68 % presentaban desnutrición, el 31 % riesgo de desnutrición y solo el 1 % tenían un estado nutricional normal. En relación al grupo ≥ 65 años (80 pacientes), el MNA detectó un 71,25 % de desnutrición y un 28,75 % de riesgo de desnutrición (Tabla I).

Ya que la parte de cribado es común en ambas herramientas, se evaluó la relación entre los resultados obtenidos entre el MNA global y el MNA de cribado en el total de la muestra de 100 pacientes. Por categorías, presentaban desnutrición (MNA de cribado vs. MNA global) 50 frente a 49 pacientes (1 estaba en riesgo de desnutrición) y riesgo de desnutrición, 46 frente a 27 pacientes (19 ya tenían desnutrición), respectivamente. La correlación entre MNA global y MNA de cribado fue superior en los 80 pacientes ≥ 65 años, para los que sí estaba validado el MNA, en los que coincidió la identificación de la desnutrición (42 pacientes con ambas medidas). En cuanto al riesgo de desnutrición, de los 37 pacientes detectados por el MNA de cribado, finalmente lo presentaron 22 pacientes y 15 ya estaban desnutridos, según el MNA global.

DESCRIPCIÓN BASAL DE LA MUESTRA SEGÚN EL RIESGO DE DESNUTRICIÓN

Se incluyó un total de 100 pacientes, de los que el 58,0 % eran mujeres. La edad media (DE) fue de 78,3 (13,3) años, con un 60 % de los pacientes > 80 años. Se observó que el grado de desnutrición ($MNA < 17$) se incrementaba con la edad (15 % y 36 % de pacientes con 70-79 años y ≥ 80 años, respectivamente). Los diagnósticos más frecuentes fueron demencia (32,0 %), accidente cerebrovascular (ACVA, 15 %), Alzheimer (13 %), hemorragia cerebral (12 %) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA, 10 %). El IMC basal fue de 23,98 (4,26) kg/m^2 (Tabla II).

Según el MUST, el 95 % de los sujetos analizados presentaba un riesgo alto de desnutrición.

Tabla I. Descripción del cuestionario MNA (global y cribado) (pacientes totales)

		MNA	Frecuencia	Porcentaje
Total de pacientes	Total de pacientes		100	(100 %)
	MNA	1. Desnutrición (0-16,5)	68	(68,00 %)
		2. Riesgo de desnutrición (17-23,5)	31	(31,00 %)
		3. Estado nutricional normal (24-30)	1	(1,00 %)
	MNA cribado	1. Desnutrición (0-7)	50	(50,00 %)
		2. Riesgo de desnutrición (8-11)	46	(46,00 %)
		3. Estado nutricional normal (12-14)	4	(4,00 %)
> 65 años	Total pacientes ≥ 65 años		80	
	MNA	1. Desnutrición (0-16,5)	57	(71,25 %)
		2. Riesgo de desnutrición (17-23,5)	23	(28,75 %)
		3. Estado nutricional normal (24-30)	0	
	MNA cribado	1. Desnutrición (0-7)	42	(52,50 %)
		2. Riesgo de desnutrición (8-11)	37	(46,25 %)
		3. Estado nutricional normal (12-14)	1	(1,25 %)

Tabla II. Variables sociodemográficas y clínicas basales según el riesgo de desnutrición

Variable		0-Normal (17+)	1-Desnutrición (0-16,5)	Total	Valor p
	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,3121
	ACVA, n (%)	5 (15,6 %)	10 (14,7 %)	15 (15,0 %)	
	Alzheimer, n (%)	5 (15,6 %)	8 (11,8 %)	13 (13,0 %)	
	Corea de Huntington, n (%)		2 (2,9 %)	2 (2,0 %)	
	Demencia, n (%)	8 (25,0 %)	24 (35,3 %)	32 (32,0 %)	
	ELA, n (%)	3 (9,4 %)	7 (10,3 %)	10 (10,0 %)	
	Esclerosis múltiple		2 (2,9 %)	2 (2,0 %)	
	Hemorragia cerebral, n (%)	4 (12,5 %)	8 (11,8 %)	12 (12,0 %)	
	Metástasis cerebral, n (%)	5 (15,6 %)	1 (1,5 %)	6 (6,0 %)	
	Parálisis cerebral, n (%)	1 (3,1 %)	2 (2,9 %)	3 (3,0 %)	
	Parkinson, n (%)	1 (3,1 %)	4 (5,9 %)	5 (5,0 %)	
Sexo	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,2662
	Mujeres, n (%)	16 (50,0 %)	42 (61,8 %)	58 (58,0 %)	
	Varones, n (%)	16 (50,0 %)	26 (38,2 %)	42 (42,0 %)	
Edad	n válida	32	68	100	0,0458
	Media (DE)	73,59 (16,16)	80,47 (11,16)	78,27 (13,28)	
	Mediana (P25; P75)	80,5 (60,0; 86,0)	82,0 (71,5; 90,0)	81,5 (69,5; 88,5)	
	(Min; Max)	(36,0; 96,0)	(53,0; 99,0)	(36,0; 99,0)	
	IC 95 %	(67,8; 79,4)	(77,8; 83,2)	(75,6; 80,9)	
Edad (cat)	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,0015
	1. < 60 años, n (%)	8 (25,0 %)	1 (1,5 %)	9 (9,0 %)	
	2. 60-69 años, n (%)	2 (6,3 %)	14 (20,6 %)	16 (16,0 %)	
	3. 70-79 años, n (%)	5 (15,6 %)	10 (14,7 %)	15 (15,0 %)	
	4. 80-89 años, n (%)	12 (37,5 %)	24 (35,3 %)	36 (36,0 %)	
	5. 90+ años, n (%)	5 (15,6 %)	19 (27,9 %)	24 (24,0 %)	

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Variables sociodemográficas y clínicas basales según el riesgo de desnutrición

Variable		0-Normal (17+)	1-Desnutrición (0-16,5)	Total	Valor p
IMC (peso/talla ²)	n válida Media (DE) Mediana (P25; P75) (Min; Max) IC 95 %	32 25,62 (3,61) 24,9 (23,1; 27,7) (19,7; 33,8) (24,3; 26,9)	68 23,21 (4,34) 22,9 (21,0; 25,3) (14,0; 40,4) (22,2; 24,3)	100 23,98 (4,26) 23,4 (21,5; 26,5) (14,0; 40,4) (23,1; 24,8)	0,0028
IMC (cat)	Total, n (%) 1. Desnutrición severa (≤ 16), n (%) 2. Desnutrición moderada (16,1-18,4), n (%) 3. Bajo peso (18,5-22), n (%) 4. Peso normal (22,1-24,9), n (%) 5. Sobrepeso (25-29,9), n (%) 6. Obesidad tipo I (30-34,9), n (%) 8. Obesidad tipo III (> 40), n (%)	32 (100 %) 5 (15,6 %) 11 (34,4 %) 12 (37,5 %) 4 (12,5 %) 	68 (100 %) 2 (2,9 %) 7 (10,3 %) 17 (25,0 %) 23 (33,8 %) 13 (19,1 %) 5 (7,4 %) 1 (1,5 %)	100 (100 %) 2 (2,0 %) 7 (7,0 %) 22 (22,0 %) 34 (34,0 %) 25 (25,0 %) 9 (9,0 %) 1 (1,0 %)	0,1648
MUST	Total, n (%) MUST 0 - Riesgo de desnutrición bajo, n (%) MUST 2 - Riesgo de desnutrición alto, n (%)	32 (100 %) 3 (9,4 %) 29 (90,6 %)	68 (100 %) 2 (2,9 %) 66 (97,1 %)	100 (100 %) 5 (5,0 %) 95 (95,0 %)	0,1685
MNA (evaluación de cribado) Pacientes ≥ 65	n válida Media (DE) Mediana (P25; P75) (Min; Max) IC 95 %	23 9,13 (0,97) 9,0 (9,0; 9,0) (8,0; 12,0) (8,7; 9,5)	57 6,09 (1,88) 6,0 (5,0; 8,0) (0,0; 9,0) (5,6; 6,6)	80 6,96 (2,17) 7,0 (5,5; 9,0) (0,0; 12,0) (6,5; 7,4)	$< 0,0001$
MNA (evaluación de cribado) Pacientes ≥ 65	Total, n (%) 1. Desnutrición (0-7), n (%) 2. Riesgo de desnutrición (8-11), n (%) 3. Estado nutricional normal (12-14), n (%)	23 (100,0 %) 22 (95,7 %) 1 (4,3 %)	57 (100,0 %) 42 (73,7 %) 15 (26,3 %)	80 (100,0 %) 42 (52,5 %) 37 (46,3 %) 1 (1,3 %)	$< 0,0001$
MNA (evaluación global) Pacientes ≥ 65	n válida Media (DE) Mediana (P25; P75) (Min; Max) IC 95 %	23 18,13 (1,48) 17,5 (17,0; 18,5) (17,0; 22,5) (17,5; 18,8)	57 12,94 (2,17) 13,0 (11,5; 14,0) (4,0; 16,5) (12,4; 13,5)	80 14,43 (3,09) 14,0 (12,5; 17,0) (4,0; 22,5) (13,7; 15,1)	$< 0,0001$

En los pacientes ≥ 65 años, la puntuación media del MNA de cribado fue de 6,96 (2,17) (solo un 1,3 % de los pacientes presentaban un estado nutricional normal) y la puntuación media del MNA global fue de 14,43 (3,09) (Tabla II). Los ítems del MNA que registraron mayor porcentaje de respuestas fueron: circunferencia de la pantorrilla < 31 cm (79 %), necesita ayuda para alimentarse (79 %), problemas de desnutrición (o no lo sabe) (76 %), problemas de demencia (72 %), movilidad reducida (solo va de la cama al sillón) (69 %), ingesta de más de tres medicamentos al día (68 %) y reducción de la ingesta en los últimos 3 meses (66 %).

Existe una relación directa entre la edad del paciente y el grado de desnutrición, de modo que los pacientes con mayor edad presentan un mayor grado de desnutrición (15 % y 36 % en los pacientes con 70-79 años y ≥ 80 años, respectivamente), siendo los pacientes menos desnutridos los que tenían < 60 años (9 %).

Los valores medios (DE) de las variables de laboratorio a nivel basal fueron: proteína, 6,42 (0,86) g/dl; albúmina, 3,70 (0,53) g/dl; prealbúmina, 22,82 (6,70) mg/dl; creatinina, 0,69 (0,28) mg/dl; hierro, 65,76 (29,82) μ g/dl; leucocitos, 7,59 (2,92) mil/mm³ y hemoglobina, 12,80 (1,72) g/dl.

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS TRAS LA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

Tras los 6 meses de intervención nutricional a domicilio, el peso del paciente se incrementó una media (DE) de 0,56 (1,96) kg, siendo mayor este incremento en los pacientes con desnutrición: 0,77 (1,79) kg. El IMC también se incrementó una media (DE) de 0,23 (0,79) kg/m², con un valor medio (DE) de 0,30 (0,73) kg/m² en los pacientes desnutridos. Los parámetros analíticos de proteínas, albúmina, prealbúmina, creatinina y hemoglobina también mejoraron tras los 6 meses de la implementación del programa de NE ($p < 0,01$) (Tabla III).

USO DE RECURSOS

A los 6 meses de la colocación de la sonda PEG se observó un descenso del número medio de ingresos hospitalarios, de los

días de estancia hospitalaria y de las visitas a Urgencias por paciente respecto a los datos basales (Tabla IV).

En general, el 68 % de los pacientes totales tuvo menos ingresos tras la intervención nutricional. En los 6 meses anteriores a la intervención nutricional, el 70 % de los pacientes totales había tenido algún ingreso hospitalario, que se redujeron hasta un 11 % tras la intervención. En los pacientes con desnutrición a nivel basal, el porcentaje de pacientes que requirieron ingreso hospitalario pasó del 69,1 % basal al 13,2 % a los 6 meses posteriores a la colocación de la sonda PEG (Tabla V y Fig. 1).

Las estancias hospitalarias también se vieron reducidas en el 70 % de los pacientes totales tras la intervención. En los 6 meses anteriores a la intervención nutricional, el 70 % de los pacientes presentaban alguna estancia hospitalaria (el 29 % con más de 10 estancias), que se redujeron al 11 % tras 6 meses de la intervención (6 estancias como máximo). En los pacientes desnutridos a nivel basal, el porcentaje de pacientes que requirió estancia hospitalaria pasó del 69,1 % basal al 13,2 % a los 6 meses de la colocación de la sonda PEG (Tabla V y Fig. 1).

Tabla III. Evolución de los principales parámetros antropométricos tras 6 meses de intervención nutricional por parte del UHD

Variable		0-Normal (17+)	1-Desnutrición (0-16,5)	Total	Valor p
Peso (cambio)	Total	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,0513
	Disminuye	14 (43,8 %)	19 (27,9 %)	33 (33,0 %)	
	Igual	7 (21,9 %)	8 (11,8 %)	15 (15,0 %)	
	Aumenta	11 (34,4 %)	41 (60,3 %)	52 (52,0 %)	
IMC (cambio)	Total	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,0513
	Disminuye	14 (43,8 %)	19 (27,9 %)	33 (33,0 %)	
	Igual	7 (21,9 %)	8 (11,8 %)	15 (15,0 %)	
	Aumenta	11 (34,4 %)	41 (60,3 %)	52 (52,0 %)	
Proteína (cambio)	Total	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,0893
	Disminuye	6 (18,8 %)	5 (7,4 %)	11 (11,0 %)	
	Aumenta	26 (81,3 %)	63 (92,6 %)	89 (89,0 %)	
Albúmina (cambio)	Total	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,0370
	Disminuye	12 (37,5 %)	10 (14,7 %)	22 (22,0 %)	
	Igual	3 (9,4 %)	9 (13,2 %)	12 (12,0 %)	
	Aumenta	17 (53,1 %)	49 (72,1 %)	66 (66,0 %)	
Prealbúmina (cambio)	Total	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,0371
	Disminuye	7 (21,9 %)	5 (7,4 %)	12 (12,0 %)	
	Aumenta	25 (78,1 %)	63 (92,6 %)	88 (88,0 %)	
Creatinina (cambio)	Total	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,7734
	Disminuye	15 (46,9 %)	30 (44,1 %)	45 (45,0 %)	
	Igual	1 (3,1 %)	1 (1,5 %)	1 (1,0 %)	
	Aumenta	17 (53,1 %)	37 (54,4 %)	54 (54,0 %)	
Hemoglobina (cambio)	Total	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,2888
	Disminuye	9 (28,1 %)	16 (23,5 %)	25 (25,0 %)	
	Igual	1 (3,1 %)	1 (1,5 %)	1 (1,0 %)	
	Aumenta	22 (68,8 %)	52 (76,5 %)	74 (74,0 %)	

Tabla IV. Número medio de ingresos, estancias y urgencias en los últimos 6 meses y cambio desde la etapa basal

		0-Normal (17+)	1-Desnutrición (0-16,5)	Total	Valor p
Número de ingresos	Basal, media (DE)	1,00 (0,98)	1,19 (1,14)	1,13 (1,09)	0,5279
	Final, media (DE)	0,06 (0,25)	0,13 (0,34)	0,11 (0,31)	0,3033
	Cambio, media (DE)	-0,94 (0,98)	-1,06 (1,03)	-1,02 (1,01)	0,6776
	Cambio porcentual	-94,00 %	-89,08 %	-90,27 %	
Días de estancia hospitalaria	Basal, media (DE)	6,59 (6,92)	8,01 (8,70)	7,56 (8,17)	0,5453
	Final, media (DE)	0,22 (0,94)	0,56 (1,53)	0,45 (1,37)	0,2885
	Cambio, media (DE)	-6,38 (6,76)	-7,46 (8,16)	-7,11 (7,72)	0,5916
	Cambio porcentual	-96,81 %	-93,13 %	-94,05 %	
Visitas a Urgencias	Basal, media (DE)	2,25 (2,24)	1,74 (1,54)	1,90 (1,80)	0,4855
	Final, media (DE)	0,41 (0,76)	0,38 (0,69)	0,39 (0,71)	0,9663
	Cambio, media (DE)	-1,84 (1,78)	-1,35 (1,46)	-1,51 (1,58)	0,3105
	Cambio porcentual	-81,78 %	-77,59 %	-79,47 %	

Tabla V. Porcentaje de pacientes que requieren ingresos en los últimos 6 meses a nivel basal y a los 6 meses según el grado de malnutrición

Variable		0-Normal (17+)	1-Desnutrición (0-16,5)	Total	Valor p
Ingresos (basal)	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,7790
	Sin (0), n (%)	9 (28,1 %)	21 (30,9 %)	30 (30,0 %)	
	Con (≥ 1), n (%)	23 (71,9 %)	47 (69,1 %)	70 (70,0 %)	
Ingresos (final)	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,2977
	Sin (0), n (%)	30 (93,8 %)	59 (86,8 %)	89 (89,0 %)	
	Con (≥ 1), n (%)	2 (6,3 %)	9 (13,2 %)	11 (11,0 %)	
Estancias (basal)	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,7790
	Sin (0), n (%)	9 (28,1 %)	21 (30,9 %)	30 (30,0 %)	
	Con (≥ 1), n (%)	23 (71,9 %)	47 (69,1 %)	70 (70,0 %)	
Estancias (final)	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,2977
	Sin (0), n (%)	30 (93,8 %)	59 (86,8 %)	89 (89,0 %)	
	Con (≥ 1), n (%)	2 (6,3 %)	9 (13,2 %)	11 (11,0 %)	
Urgencias (basal)	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,7047
	Sin (0), n (%)	6 (18,8 %)	15 (22,1 %)	21 (21,0 %)	
	Con (≥ 1), n (%)	26 (81,3 %)	53 (77,9 %)	79 (79,0 %)	
Urgencias (final)	Total, n (%)	32 (100 %)	68 (100 %)	100 (100 %)	0,9848
	Sin (0), n (%)	23 (71,9 %)	49 (72,1 %)	72 (72,0 %)	
	Con (≥ 1), n (%)	9 (28,1 %)	19 (27,9 %)	28 (28,0 %)	

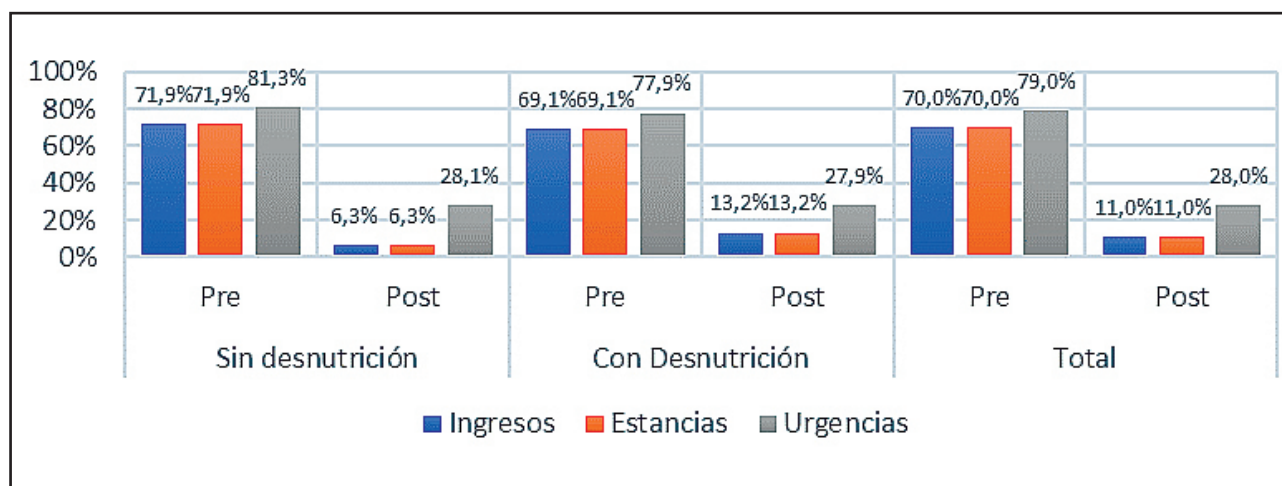


Figura 1.

Evolución del porcentaje de pacientes con uso de recursos tras la intervención nutricional.

El programa nutricional también tuvo un impacto positivo en las visitas a Urgencias, que se redujeron en el 72 % de los pacientes tras los 6 meses. El porcentaje de pacientes que visitaron las urgencias antes y después de la intervención pasó del 79 % (el 14 % más de 3 visitas) al 28 %, respectivamente. En los pacientes desnutridos a nivel basal, el porcentaje de pacientes que visitaron las urgencias pasó del 77,9 % al 27,9 %, respectivamente (Tabla V y Fig. 1).

DISCUSIÓN

El campo de la NED ha experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas, con una prevalencia en España de 80,58 a 90,51 casos/millón de habitantes, según el último informe del grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) (13). La NED ayuda a reducir la frecuencia de la desnutrición y sus graves consecuencias, y proporciona los servicios médicos en un entorno familiar más cómodo para el paciente. Además, se asocia a una mejora de la calidad de vida, una preocupación creciente en los pacientes con enfermedades crónicas que impacta directamente en ellos, dando lugar a la mejoría clínica de estos pacientes (14-16). El presente estudio también reflejó una mejoría clínica de los pacientes tras el inicio de la nutrición enteral por PEG en relación a las variables del estado nutricional analizadas, lo que también se podría interpretar como una mejor calidad de vida de estos pacientes. Por otro lado, y aunque en este estudio la mayoría de los pacientes eran ancianos y, por tanto, no estaban laboralmente activos, son claras las ventajas definidas por otros autores y asociadas a la NED, ya que permite normalizar las actividades sociales a la vez que reduce costes de hospitalización y el riesgo de complicaciones nosocomiales (17).

En esta misma línea, en el Hospital General Universitario de Elda se observó que la mayoría de los pacientes preferían recibir el tratamiento hospitalario en su propio domicilio. Esta preferencia por el tratamiento hospitalario a domicilio coincide con los resultados obtenidos en estudios de diversas patologías, en los que se pone de manifiesto que los pacientes que podían comparar, por experiencia propia, entre el tratamiento hospitalario en el centro y el domiciliario, preferían ser tratados en su domicilio hasta en el 96,3 % de los casos (18-20).

Según los resultados del presente estudio, el perfil de paciente receptor de NED es una mujer de edad avanzada que presenta una afección neurológica, lo que concuerda con los datos recogidos en el último informe NADYA (13). Según se recoge en la literatura, el deterioro gradual del estado de salud y las funciones corporales causado por la edad, conocido como fragilidad, se considera un factor determinante para la desnutrición en la población anciana, por delante de la edad. En concreto, la fragilidad denota un síndrome multidimensional de pérdida de reservas de energía, reducción de la habilidad física y cognitiva, y aumento de la vulnerabilidad (21,22).

En este estudio, más de la mitad de los pacientes presentaba desnutrición, lo que justificaría la necesidad de implementar un plan de NE que permitiera solventar esta situación. El método de evaluación del estado de nutrición utilizado en el estudio mostró diferencias entre el MNA global y el MNA de cribado, detectándose más casos de desnutrición con el MNA global. Estos resultados concuerdan con otros ya presentados previamente, en los que el MNA global tendía a identificar más pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición, probablemente debido a que se trata de una herramienta más extensa que cubre más factores de riesgo. Por tanto, y a pesar de requerir más tiempo para su cumplimentación, parece ser la más apropiada, especialmente en pacientes con problemas cognitivos graves, y para la detección temprana del riesgo de desnutrición (10,23,24).

Por lo general, la desnutrición se relaciona con un bajo peso, tal y como han reportado muchos autores (25,26). Cabe destacar que los datos del presente estudio muestran, sin embargo, un alto porcentaje de pacientes con peso normal (33,8 %) e incluso sobrepeso (19,1 %) u obesidad (8,9 %) en riesgo de desnutrición.

De acuerdo con los datos publicados por Klek y cols. (27), en los que la implementación de la NED permitió incrementar el peso de los pacientes, la concentración de hemoglobina y la estabilización de la función hepática, los parámetros antropométricos y los valores analíticos de los pacientes desnutridos del presente estudio evolucionaron positivamente tras seis meses de intervención nutricional domiciliaria.

En relación al uso de recursos, tras seis meses de la aplicación del plan de NE se registró una disminución de ingresos hospitalarios, estancias hospitalarias y visitas a Urgencias. En este mismo sentido, Riley y cols. (2) demostraron que el riesgo de reingreso tras la intervención nutricional se reducía un 24,3 %, 22,8 % y 18,3 % a los 30, 60, y 90 días tras el alta, respectivamente. Klek y cols. (27) también mostraron una reducción en el número de ingresos y en la duración de los mismos que redujo los costes anuales por ingresos. Hisashige y cols. (28) también consiguieron demostrar cómo una intervención nutricional pudo reducir el número de días de úlceras por presión en pacientes inmóviles, incrementó los años de vida ajustados por calidad y redujo los costes por paciente en general.

De hecho, Silver y cols. (29) realizaron un estudio observacional que sugiere que los pacientes que no forman parte de un programa NED se enfrentan a muchos retos, entre ellos poder mantener el estado funcional, el acceso a un equipo interdisciplinario, las complicaciones de la NE y la competencia de los cuidadores. Por otra parte, Di Pollina y cols. (30) también demostraron que los cuidados integrados en casa a pacientes geriátricos con enfermedades crónicas progresivas, aplicados por una unidad de cuidado domiciliaria, dan lugar a una reducción de las hospitalizaciones innecesarias. De la misma manera, y como ejemplo del funcionamiento de otras UHD, la Unidad Domiciliaria de Atención Integral del Hospital General de Villarrobledo atendió durante los periodos de brote de gripe de 2016 a 2018 a la población geriátrica, y se pudo observar que su contribución supuso un ahorro de costes basado en una disminución de las hospitalizaciones, una disminución de los reingresos, el acortamiento de las estancias hospitalarias y una reducción de las derivaciones a Urgencias (31), quedando así demostrado que las UHD son beneficiosas y aplicables en varios ámbitos y con distintos objetivos.

Teniendo en cuenta que la proporción de personas ancianas en la población general se está incrementando, es probable que la incidencia de la población que recibe la NED en Europa crezca en el futuro (23). Las terapias de nutrición domiciliaria pueden implicar muchos retos y sus riesgos y beneficios deberían discutirse con el paciente y la persona que vaya a cuidar de él. A este respecto, las guías de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) sobre nutrición en pacientes con demencia recomiendan que los tratamientos que pretenden restablecer el estado nutricional de estos pacientes se apliquen

en sus domicilios, ya que siempre será un ambiente más amable para ellos que les hará más agradable la ingesta y, con ello, más beneficiosa (32). Los retos de la terapia NED se deben a las diferencias en los estándares de cuidado entre las distintas instituciones de salud, proveedores domiciliarios, e incluso prácticas seguidas por los pacientes y sus cuidadores. Además, el reembolso y la oferta competitiva de la terapia NED ha promovido criterios específicos para su aprobación, dejando a los pacientes que no cumplen con los criterios establecidos por los pagadores sin recursos y suministros adecuados, lo que puede derivar en una entrega de nutrientes subóptima, un aumento del riesgo de desnutrición y malos resultados (12,32).

Una de las limitaciones de este estudio es que los datos representan a la población atendida por la UHD del Hospital General Universitario de Elda y, por tanto, no pueden extrapolarse a otras poblaciones. Sin embargo, este estudio sí que muestra la situación real de la NED en el área sanitaria atendida por dicho hospital y su UHD, con un grupo de pacientes representativo del porcentaje atendido por esta unidad. Por otro lado, en este estudio únicamente se incluyeron pacientes con patologías neurológicas, representando las afecciones más comunes reportadas en los registros de NED españoles (60,5 %, indicación neurológica, seguida de tumores de cabeza y cuello) y europeos (45-50 % del total de indicaciones, seguida de tumores malignos, especialmente de cabeza y cuello, y tumores esofágicos [25 % a 35 %]) (33,34).

CONCLUSIÓN

El plan de NE para pacientes con patologías neurológicas incapaces, aplicado por la UHD del Hospital General Universitario de Elda, demostró ser beneficioso tanto para los pacientes como para el centro hospitalario, ya que los pacientes mejoraron su estado nutricional y clínico, lo que lleva implícita una mejora de la calidad de vida, y se redujeron en gran medida los reingresos, las estancias hospitalarias y las visitas a Urgencias, disminuyendo el uso de recursos hospitalarios. Teniendo en cuenta estos resultados, sería interesante extender este sistema de atención hospitalaria domiciliaria a otras áreas terapéuticas y geográficas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shin BC, Chun IA, Ryu SY, Oh JE, Choi PK, Kang HG. Association between indication for therapy by nutrition support team and nutritional status. *Medicine* (Baltimore) 2018;97(52):e13932. DOI: 10.1097/MD.00000000000013932
2. Riley K, Sulo S, Dabbous F, Partridge J, Kozmic S, Landow W, et al. Reducing Hospitalizations and Costs: A Home Health Nutrition-Focused Quality Improvement Program. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(1):58-68. DOI: 10.1002/jpen.1606
3. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2012;112(5):730-8. DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.012
4. Gramlich L, Hurt R, Jin J, Mundi MS. Home Enteral Nutrition: Towards a Standard of Care. *Nutrients* 2018;10(8):1020. DOI: 10.3390/nu10081020

5. Rabat-Restrepo J, Campos-Martín C. Nutrición enteral; 2009 [citado 12 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2009/32/6/08>.
6. Delegge MH. Home Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26(5 Suppl):S4-7. DOI: 10.1177/014860710202600503
7. Oliveira G, Martínez-Olmos MA, Fernández de Bobadilla B, Ferrer M, Virgili N, Vega B, et al. Preferencias por los atributos de la nutrición enteral domiciliaria (ned) en España. ¿Conocen los cuidadores las preferencias de los pacientes? Nutr Hosp 2017;34(5):1013-23. DOI: 10.20960/nh.895
8. Castro-Vega I, Veses Martín S, Cantero Llorca J, Salom Vendrell C, Bañuls C, Hernández-Mijares A. Validación del cribado nutricional "Malnutrition Screening Tool" comparado con la Valoración Nutricional Completa y otros cribados en distintos ámbitos socio-sanitarios. Nutr Hosp 2018;35(2):351-8. DOI: 10.20960/nh.1619
9. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging 2009;13(9):782-8. DOI: 10.1007/s12603-009-0214-7
10. Donini LM, Poggiogalle E, Molfino A, Rosano A, Lenzi A, Rossi Fanelli F, et al. Mini-Nutritional Assessment, Malnutrition Universal Screening Tool, and Nutrition Risk Screening Tool for the Nutritional Evaluation of Older Nursing Home Residents. J Am Med Dir Assoc 2016;17(10):959.e11-8. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.06.028
11. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Benham D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for Grading the Nutritional State of Elderly Patients. Nutrition 1999;15(2):116-22. DOI: 10.1016/S0899-9007(98)00171-3
12. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Under-nutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56(6):M366-72. DOI: 10.1093/gerona/56.6.M366
13. Minardi Mitre Cotta R, Morales Suárez-Varela M, Llopis González A, Cotta Filho JS, Real ER, Días Ricós JA. Home hospitalization: background, current situation, and future prospects. Rev Panam Salud Publica 2001;10(1):45-55.
14. Wanden-Berghe C, Luengo LM, Álvarez J, Burgos R, Cuerda C, Matía P, et al. Spanish home enteral nutrition registry of the year 2014 and 2015 from the NADYA-SENPE Group. Nutr Hosp 2017;34(1):15-8. DOI: 10.20960/nh.970
15. Villar Taibo R, Martínez Olmos MA, Bellido Guerrero D, Vidal Casariego A, Peinó García R, Martí Sueriro A, et al. Epidemiology of home enteral nutrition: an approximation to reality. Nutr Hosp 2018;35(3):511-8. DOI: 10.20960/nh.1799.
16. Schneider SM, Pouget I, Staccini P, Rampal P, Hebuterne X. Quality of life in long-term home enteral nutrition patients. Clin Nutr 2000;19(1):23-8. DOI: 10.1054/clnu.1999.0068
17. Apezetxea A, Cuerda C, Virgili N, Irlés JA, Cuesta F, Casanueva F, et al. Health Related Quality of Life in Patients Receiving Home Enteral Nutrition in Spain Assessed By A Specific Questionnaire: Nutriqol®. Value Health 2014;17(7):A518. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.1611
18. Utens CMA, Goossens LMA, van Schayck OCP, Rutten-van Mölken PMH, van Litsenburg W, Janssen A, et al. Patient preference and satisfaction in hospital-at-home and usual hospital care for COPD exacerbations: Results of a randomised controlled trial. Int J Nurs Stud 2013;50(11):1537-49. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2013.03.006
19. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. Thorax 2002;57(2):167-9. DOI: 10.1136/thorax.57.2.167
20. Schofield I, Knussen C, Tolson D. A mixed method study to compare use and experience of hospital care and a nurse-led acute respiratory assessment service offering home care to people with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Nurs Stud 2006;43(4):465-76. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2005.07.002
21. Planas M, Pérez-Portabella C, Rodríguez T, Puiggrós C, Elvira D, Dalmau E. Evaluación del grado de satisfacción de un programa de nutrición enteral domiciliaria. Nutr Hosp 2007;22(5):612-5
22. Fávoro-Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, Vereecken C, Vanhauwaert E, Declercq A, et al. Risk Factors for Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review of the Literature Based on Longitudinal Data. Adv Nutr 2016;7(3):507-22. DOI: 10.3945/an.115.011254
23. Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, Pertkiewicz M, Shaffer J, Staun M, et al; ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. Clin Nutr 2003;22(3):261-6. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00005-0
24. Schrader E, Grosch E, Bertsch T, Sieber CC, Volkert D. Nutritional and functional status in geriatric day hospital patients—MNA short form versus full MNA. J Nutr Health Aging 2016;20(9):918-26. DOI: 10.1007/s12603-016-0691-4
25. Tsai AC, Wang JY, Chang TL, Li TY. A comparison of the full Mini Nutritional Assessment, short-form Mini Nutritional Assessment, and Subjective Global Assessment to predict the risk of protein-energy malnutrition in patients on peritoneal dialysis: A cross-sectional study. Int J Nurs Stud 2013;50(1):83-9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2012.08.015
26. Bazalar-Silva L, Runzer-Colmenares FM, Parodi JF. Asociación entre el estado nutricional según índice de masa corporal y deterioro cognitivo en adultos mayores del Centro Médico Naval del Perú, 2010-2015. Acta méd Peru 2019;36(1):5-10. DOI: 10.35663/amp.2019.361.628
27. Klek S, Hermanowicz A, Dziwiszek G, Matysiak K, Szczepanek K, Szybinski P, et al. Home enteral nutrition reduces complications, length of stay, and health care costs: results from a multicenter study. Am J Clin Nutr 2014;100(2):609-15. DOI: 10.3945/ajcn.113.082842
28. Hisashige A, Ohura T. Cost-effectiveness of nutritional intervention on healing of pressure ulcers. Clin Nutr 2012;31(6):868-74. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.04.013
29. Silver HJ, Wellman NS, Arnold DJ, Livingstone AS, Byers PM. Older adults receiving home enteral nutrition: enteral regimen, provider involvement, and health care outcomes. J Parenter Enteral Nutr 2004;28(2):92-8. DOI: 10.1177/014860710402800292
30. Di Pollina L, Guessous I, Petoud V, Combescure C, Buchs B, Schaller P, et al. Integrated care at home reduces unnecessary hospitalizations of community-dwelling frail older adults: a prospective controlled trial. BMC Geriatr 2017;17(1):53. DOI: 10.1186/s12877-017-0449-9
31. Salmerón Ríos S, Lozoya Moreno S, Solís García Del Pozo J, Salmerón Ríos R, Plaza Carmona L, Abizanda Soler P. Unidad domiciliaria de atención integral: Reducción de recursos hospitalarios durante brotes de gripe. Rev Esp Salud Publica 2018;92:e201811080.
32. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. Clin Nutr 2015;34(6):1052-73. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.09.004
33. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijckx KG, Schols JM. Testing an integral conceptual model of frailty. J Adv Nurs 2012;68:2047-60. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05896.x
34. Smith T, Micklewright A, Hirst A, Gowan H, Baxter J. Annual BANS Report, 2010. Artificial nutrition support in the UK 2000-2009. A report by the British Artificial Nutrition Survey (BANS), a committee of BAPEN (The British Association for Parenteral and Enteral Nutrition); 2010 [citado 16 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.bapen.org.uk/professionals/publications-and-resources/bapen-reports>.



Trabajo Original

Nutrición artificial

Incidence and risk factors for nasoenteral tube-related mechanical complications in a double cohort

Incidencia y factores de riesgo de complicaciones mecánicas relacionadas con la sonda nasoenteral en una doble cohorte

Franciele Anziliero^{1,2}, Mariur Gomes Beghetto²

¹Brigada Militar do Rio Grande do Sul and ²Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil

Abstract

Introduction: nasoenteral tube-related mechanical complications are feared and little is known about their incidence and the risk factors associated with them.

Objective: to evaluate the incidence of nasoenteral tube-related mechanical complications and the risk factors associated with them.

Methods: a prospective double cohort of adult patients who used nasoenteral tube and were inpatients in nursing wards at a Brazilian high-complexity hospital. Data were collected daily. Cox regression and Generalized Estimating Equations were applied in the statistical analysis.

Results: the sample was 494 patients, or 3,676 patient days. Traction (33 %) and obstruction (3.4 %) were frequent. Inadequate positioning of the distal end of the device and bleeding in the nasal mucosa occurred once each (0.2 %). There was no bronchoaspiration. Traction was associated with a history of stroke (HR: 1.69; 95 % CI: 1.09 to 2.64; $p = 0.020$), a higher score on the Glasgow Coma Scale (RR: 1.09; 95 % CI: 1.03 to 1.15; $p = 0.002$), and older age (RR: 1.02; 95 % CI: 1.00 to 1.04; $p = 0.049$). Being admitted to hospital already with the tube on (HR: 3.56; 95 % CI: 1.31 to 9.66; $p = 0.013$) and having opioids administered in the form of pills (RR: 6.09; 95 % CI: 1.37 to 27.2; $p = 0.018$) were risk factors for obstruction.

Conclusion: traction or removal and obstruction of the device were frequent. A history of stroke, higher score on the Glasgow Coma Scale, and older age were risk factors for traction, whereas obstruction was more common in patients who already had the tube on at admission to the nursing ward, and who had opioids in the form of pills administered via the tube.

Keywords:

Enteral nutrition. Intubation. Gastrointestinal. Patient safety. Adverse effects.

Received: 15/09/2021 • Accepted: 04/01/2022

Funding: Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel and Research and Events Incentive Fund.

Conflicts of interest: the authors declare that there are no conflicts of interest.

Anziliero F, Beghetto MG. Incidence and risk factors for nasoenteral tube-related mechanical complications in a double cohort. *Nutr Hosp* 2022;39(3):499-505

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03877>

Correspondence:

Franciele Anziliero. Rio Grande do Sul Military Police.
Rua Barão do Gravataí, 265. Bairro Menino Deus. CEP:
90050-330 Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil
e-mail: francieleanziliero@gmail.com

Resumen

Introducción: las complicaciones mecánicas relacionadas con el uso de la sonda nasointestinal son motivo de preocupación, pero se conoce poco sobre su incidencia y factores asociados.

Objetivo: evaluar la incidencia y los factores de riesgo de complicaciones mecánicas relacionadas con el uso de la sonda nasointestinal.

Métodos: doble cohorte prospectiva de pacientes adultos usuarios de sonda nasointestinal, ingresados en un hospital brasileño de alta complejidad. Se recogieron datos durante todos los días de su ingreso. Se emplearon la regresión de Cox y ecuaciones de estimación generalizada (GEE) para el análisis estadístico.

Resultados: se siguió a 494 pacientes o 3676 pacientes-días. El desplazamiento accidental (33 %) y la obstrucción (3,4 %) fueron frecuentes. Hubo solo un caso de posicionamiento incorrecto del extremo distal y otro de sangrado de la mucosa nasal (0,2 %). No se observó broncoaspiración. El desplazamiento se asoció a historial de accidente cerebrovascular (HR: 1,69; IC 95 %: 1,09 a 2,64; $p = 0,020$), el mayor puntaje en la escala de coma de Glasgow (RR: 1,09; IC 95 %: 1,03 a 1,15; $p = 0,002$) y la mayor edad (RR: 1,02; IC 95 %: 1,00 a 1,04; $p = 0,049$). Los pacientes internados ya con sonda (HR: 3,56; IC 95 %: 1,31 a 9,66; $p = 0,013$) y la prescripción de opioides en comprimidos (RR: 6,09; IC 95 %: 1,37 a 27,2; $p = 0,018$) se asociaron a mayor riesgo de obstrucción.

Conclusión: El desplazamiento o la retirada accidental de la sonda, así como su obstrucción se presentaron con frecuencia. El historial de accidente cerebrovascular, el puntaje superior en la escala de coma de Glasgow y la mayor edad son riesgos para el desplazamiento, mientras que la obstrucción es más frecuente en los pacientes con sonda ya al ingreso y en quienes reciben opioides en comprimidos vía sonda.

Palabras clave:

Nutrición enteral.
Intubación gastrointestinal.
Seguridad del paciente.
Efectos adversos.

INTRODUCTION

Among nasointestinal tube (NET)-related complications, mechanical complications are most feared by healthcare teams because of the potential harm they may cause. Nevertheless, most studies on the subject have stuck to case reports (1-2) or retrospective study designs (medical record reviewing) (3-4), or have included a reduced number of observations (5). Absence of robust studies precludes, for instance, estimating the actual incidence and risk factors for these complications, also known as adverse effects.

Literature reviews have shown considerable variability in the incidence of NET-related mechanical complications (6-8). Accidental traction or removal of the NET is the most frequent one, with a reported incidence of 15.3 % (9), 43.5 % (5), and 55.7 % (10) in patients who received care in emergency services, nursing wards, and intensive care units, respectively. Obstruction rates have ranged from 9 % to 35 % in the literature (6). Inadequate positioning of the distal end of the NET has ranged from 0.3 % to 16 %, with insertion into the trachea, lung, or pleura being most commonly described (7). Injuries to the nasal mucosa or epistaxis have ranged from 1.8 % to 5 % after tube insertion (6,8), whereas the diet aspiration rate resulting from inadequate positioning of the NET was 0.6 % in patients admitted to emergency services (9) and 15 % in elderly people (11). None of the aforementioned studies assessed risk factors for NET-related mechanical complications.

This category of complications has consequences for patients, such as reductions in food intake, delays in medication administration, need for removal of the device, exposure of patients to new insertion procedures, and even severe adverse effects, including death (1-3,9-12). Therefore, it is an obstacle for patient therapy as a whole, and justifies identification of the reasons behind it and how frequently it manifests so that safety barriers can be established throughout the process. The objective of the present study was to evaluate the incidence of NET-related mechanical complications and the risk factors associated with them.

METHODS

The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (13) guidelines were followed to develop a double cohort study. The data were collected in two stages: between June and November 2017 (cohort 1) and from May 2018 to May 2019 (cohort 2). The same research procedures were kept in both periods. The study was carried out in a teaching hospital in the Southern Region of Brazil with an 831-bed operational capacity, accredited by the Joint Commission International.

Patients who were 18 years old or older, admitted to clinical or surgical nursing wards with a NET already inserted, or who had it inserted at the hospital, were included. The device was a Dobbhoff 12FR tube. Patients who had been subjected to gastrostomy or jejunostomy, were confused and/or disoriented, were not able to consent to participate in the study, or were admitted to the hospital more than once were excluded.

Patients were selected by means of the electronic system that integrates the entire medical record by using prescriptions for feeding via NET as the starting point. A research assistant checked the list of patients who were using an enteric diet on a daily basis, aiming to include all potentially eligible patients, which reduced selection bias.

Before the study was initiated, the research team was trained, a process that was directly supervised by an experienced nurse. Agreement between observers was tested (14). The patients were monitored daily, from the beginning until discontinuation of nutrition administration via NET, transfer, hospital discharge, or death. The presence of one or more of the following mechanical complications was considered as the outcome: a) accidental traction or removal of the NET, caused by patients themselves or other people; b) obstruction of the NET (lumen blockage); c) inadequate positioning of the distal end of the NET (trachea, bronchi, lung, middle and distal third of the esophagus, or when the distal end of the NET turns toward the esophagus), as documented by an X-ray image; d) injury to the nasal mucosa with epistaxis; and e) aspiration of enteric diet as documented by an X-ray image or described in the medical record by the care team.

Other evaluated variables were: a) clinical characteristics of the patients, including underlying diseases, current diseases, Alzheimer's or Parkinson's or vascular dementia, psychomotor agitation, level of consciousness (assessed by using the Glasgow Coma Scale), presence of NET at hospital admission (designated by the researchers as "previous NET"), and the Charlson Comorbidity Index; b) medications administered via NET (pharmaceutical dosage forms and number of doses); c) NET care routine fulfillment checklist (flushing with water before and after administration of medications, after administration of nutrition, and every four hours; replacement of the nutrition equipment, precautions with infusion bombs; proper attachment of the tube; checking of the external length of the NET, that is, the distance between the proximal end and the point of insertion in the nostril, as a way of estimating if there was traction of the device; (d) presence of mechanical restraints in agitated or confused patients; e) presence of accompanying person; and f) number of patients per nurse.

The data were obtained by means of direct observation and by consulting medical records. They were recorded in electronic forms on the Google Forms® platform. Determination of the sample size followed Fletcher's recommendation (15) of including 10 outcomes for each variable in the multiple regression model. Therefore, it was not possible to evaluate the risk factors associated with the outcome for infrequent events.

The data were analyzed using SPSS® version 20.0 by observing the variables' characteristics and distribution. The incidence of NET-related mechanical complications was assessed by calculating the cumulative incidence [(number of events/total number of patients at risk)* 100] and incidence density [(number of events/total number of patient days of observation while at risk during study)* 1000], with their respective 95 % confidence intervals (CI).

After application of a univariate analysis, the Cox proportional hazards model was used to evaluate risk of traction or removal and obstruction of the NET, after it was fitted to time of exposure to the tube. The generalized estimating equations model was applied by considering each observation carried out with a patient as a sampling unit. The adopted level of significance was 5 % ($p \leq 0.05$).

The methodological and ethical aspects of the proposal were approved (Certificate of Presentation for Ethical Evaluation no. 63247916.5.0000.5327), and all included patients consented to participate in the study.

RESULTS

The study followed 494 patients, totaling 3,676 patient days of observation over a median of 5 (3-10) days. Minimum age was 18 years and maximum age was 104 years, with most patients (69.4 %) being 60 years old or older. The most frequent reasons for admission were neoplasias (28.9 %) in structures in the mouth, pharynx, larynx, and esophagus ($n = 70$), stomach ($n = 25$), intestines ($n = 13$), and other sites ($n = 35$). The patients showed a median of 3 (1 to 4) comorbidities, with the maximum number of diseases described for the same patient being 12. Systemic arterial hypertension (45.1 %), smoking

(41.7 %), alcoholism (22.7 %), diabetes (20.2 %), and stroke (11.5 %) were most frequent. The proportion of patients who were admitted to the hospital with a NET in (previous NET) was 16 %. The other characteristics are shown in table I.

Table I. Sample characterization.
Data expressed as mean $\pm$ standard deviation, or median (25th percentile to 75th percentile), or absolute number (relative number)

Variables	Total sample (n = 494; 100 %)
Age (years)	65.1 $\pm$ 14.1
Gender	
Male	277 (56.1)
Brazilian level of education categories*	
Illiterate	73 (14.7)
Elementary/High school (complete or not)	400 (81)
Higher education (complete or not)	21 (4.3)
Reason for hospital admission	
Neoplasia-related	143 (28.9)
Neurological	141 (28.5)
Gastrointestinal	75 (15.2)
Respiratory	62 (12.6)
Cardiovascular	23 (4.7)
Others	50 (10.1)
Hospitalization unit	
Clinical	280 (56.7)
Surgical	214 (43.3)
Charlson comorbidity index	4 (3-6)
Reason for indication of NET	
Decreased level of consciousness	180 (36.4)
Dysphagia	91 (18.4)
Postoperative period	83 (16.8)
Inappetence/Malnutrition	77 (15.6)
Gastrointestinal tract obstruction	63 (12.8)
BMI classification†	
Underweight (< 18.5 kg/m ²)	57 (14.2)
Normal weight (18.5 to 24.9 kg/m ²)	173 (43.1)
Overweight (25 to 29.9 kg/m ²)	106 (26.2)
Obesity (> 30 kg/m ²)	66 (16.5)
Reason for leaving the study	
Ability to receive foodorally	312 (63.2)
Transfer	88 (17.8)
Hospital discharge	21 (4.3)
Gastrostomy/Jejunostomy	11 (2.2)
Death	38 (7.7)
Others	24 (4.9)

Source: study data, 2020. *Brazilian level of education categories: elementary school covers nine years, high school covers three years. †BMI: body mass index (considering the classification of nutritional status of adults). NET: nasoenteral tube.

One third of the patients ($n = 163$) experienced accidental traction or removal of the NET, and obstruction occurred in 17 cases. Inadequate positioning of the distal end of the NET and bleeding in the nasal mucosa were found in only one patient each (0.2 % each). There was no record of food bronchoaspiration during the study period (Table II).

Over the 3,676 patient days of observation the researchers identified 273 episodes of accidental traction or removal of the NET. Most patients ($n = 101$) pulled out or removed the NET a single time. However, one of the patients experienced this event eight times. There were 24 cases of obstruction, and 5 patients had more than one obstruction episode (2 experienced the event 3 times, and 3 experienced the event twice). These data are shown in table III.

A history of stroke or neoplasia was independently associated with risk of accidental traction or removal of the NET, fitted for days of use of the device during hospitalization. The only independent risk factor for obstruction was use of the NET before

hospital admission (previous NET), although the univariate analysis showed that the reason for indication of the NET “gastrointestinal tract obstruction” was statistically significant (HR: 6.69; 95 % CI: 1.67 to 26.8; $p = 0.007$) (Table IV).

The analysis of data about each observation day (patient days, with $n = 3,676$) indicated an increase in risk by 75 % for accidental traction or removal of the NET associated with a history of stroke. Each extra point on the Glasgow Coma Scale and each year in patient age led to an increase in risk by 9 % and 2 %, respectively. In contrast, each measurement of the external length of the NET was associated with an 11 % reduction in the risk of accidental traction or removal of the device. For NET obstruction, only one independent factor was found: the proportion of observations in which opioids in the form of pills were administered via the NET (Table V).

Only one case of inadequate positioning of the distal end of the NET (in which an imaging test showed that the distal end of the device was turned toward the esophagus), and one case

Table II. Cumulative incidence and 95 % confidence interval (95 % CI) of NET-related mechanical complications

Mechanical complication	Total number of patients with the complication	Cumulative incidence and 95 % CI
Accidental traction or removal	$n = 163$	33 % (95 % CI: 28.9 % to 37.2 %)
Obstruction	$n = 17$	3.4 % (95 % CI: 2.1 % to 5.3 %)
Inadequate positioning of the distal end	$n = 1$	0.2 % (95 % CI: 0.01 % to 0.99 %)
Bleeding in the nasal mucosa	$n = 1$	0.2 % (95 % CI: 0.01 % to 0.99 %)

Source: study data, 2020. NET: nasoenteral tube.

Table III. Incidence density and 95 % confidence interval (95 % CI) of NET-related mechanical complications

Mechanical complication (number of events)	Incidence density and 95 % CI
Accidental traction or removal ($n = 273$)	74.3/1,000 patient days (95 % CI: 65.7/1,000 to 83.6/1,000)
Obstruction ($n = 24$)	6.53/1,000 patient days (95 % CI: 4.2/1,000 to 9.7/1,000)
Inadequate positioning of the distal end ($n = 1$)	0.25/1,000 patient days (95 % CI: 0.01/1,000 to 1.40/1,000)
Bleeding in the nasal mucosa ($n = 1$)	0.25/1,000 patient days (95 % CI: 0.01/1,000 to 1.40/1,000)

Source: study data, 2020. NET: nasoenteral tube.

Table IV. Cox proportional hazards regression analysis to evaluate factors independently associated with mechanical complications related to accidental traction or removal and obstruction of the NET

Variables	Raw HR (95 % CI)	p	Fitted HR (95 % CI)	p
Accidental traction or removal of the NET				
History of stroke	1.59 (1.05 to 2.42)	0.030	1.69 (1.09 to 2.64)	0.020
Previous neoplasia	0.62 (0.44 to 0.89)	0.009	0.61 (0.42 to 0.89)	0.011
Obstruction				
Previous NET*	3.56 (1.31 to 9.66)	0.013	3.56 (1.31 to 9.66)	0.013

Source: study data, 2020. *Patient was admitted to the hospital with a NET in. NET: nasoenteral tube.

Table V. Analysis of generalized estimating equations with a binary logistic model to evaluate factors independently associated with the mechanical events of accidental traction or removal and obstruction of the NET

Variables	Relative risk (RR)	p
<i>Accidental traction or removal of the NET</i>		
History of stroke	1.75 (1.09 to 2.80)	0.021
External measurement of the NET*	0.89 (0.79 to 0.99)	0.046
Glasgow Coma Scale**	1.09 (1.03 to 1.15)	0.002
Age	1.02 (1.00 to 1.04)	0.049
<i>Obstruction</i>		
Prescription of opioids in the form of pills	6.09 (1.37 to 27.2)	0.018

Source: study data, 2020. *The number of external measurements of the NET taken over 24 hours was assessed. †Glasgow Coma Scale – score from 3 to 15; the average was calculated according to follow-up time. NET: nasoenteral tube.

of epistaxis secondary to insertion of the NET, were recorded. In both cases, the mechanical complications were not characterized as severe adverse effects, and the patients' condition improved, with neither increased length of hospital stay nor need for extra therapeutic measures.

DISCUSSION

The present study analyzed data from patients and daily observations of patients (patient days), and established that NET-related mechanical complications, especially traction and obstruction, were frequent. It also showed the risk factors associated with these two outcomes.

Few well-designed prospective studies have assessed the incidence of accidental traction or removal of a NET in patients admitted to nursing wards and the risk factors associated with these events. Only one multicenter study (16), carried out in seven Brazilian hospitals, evaluated the factors associated with NET-related mechanical complications in patients who used this device. The reported incidence of accidental traction or removal of the device (70.1 %), obstruction of the device (13.1 %), epistaxis (2.6 %), and bronchoaspiration (4.7 %) were higher than those found in the present study. The above-mentioned study identified an increase in the risk of NET-related mechanical complications, which also included pneumothorax, organ perforation, tube migration, injury caused by nasal pressure, and multiple attempts to insert the device in patients who required intensive care (OR = 4.72; 95 % CI: 1.43-15.52; $p = 0.011$). Sleepy patients showed a lower risk (OR = 0.24; 95 % CI: 0.10 to 0.61; $p = 0.003$). Although multicenter studies allow the inclusion of higher numbers of patients in samples and, consequently, of outcomes, they are heterogeneous regarding the routines of care provided for NET users because different procedures are adopted in different institutions. Additionally, grouping mechanical complications as a single outcome precludes the identification of the factors associated with each type of complication, which differ, as shown in the present study.

A history of stroke proved to be a risk factor for accidental traction or removal of the NET. Patients with this characteristic seem to benefit from enteral nutrition, temporarily or permanently, but the results indicated that they are more likely to experience accidental traction or removal of the device (17-20). The findings of the present study corroborated a study carried out in England that reported a high percentage of accidental traction or removal of the NET in a unit that provided care to patients who had had strokes (18). Over 5 months, 202 insertions of the NET in 75 patients were reported. Most (65 %) episodes of accidental traction or removal ($n = 127$) were caused by the patients themselves. In other cases, the device was removed for the following reasons: clinical justification (need to perform tests such as endoscopy, for example) (12.5 %); cough, nausea, or vomiting (9 %); resumption of oral nutrition (7.5 %); obstruction (2.5 %); and death (2.5 %). Accidental traction or removal of the NET in patients with a history of stroke also seems to be recurrent in other settings.

In clinical practice, there is a perception that the level of alertness or agitation of patients can contribute to increasing the chances of accidental traction or removal of the NET. The present study showed that the more alert and responsive the patients were, the higher the risk of accidental traction or removal of the device. Gimenes et al. (16) found a reduction by 76 % in the risk of NET-related mechanical complications in sleepy patients. Similar results were obtained, by applying a univariate analysis, in a study (9) in which patients were evaluated regarding incidents related to NET use in an emergency service. It showed that patients who were alert or agitated during NET insertion accidentally pulled out or removed the device more often than those who were calm or sleepy (78.3 % vs. 50.4 %; $p = 0.014$). Although the adopted methodologies and analysis strategies in the cited studies (9,16) were different from those used in the present study, it is suggested that the more alert or agitated the patients, the higher the risks of accidental NET traction or removal.

Surprisingly, previous neoplasia proved to be a protective factor for accidental traction or removal of the NET, reducing the chances of these events occurring in 39 % (after fitting

for days of use of the device). No study that has identified this association was found. However, the literature often addresses the use of feeding tubes in patients with neoplasias, especially those affecting the gastrointestinal tract (21) as well as the head and neck (22-23). A study (22) showed that NET use duration reached 22 months. Another analysis indicated that patients with neoplasia used the device for a longer period (previous NET) than those exposed to contact with the device for the first time (50.6 % vs. 30.6 %, $p = 0.001$). It is possible to speculate that this protective effect could be related to the length of exposure to the device, with longer periods increasing patients' knowledge and self-care regarding the use of the device, including measures to minimize the risk of accidental traction or removal, even in inpatients.

Routinely measuring the external length of the NET was implemented in the setting of the present study with the objective of early identification of accidental traction or removal episodes. When this routine was observed, there was a reduction of 11 % in the risk of these events, which suggests that the practice is effective and should be disseminated in other care settings, as previously suggested by other researchers (24), as part of the care protocol.

The literature has described different conditions that lead to tube obstruction (25-30). They include device model and diameter (26-28), food viscosity (25), a slope lower than 45° in the position of the patient during and after nutrition administration (26), skipping flushing the device with water after infusion of food and medications (26), and use of oral (solid) pharmaceutical forms in the tube (25).

The incidence of obstructions found in the present study (3.4 %) was lower than that reported in other studies (16,25). Factors such as administration of water via the device, number of times the tube was flushed, number of doses of medication administered via the device, and use of infusion pumps, among others, were not associated with obstruction. However, the risk of obstruction was around three times higher for patients with previous NET and five times higher for those who had had opioids in the form of pills administered via the NET. Fitting the model for days of use of the device can partially explain the higher risk of obstruction, that is, the longer the time using the tube, the higher the risk of obstruction.

Other authors evaluated the effect of administering solid pharmaceutical forms on the obstruction of Dobhoff 12FR tubes (25). The reported incidence of the event was 8 %. Patients who received food and medications concomitantly showed a higher risk of tube obstruction during the first 40 days of use of the device. Use of linagliptin (HR: 4.3; 95 % CI: 2.0 to 14.6; $p = 0.001$), nystatin (HR: 3.1; 95 % CI: 1.8 to 8.6; $p = 0.001$), rivaroxaban (HR: 2.4; 95 % CI: 1.4 to 6.2; $p = 0.004$), metformin (HR: 2.2; 95 % CI: 1.1 to 6.7; $p = 0.048$), and high-protein food (HR: 1.9; 95 % CI: 1.2 to 4.7; $p = 0.010$) were risk factors. It should be noted that the authors assessed obstruction-free time for patients who received solid pharmaceutical forms via the NET and those who did not. In the former group, this time was significantly shorter.

Many oral medications are not suitable for administration via feeding tubes, similar to some in viscous liquid form (31-34). Measures such as training teams regarding adequate preparation of drugs, diluting medication before administering (35-36), reviewing prescriptions, and standardizing medications to be administered via the NET (31-34) are among the most widely cited mechanisms to prevent obstructions.

As in all cohort studies, especially retrospective studies, only the variables that derived from the initial planning of the study were analyzed. Other variables that were not monitored, including the whole process of administration of medications via the NET, from preparation to administration itself, could explain at least some of the complications. However, the analysis covered a large number of other clinical and care routine variables that were prospectively monitored by a qualified research team, which allowed a better understanding of such things as the need to pay special attention to patients with a history of stroke.

It must be emphasized that the present study was intended to prospectively evaluate, not only the incidence of NET-related mechanical complications, but also the factors associated with accidental traction or removal and obstruction of this type of device by applying methodological rigor and a robust statistical analysis. One contribution of the present study that stands out is the finding, relevant to healthcare professionals, that accidental traction or removal of the NET is frequent, even in a hospital with a safety culture. The other mechanical complications, although less frequent, must be monitored, especially because of their potential severity. Additionally, the study provides healthcare teams with clues about patient characteristics that can be risk factors for mechanical complications.

CONCLUSION

The incidence of accidental NET traction or removal and obstruction found in the present study was similar to that reported in the literature: one-third of patients experienced accidental traction or removal of the device. Inadequate positioning of the NET's distal end and bleeding in the nasal mucosa were infrequent complications, and no episode of bronchoaspiration was recorded.

More attention should be paid to patients with a history of stroke, higher scores on the Glasgow coma scale, and/or older age, since these factors increased the risk of accidental NET traction or removal in the present study. In contrast, patients with neoplasia showed a lower risk of experiencing accidental traction or removal of the device, a finding that was not fully understood. Another factor that proved capable of reducing the chances of occurrence of these NET-related events was measuring the external length of the tube. Special attention must be paid to patients who are admitted to hospital with a NET already in because of another hospitalization, and those who receive opioids in the form of pills via the feeding tube, since these two groups showed an increased risk of NET obstruction.

REFERENCES

- Motta APG, Rigobello MCG, Silveira RCCP, Gimenes FRE. Nasogastric/nasenteric tube-related adverse events: an integrative review. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2021;29:e3400. DOI: 10.1590/1518-8345.3355.3400
- Anziliero F, Silva BA, Dal Soler BE, Corrêa APA, Beghetto MG. Adverse events involving enteral tubes: an integrative review. *Rev baiana enferm* 2019;33:e33850. DOI: 10.18471/rbe.v33.33850
- Sparks DA, Chase DM, Coughlin LM, Perry E. Pulmonary complications of 9,931 narrow-bore nasogastric tubes during blind placement: a critical review. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(5):625-9. DOI: 10.1177/0148607111413898
- De Aguiar-Nascimento JE, Kudsk KA. Clinical Costs of Feeding Tube Placement. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31(4):269-73. DOI: 10.1177/0148607107031004269
- Cervo AS, Magnago TSBS, Carollo JB, Chagas BP, Oliveira AS, Urbanetto JS. Adverse events related to the use of enteral nutritional therapy. *Rev Gaúcha Enferm* 2014;35(2):53-9. DOI: 10.1590/1983-1447.2014.02.42396
- Blumenstein I, Shastri YM, Stein J. Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol* 2014;20(26):8505-24. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8505
- Halloran O, Grecu B, Sinha A. Methods and complications of nasogastric intubation. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(1):61-6. DOI: 10.1177/0148607110370976
- Metheny NA, Meert KL, Clouse RE. Complications related to feeding tube placement. *Current Opinion in Gastroenterology* 2007;23(2):178-82. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3280287a0f
- Anziliero F, Beghetto MG. Incidents and adverse events in enteral feeding tube users: warnings based on a cohort study. *Nutr Hosp* 2018;35(2):259-64. DOI: 10.20960/nh.1440
- Pereira SEM, Coelho MJ, Mesquita AMF, Teixeira AO, Graciano AS. Causes for the unplanned removal of the feeding tube in intensive care. *Acta Paul Enferm* 2013;26(4):338-44. DOI: 10.1590/S0103-21002013000400007
- Attanasio A, Bedin M, Stocco S, Negrin V, Biancon A, Cecchetto G, et al. Clinical outcomes and complications of enteral nutrition among older adults. *Minerva Med* 2009;100(2):159-66.
- Boullata JJ, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A, et al. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(1):15-103. DOI: 10.1177/0148607116673053
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública* 2010;44(3):559-65. DOI: 10.1590/s0034-89102010000300021
- Silva SMR, Corrêa APA, Santarém MD, Assis MCS, Beghetto MG. Interobserver agreement in using a checklist for the safe administration of enteral nutrition. *Nutr Hosp* 2021. DOI: 10.20960/nh.03578
- Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 5. Ed. Artmed: Porto Alegre; 2014.
- Gimenes FRE, Baracioli FFLR, Medeiros APd, Prado PRd, Koepp J, Pereira MCA, et al. Factors associated with mechanical device-related complications in tube fed patients: A multicenter prospective cohort study. *PLoS ONE* 2020;15(11):e0241849. DOI: 10.1371/journal.pone.0241849
- Martins AS, Rezende NA, Torres HEG. Occurrence of complications and survival rates in elderly with neurological disorders undergoing enteral nutrition therapy. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58(6):691-7. DOI: 10.1590/S0104-42302012000600014
- Brazier S, Taylor SJ, Allan K, Clemente R, Toher D. Stroke: ineffective tube securement reduces nutrition and drug treatment. *British Journal of Nursing* 2017;26(12):656-63. DOI: 10.12968/bjon.2017.26.12.656
- Cavalcante TF, Araújo TL, Oliveira ARS. Effects of nasogastric catheterization in patients with stroke and dysphagia. *Rev Bras Enferm* 2014;67(5):825-31. DOI: 10.1590/0034-7167.2014670522
- Ang SY, Lim ML, Ong HS, Chong JNC, Ng XP, Lam M, et al. A descriptive study of enteral tube feeding among adults in an acute care tertiary hospital - patient selection, characteristics and complications. *Clin Nutr ESPEN* 2020;37:58-64. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.03.021
- Barbosa LBG, Fortes RC, Toscano BAF. Formulas immunomodulating impact of patients with cancer of the gastrointestinal tract: a literature review. *J Health Sci Inst* 2017;35(1):49-54.
- Seignot IC, Lagranja GC, Llop CP, Serrano LC, Maristany CPP, Vilà MP. Head and neck cancer patients included at home enteral nutrition by tube. *Nutr Hosp* 2009;24(5):543-7. DOI: 10.3305/nh.2009.24.5
- Camargo S, Oselame GB, Neves EB. Influence on early nasogastric probing in body mass index of patients with head and neck neoplasms. *J Health Sci Inst* 2014;32(1):48-52.
- Macedo ABT, Assis MCS, Milioni KC, Canto DF, Souza CMB, Chaves EHB. Elaboration and validation of a protocol for safe administration of enteral nutrition in hospitalized patients. *Rev Gaúcha Enferm* 2021;42(esp):e20200181. DOI: 10.1590/1983-1447.2021.20200181
- Borges JLA, De Souza IAO, Costa MCV, Ruotolo F, Barbosa LMG, De Castro I, et al. Causes of nasogastric tube obstruction in tertiary hospital patients. *European Journal of Clinical Nutrition* 2020;74:261-7. DOI: 10.1038/s41430-019-0475-0
- Wanden-Berghe C, Patino-Alonso MC, Galindo-Villardón P, Sanz-Valero J. Complications Associated with Enteral Nutrition: CAFANE Study. *Nutrients* 2019;11:2041. DOI: 10.3390/nu11092041
- Escuro AA, Burns B, McLaughlin K, Lopez R, Cresci GA. Dietitians' Evaluation of Clearing Luminal Occlusions of Gunk (DECLEOG): A Pilot Feasibility Study. *Nutr Clin Pract* 2019;35(1):142-8. DOI: 10.1002/ncp.10318
- Stumpf JL, Kurian RM, Vuong J, Dang K, Kraft MD. Efficacy of a Creon Delayed-Release Pancreatic Enzyme Protocol for Clearing Occluded Enteral Feeding Tubes. *Annals of Pharmacotherapy* 2014;48(4):483-7. DOI: 10.1177/1060028013515435
- Yamamoto S, Komori M, Yoshihara H. Complete Clogging by Fungus Ball: A Rare Complication of Gastrostomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(5):A29-30. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.017
- Chavda V, Alhammali T, Farrant J, Naidu L, El-Rabaa S. Nasogastric tube knotting: a rare and potentially overlooked complication among healthcare professionals. *BMJ Case Rep* 2017;2017:pil:bcr-2017-220287. DOI: 10.1136/bcr-2017-220287
- Ramos CP, Kuhn EHG, Girardi AL, Demartini M, De Deus VF, Dias MF. Adequacy of prescribed medicines in patients using enteral feeding tube in a public hospital in the south of Brazil. *International Journal of Nutrology* 2017;10(3):99-105. DOI: 10.22565/ijn.v10i3.308
- Souza MRNS, Contarine LM, Barreto JBC, Santos CM, Bertoza VPST. Obstrução do cateter de nutrição enteral e a administração de fármacos sólidos na unidade de terapia intensiva adulto. *PerspectivasOnline: Biológicas & Saúde* 2018;8(26):42-53. DOI: 10.25242/886882620181313
- Jamal Y, Dumke EH. Standardization of solid oral medications via nasogastric tube in a hospital of Cascavel, Paraná. *Rev Thêma Sci* 2012;2(2):91-106.
- Carvalho AMR, Oliveira DC, Neto JEH, Martins BCC, Vieira VMSF, da Silva LMM, et al. Analysis of prescription for patients using enteral tube in a university hospital of Ceará. *Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo* 2010;1(1):17-21.
- Pereira RA, deSouza FB, Rigobello MCG, Pereira JR, Da Costa LRM, Gimenes FRE. Quality improvement programme reduces errors in oral medication preparation and administration through feeding tubes. *BMJ Open Quality* 2020;9:e000882. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-000882
- Alhashemi SH, Ghorbani R, Vazin A. Improving knowledge, attitudes, and practice of nurses in medication administration through enteral feeding tubes by clinical pharmacists: a case-control study. *Advances in Medical Education and Practice* 2019;10:493-500. DOI: 10.2147/amep.s203680



Trabajo Original

Pediatría

Is the physical fitness of schoolchildren dependent on their physical activity levels and nutritional status? The experience from Serbia

¿Depende la condición física de los escolares de sus niveles de actividad física y estado nutricional? La experiencia de Serbia

Sead Malicevic¹, Dragan Mirkov², Ivana Milanovic², Snezana Radisavljevic-Janic², Maja Batez³, Sanja Mazic⁴

¹College of Sports and Health. Belgrade, Serbia. ²Faculty of Sport and Physical Education. University of Belgrade. Belgrade, Serbia. ³Faculty of Sport and Physical Education. University of Novi Sad. Novi Sad, Serbia. ⁴School of Medicine. University of Belgrade. Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction: based on the presumed relationship between physical activity and physical fitness, it seems reasonable to expect that being active would result in sufficient fitness levels. However, the relationship between physical activity and fitness is not so plausible and needs deeper exploration.

Objectives: we conducted a study aimed at exploring: a) the potential variation in physical activity level by gender and school grade; and b) the effect of physical activity level, gender, and nutritional status on physical fitness test results.

Methods: a total of 2795 males and 2614 females participated in the study (11-14 years). Their physical fitness was assessed by measuring anthropometric status, muscular fitness, endurance, flexibility, agility, and cardiorespiratory fitness, while their physical activity was assessed using the Physical Activity Questionnaire (PAQ-A).

Results: a higher percentage of boys were highly active, while a higher percentage of girls were scarcely active (χ^2 [2, n = 5017] = 151.4, $p < 0.01$). Decline in physical activity with age was higher in girls than in boys (χ^2 [6, n = 5409] = 90.4, $p < 0.01$). MANOVA revealed a significant effect of gender ($V = 0.009$, F [6, 3669] = 5.29, $p < 0.01$), nutritional status ($V = 0.193$, F [12, 7340] = 65.16, $p < 0.01$) and physical activity levels ($V = 0.043$, F [12, 7340] = 13.60, $p < 0.01$) on tests outcomes.

Conclusions: our study has shown that activity level in Serbian schoolchildren declines with age and is affected by nutritional status. Nutritional status represents a significant factor confounding physical fitness scores, regardless of activity levels.

Keywords:

Physical fitness. Children.
Physical activity. Nutritional status. Overweight.

Resumen

Introducción: basado en la presumible relación entre la actividad física y la condición física, parece razonable esperar que ser activo físicamente resulte en niveles suficientes de condición física. Sin embargo, la relación entre la actividad física y la forma física no es tan plausible y necesita una exploración más profunda.

Objetivos: realizamos un estudio con el objetivo de explorar: a) la variación potencial en el nivel de actividad física en función del género y el grado escolar; y b) el efecto del nivel de actividad física, el género y el estado nutricional en el resultado de las pruebas de condición física.

Métodos: un total de 2795 hombres y 2614 mujeres participaron en el estudio (11-14 años). Su condición física se evaluó midiendo el estado antropométrico, la aptitud muscular, la resistencia, la flexibilidad, la agilidad y la aptitud cardiorrespiratoria, mientras que la actividad física se evaluó mediante el Cuestionario de Actividad Física (PAQ-A).

Resultados: un mayor porcentaje de niños eran muy activos, mientras que un mayor porcentaje de niñas eran poco activas (χ^2 [2, n = 5017] = 151.4, $p < 0.01$). La disminución de la actividad física con el incremento de la edad fue mayor en las niñas que en los niños (χ^2 [6, n = 5409] = 90.4, $p < 0.01$). El MANOVA reveló un efecto significativo del género ($V = 0.009$, F [6, 3669] = 5.29, $p < 0.01$), el estado nutricional ($V = 0.193$, F [12, 7340] = 65.16, $p < 0.01$) y los niveles de actividad física ($V = 0.043$, F [12, 7340] = 13.60, $p < 0.01$) en los resultados de las pruebas.

Conclusiones: nuestro estudio ha demostrado que el nivel de actividad física en los escolares serbios disminuye con la edad y se ve afectado por el estado nutricional. El estado nutricional representa un factor significativo que confunde las puntuaciones de condición física, independientemente de los niveles de actividad.

Palabras clave:

Condición física. Escolares.
Actividad física. Estado nutricional. Sobrepeso.

Received: 06/09/2021 • Accepted: 18/01/2022

Conflicts of interest: the authors declare none.

Malicevic S, Mirkov D, Milanovic I, Radisavljevic-Janic S, Batez M, Mazic S. Is the physical fitness of schoolchildren dependent on their physical activity levels and nutritional status? The experience from Serbia. *Nutr Hosp* 2022;39(3):506-512

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03861>

Correspondence:

Dragan Mirkov. Faculty of Sport and Physical Education. University of Belgrade. Studentski trg, 1. Belgrade, Serbia
e-mail: dragan.mirkov@fsfv.bg.ac.rs

INTRODUCTION

It is well known that being physically active at a young age has a myriad of benefits (1), where reduction of risk of chronic diseases in later years is particularly important (2). Since physical fitness presents a measurable set of characteristics of an individual closely related to its ability to perform physical activity, it is not surprising that a growing body of evidence indicates that low levels of physical fitness in schoolchildren are associated with increased risk of cardio-metabolic diseases, all-cause mortality, and a variety of physiological and psychological problems (3). Therefore, identifying individuals with low levels of physical fitness and fore-hand intervention through their engagement in physical activities could be an effective protective measure for health risk factors regardless of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors (4).

Although there is no unified approach in the selection of physical fitness tests, how frequently they should be conducted, or how should the standards be constructed, there is general agreement that regular monitoring of physical fitness contributes to the formation of age- and gender-related norms, education of children and parents regarding the importance of being fit and prescription and evaluation of individual exercise programs (5). Moreover, when incorporated and systematically conducted within the education system through physical education (PE) classes, it becomes a powerful tool in building national/international strategies for a healthy population (6).

Measurement of activity amount and intensity is conducted mainly through indirect or direct assessment of energy consumption (7). Even though direct measurements (i.e., activity monitors, pedometers, heart rate monitors, doubly labeled water, and indirect calorimetry), offers more accurate data regarding the amount of physical activity (8), due to high expenses, limited ability to collect data over wider periods of time, and usually small samples available for these types of measurements, validated questionnaires are more suitable for the collection of data on the larger scale. It has been shown that the Physical Activity Questionnaire developed for children (PAQ-C) and adolescents (PAQ-A) enables reliable assessment of the type, frequency, and duration of children's physical activity (9).

Based on the presumed close relationship between physical activity and physical fitness, it seems reasonable to expect that being physically active would result in sufficient physical fitness levels. However, due to the tremendous number of factors affecting both constructs, the relationship between physical activity and fitness is not so plausible and needs deeper exploration (10). Surprisingly, a literature review on this issue in the school-age population shows a lack of publications addressing this topic.

An additional issue that makes it difficult to generalize the relationship between physical activity and fitness in schoolchildren is the diversity of activities involved, in both qualitative and quantitative manner. Namely, the sport-related organized activities available for schoolchildren, widely vary in frequency, duration, and intensity and therefore in metabolic costs (12). Furthermore, engagement in specific sports could favor only particular components of physical fitness (13). Finally, age and other factors

(i.e., social, economic, demographic, cultural) could also affect the relationship between physical activity and fitness in schoolchildren (14), making it challenging to explore and explain.

Having all these in mind, we performed a study aimed to explore: a) the potential variation in physical activity level across the gender, school grade, and nutritional status; and b) the effects of physical activity levels, gender, and nutritional status on physical fitness test outcomes. We hypothesized that the activity of schoolchildren will decline with age and nutritional status and that physically active children will achieve better scores in all physical fitness tests, regardless of nutritional status. We expect that our findings will provide some new insights toward understanding the factors which affect the relationship between physical fitness, activity, and nutritional status in schoolchildren and motivate further research on this topic.

MATERIAL AND METHODS

SUBJECTS

Within a wider national study, 5409 (2795 male and 2614 female) participants, 5th-8th grade (11-14 years old) students of 19 elementary schools from the Belgrade region, participated in the study. In terms of age distribution, there were 1438 (26.6 %) students in fifth grade, 1363 (25.2 %) in sixth, 1298 (24.0 %) in seventh, and 1310 (24.2 %) students in eighth grade. During the study, all participants were healthy and regularly participated in physical education classes. The parents or legal guardians gave their written consent for all participants. The study protocol adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, and the Ethical Committee of the School of Medicine, University of Belgrade, approved it (2650/IV-5, dated 10 April 2018).

MEASUREMENTS AND TESTING

Physical Activity Questionnaire for Adolescents

To assess the physical activity (PA) level of subjects we administered the Physical Activity Questionnaire for Adolescents (PAQ-A) (15). The PAQ-A is an 8-item, self-administered 7-day recall questionnaire designed and validated to assess the participation of adolescents in different physical activities during the school year and is not used for assessment of physical activity during school breaks. Each item has a joint 5-point Likert-type scale. We used the Serbian version of the PAQ-A (38). On item 1 (spare time activity), the respondents assess the mean of all activities on the scale ranging between 1 ("no") to 5 ("7 times or more"). On items 2 to 7 (physical education, lunch, right after school, evenings, weekends), the scale ranges from 1 (lowest activity response) to 5 (highest activity response). Item 8 targets the mean of all days, and the scale ranges from 1 ("none") to 5 ("very often"). The last item, no. 9, is used to identify if the student had unusual activity during the previous week or was prevented from

practicing physical activities. The overall PAQ-A score is derived from the first 8 items, while the last item is not included in the overall score. The internal consistency obtained here is 0.72 and is in line with previously reported data (9). Based on their overall scores, subjects were further classified into three groups (Low, Moderate and High Activity) using a K-means cluster analysis.

Anthropometric measurements

Body height was measured using a Seca 208 stadiometer (Seca Instruments Ltd., Hamburg, Germany). During the measurement, the subjects were barefoot, wearing only physical education garments. The subjects' task was to straighten their back as much as possible, put their heels together, and keeping their heads in the Frankfurt plane position. The results were read on a scale of a stadiometer headpiece with an accuracy of 0.1 cm.

Body mass was measured to the nearest 0.1 kg using the pre-calibrated weighing scale (Tanita Inner Scan Model BC-532, Tanita Europe GmbH., Sindelfingen, Germany). The scale was placed on a solid horizontal surface. The subjects were barefoot, wearing only physical education clothing. During the measurement, they were standing in an upright position in the center of the scale, looking straight ahead and remaining motionless until the measurement was completed. The readings were shown on the scale display and read by an examiner.

Body mass index (BMI) was calculated by dividing body mass in kilograms by body height in square meters (kg/m^2). The classification of children on those being overweight or with obesity, was performed based on the approach developed by the Childhood Obesity Working Group of the International Obesity Task Force. Based on provided international gender and age-specific BMI cut-off points for children (16), those whose BMI corresponded to an adult BMI between 25 and 30 were considered as overweight, and children with a BMI corresponding to an adult BMI of ≥ 30 were categorized as obese.

Physical fitness testing

Evaluation of the health-related physical fitness was done using a battery of tests consisting of tests for flexibility, muscular strength (abdominal endurance strength, lower limb explosive strength, and upper body strength and endurance), speed of movement, agility and coordination, and cardiovascular endurance.

To assess flexibility we used the Sit and Reach test. The subject was seated on the floor with both legs fully extended, shoulder-width apart, and feet placed flat against the box. The task was to slowly reach forward (without jerking), sliding the hands across the top of the ruler, and hold the final position for at least two seconds. A reach distance of 15 cm on the ruler corresponded with the position of the feet against the box. The better record (in cm) in two attempts was recorded (6).

To assess abdominal endurance strength we used the Sit-ups test. The subjects lied down in the supine position on a mat with

their knees bent at 90 degrees and their feet flat on the floor, held down by the examiner. The hands were placed at the back of the head, with fingers interlocked. On the mark "Go!" the subject had to contact the knees with their elbows and return to the starting position as many times as possible in 30 s. The total number of repetitions completed in 30 s was recorded (6).

To evaluate lower-limb explosive strength we used the Standing Long Jump test. The subject stood behind the starting line and was instructed to push off vigorously and jump as far as possible. They had to land with the feet together and to stay in reached position, without falling. The distance was measured from the take-off line to the point where the back of the heel nearest to the take-off line lands on the floor. A further attempt was allowed if the subject fell or touched the floor with any other part of the body. The best record, measured in centimeters, in two attempts was recorded (6).

To evaluate upper-body muscle strength and endurance we used the Flexed (Bent) Arm Hang test, by timing how long someone can remain with the chin above a horizontal bar. The subject is assisted into position, the body lifted to a height so that the chin is level with the horizontal bar. The bar is grasped using an overhand grip with the hands shoulder width apart. The timing starts when the subject is released. They should attempt to hold this position for as long as possible. Timing stops when the person's chin falls below the level of the bar, or the head is tilted backward to enable the chin to stay level with the bar (6).

The test 4 x 10 m Shuttle Run test was used to measure speed of movement, agility, and coordination. Two parallel lines are drawn on the floor (with tape) 10 m apart. In the start line there is one sponge (B) and in the opposite line there are two sponges (A, C). When the start is given, the child (without sponge) runs as fast as possible to the other line and returns to the starting line with the sponge (A), crossing both lines with both feet. The sponge (A) is changed by the sponge B in starting line. Then go back running as fast as possible to the opposite line and change the sponge B by the C one and run back to the starting line (6).

To assess cardiovascular endurance we used 20-meter Shuttle Run test. All subjects were required to run between two lines 20 m apart with the time indicated with an audio signal. The initial speed of the signal was 8.5 km/h and was increased by 0.5 km/h/min (1 min equal to 1 stage). The test ended when subject stopped running due to fatigue or failed to reach the line before the next signal for two consecutive times. The time of the last completed lap was recorded, in seconds (6).

STATISTICS

Descriptive statistics (mean, SD, range) were calculated for all variables across genders and school grades. Before performing statistical analysis, all variables were checked for normality. In cases where necessary, an adequate transformation has been applied. However, for the final interpretation of the results, the data were back-transformed.

The chi-square test was performed to explore potential variations in the distribution of differently active children concerning

age, school grade, and nutritional status. Differences in physical fitness test outcomes (Standing Long Jump test, sit-ups for 30 s, 20-meter Shuttle Run, Sit And Reach, 4 x 10 agility test, and hanging bent arms) between boys and girls of different activity levels (low, moderate, and high) were investigated using the three-way MANOVA with fitness test outcomes as dependent variables and gender, nutritional status, and activity levels as independent variables, followed by ANOVA and Bonferroni correction. All statistical analyses, except the LMS method, were performed using JASP computer software (Version 0.14.1). Statistical significance was set for all tests at the alpha level of 0.05. Please note that for each school grade and gender, individual fitness tests outcomes were converted to Z-values and then further to percentiles using the LMS statistical method (44). Calculation of Z-values and power transformation (calculating lambda-Box Cox transformation parameter by maximizing the profile log-likelihood of a linear model fitted to the corresponding variable) was applied using R with RStudio (17) and the “Forecast” package (18).

RESULTS

Descriptive statistics for all variables are presented in table I. The distribution of children of different activity levels across nutritional statuses, school grades, and genders are presented in figure 1. The distribution of high, moderate, and low activity children among boys and girls was different ($\chi^2 [2, n = 5017] = 151.4, p < 0.01$), where 14 % of boys and 22 % of girls were low-activity, while 29 % of boys and 16 % of girls were highly active.

The distribution also varied across grades ($\chi^2 [6, n = 5409] = 90.4, p < 0.01$)—whereas the percentage of high activity was highest in 5th grade (27 %) and lowest in 8th grade (19 %), the percentage of low activity was lowest in 5th grade (13 %) and highest in 8th grade (25 %), being more prominent in girls (14 % with low activity in 5th and 33 % in 8th grade; 23 % highly active in 5th and

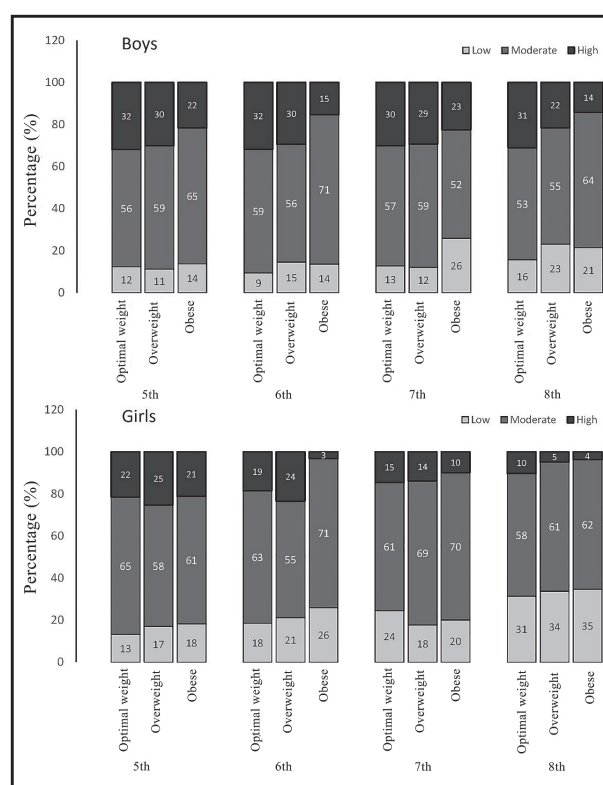


Figure 1.

Distribution of low, moderate, and high activity in boys and girls across grades and relative to their nutritional status.

9 % in 8th grade) than in boys (12 % with low activity in 5th and 18 % in 8th grade; 30 % highly active in 5th and 27 % in 8th grade).

Using Pillai's trace in MANOVA, there was a significant effect of gender ($V = 0.009, F [6, 3669] = 5.29, p < 0.01$), nutritional status ($V = 0.193, F [12, 7340] = 65.16, p < 0.01$) and phys-

Table I. Descriptive statistics of applied physical fitness tests (mean [standard deviation] and range [minimum-maximum])

Variable	Male		Female	
	Mean (SD)	Min-max	Mean (SD)	Min-max
Body height (m)	1.61 (0.11)	1.27-1.93	1.59 (0.09)	1.15-1.90
Body mass (kg)	53 (14)	16-119	51 (12)	22-111
BMI (kg/m ²)	20.2 (3.7)	11-39	19.9 (3.5)	13-39
Sit and Reach (cm)	23 (6)	2-53	21 (7)	1-53
Standing Long Jump (cm)	146 (25)	50-225	155 (27)	50-255
Situps 30 s (No.)	20 (5)	2-35	22 (5)	1-40
Flexed Arms Hang (s)	21 (19)	0.00-123	26 (23)	0.00-127
4 x 10 Shuttle Run (s)	13.25 (1.38)	9.00-23.00	12.79 (1.44)	9.00-23.00
20-meter Shuttle Run (s)	206 (92)	40-600	235 (109)	30-716

ical activity levels ($V = 0.043$, $F[12, 7340] = 13.60$, $p < 0.01$) on physical fitness test outcomes, with no interactions among them. Further separate univariate ANOVAs revealed significant treatment effects of nutritional status and activity levels on all dependent variables (except for activity levels on Sit And Reach), while a significant effect of gender was only detected on sit-ups for 30 s (Table II).

Finally, a *post hoc* analysis indicated that children with higher activity levels and optimal weight achieved better scores in almost all physical performance tests, while being overweight or obese had the highest effect on the tested outcomes (Fig. 2).

DISCUSSION

The study aimed to explore the potential variation in physical activity level across the genders, school grades, and nutritional statuses, and the effect of physical activity level, gender, and nutritional status on physical fitness test outcomes. Our results revealed that activity level declines with age and nutritional status, particularly in girls and children with obesity. Specifically, the decline in physical activity in boys was present due to a decline in boys with overweight and particularly with obesity, while the proportion of activity levels in optimal-weight children was stable across the school grades. However, in girls the fall in physical activity was recorded regardless of nutritional status. In addition, physically active, optimal-weight children achieved higher scores in most physical fitness tests, while children with obesity achieved lower scores regardless of their physical activity levels relative to nutritional status.

Due to its apparent importance for health status, schoolchildren's physical activity and fitness have attracted interest from researchers and practitioners for decades (1). Although differences in physical activity assessment methodology, variation in age groups covered, and sample size make comparing the outcomes difficult, most studies have registered a decline in physical activity with age, and boys are more active than girls (19). In addition, in their systematic review, Jiménez-Pavón and coworkers

(20) reported that consistent negative associations between physical activity and nutritional status were observed. Therefore, it is not surprising that findings in our study revealed that the Serbian older schoolchildren, particularly girls, are less active than their younger counterparts. This trend is most prominent in children with overweight and obesity.

The main findings of our study are: a) with respect to physical activity and nutritional status, boys and girls scored similarly in all tests; b) nutritional status had the highest impact on the physical fitness tests (except for Sit And Reach test), whereas c) even highly active children with overweight and obesity scored lower than scarcely active, optimal-weight children. The first one was expected since we used relative data (percentiles) for comparison, keeping in mind that the structure of physical fitness is invariant over gender and age (21). However, previous studies exploring gender differences in physical fitness, using mainly absolute values, have reported higher scores in boys than girls, except for the Sit And Reach test (22,23). The findings regarding the effect of nutritional status on physical performance tests revealed that for both boys and girls, in tests of muscle fitness, agility, and cardiorespiratory fitness, optimal-weight children achieved higher scores than children with overweight or obesity. These findings are also in line with studies from other countries (24-27).

The most important finding of our study is that in all tests (except for Sit And Reach) highly active, but overweight and particularly obese children have achieved lower scores when compared to little active, optimal-weight counterparts. Previous studies investigating the relationship between fitness and nutritional status reported that more active children were likely to be relatively fit and lean (50) and that their performance on fitness tests was positively associated with organized physical activities, but not with their participation in non-organized physical play outside school (28). Furthermore, fitness was a stronger correlate and could better predict obesity than physical activity (26), while the nutritional status of boys and girls was inversely related to fitness and activity (29). However, a study on eight- and nine-year-old schoolchildren reported that daily physical activity and participating in organized sports activities strongly correlated with nutritional

Table II. Main effects obtained through ANOVAs (F and corresponding p values), and effect size measures (η^2 , eta squared) for applied physical fitness tests

Variable	Gender			Activity			Nutritional status		
	F (1, 3674)	p	η^2	F (2, 3674)	p	η^2	F (2, 3674)	p	η^2
Sit and Reach	0.46	0.499	0.000	2.28	0.103	0.001	0.67	0.513	0.000
Standing Long Jump	0.97	0.324	0.004	8.78	< 0.001	0.004	141.22	< 0.001	0.057
Situps in 30 s	12.75	< 0.001	0.003	15.46	< 0.001	0.006	77.61	< 0.001	0.032
Flexed Arm Hang	0.16	0.692	0.000	1.78	0.17	0.000	240.58	< 0.001	0.099
Shuttle Run	2.61	0.107	0.000	16.33	< 0.001	0.007	124.94	< 0.001	0.055
4 x 10 Shuttle Run	1.92	0.166	0.000	10.57	< 0.001	0.005	93.14	< 0.001	0.040

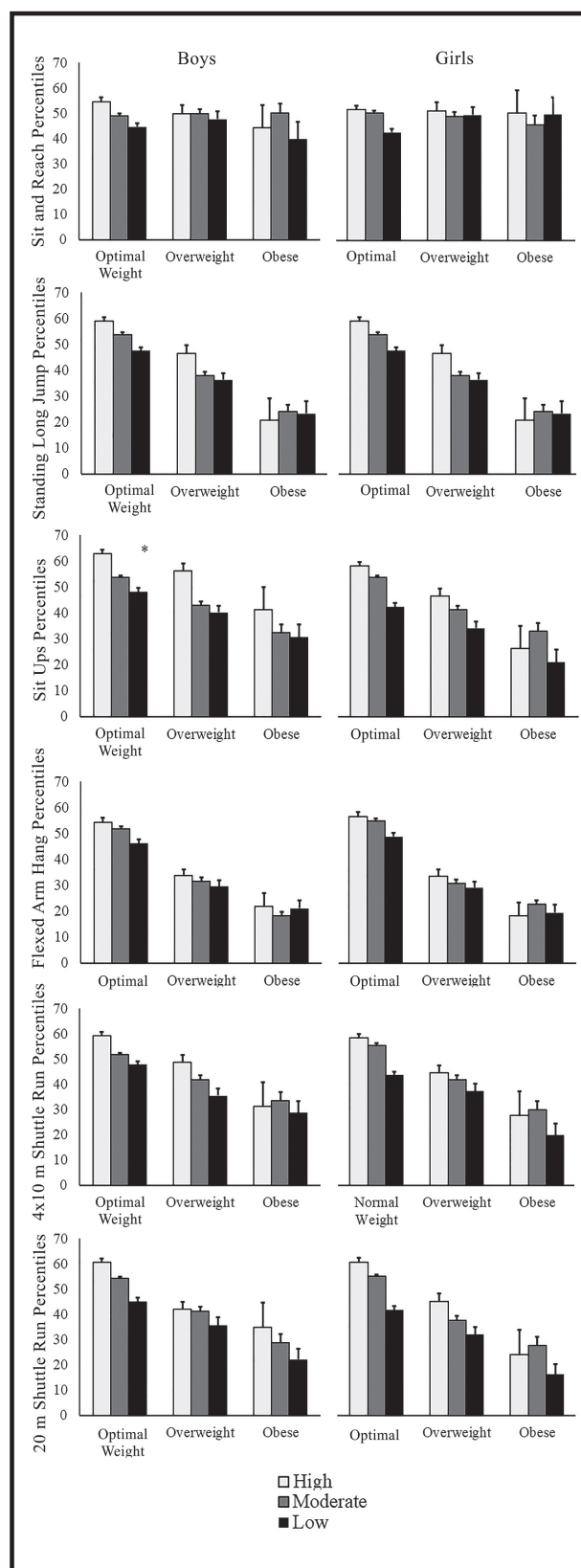


Figure 2.

Test outcomes (percentiles) for boys and girls (mean [SE]), averaged across school grades and relative to nutritional status.

status and positively associated with children's physical fitness. It should be noted that although these studies contributed to a better understanding of the relationship between activity, nutritional status, and fitness, the differences in their sample size, age group observed, and methodologies applied do not allow generalization of the presented findings. In addition, the interaction between nutritional status and activity and their effect on physical fitness scores has attracted less attention. Therefore, results those high active children with overweight and particularly obesity achieve lower scores than low active, optimal-weight children deserve further attention and question the traditional approach of assessing muscular and cardiorespiratory fitness. Namely, it is well known that the outcome of muscle strength and power tests, as well as tests of cardiorespiratory fitness, are confounded with body dimensions (30-33), whereas most of the test batteries assessing physical fitness in schoolchildren consist of tasks resulting in scores that do not account for body size. Consequently, children with higher body mass could be penalized because the tests mentioned above consist of tasks where they must perform more work to achieve equal outputs than their optimal-weight counterparts.

When interpreting our results, certain limitations should be taken into consideration. Firstly, physical activity was assessed using a questionnaire and providing a summary activity score, without caloric expenditure or specific frequency, time, and intensity information. Thus, not being able to directly assess activity levels could have an impact on the current findings. However, it has been proved that PAQ-A represent the valid and reliable measure of general physical activity levels when applied on a large-scale sample in school settings (15,34). Another limitation originates from the study's cross-sectional design, not allowing us to draw any conclusions regarding developmental trends or causal relationships. Nevertheless, the large sample size, the methods of study sample selection, as well as the standardized protocols and the qualified measurers guarantee the validity and usability of the revealed data. With this in mind, we believe that the findings presented here are a valuable contribution to a better understanding of the interplay between children's physical fitness, activity, and nutritional status, and the attempts to emphasize the importance of monitoring physical fitness at an early stage when prevention measures could be more effective in suppressing health risk problems.

CONCLUSION

Our study has shown that activity level in Serbian schoolchildren, particularly girls, declines with age, and that this decline is affected by nutritional status. In addition, nutritional status represents a significant factor confounding physical fitness scores, regardless of activity levels. Future studies with data regarding caloric expenditure or specific frequency, time, and intensity information measurement, as well as controlling other potential contributing factors (i.e., diet, genetic predisposition, environment), should elucidate the complex relationship of physical activity with fitness and nutritional status.

WHAT DOES THIS ARTICLE ADD?

This is the first study exploring: a) variations in Serbian schoolchildren's physical activity with age and nutritional status; and b) physical activity and nutritional status on physical fitness scores. It provides evidence that, like in other countries, physical activity in Serbian schoolchildren declines with age. In addition, the findings that nutritional status has a stronger influence on physical fitness scores than physical activity, pose essential questions. Namely, the traditional approach when assessing muscular fitness and aerobic capacity tests in school settings does not account for body size. Therefore, children with overweight and obesity due to higher body mass, could be penalized in these tests since they have to do more work to achieve an equal output than their optimal-weight counterparts. Potential clarification of this issue could be considering reevaluation of the current approach in the assessment of physical fitness by introducing body size-independent physical fitness tests.

REFERENCES

- Janssen I, LeBlanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth [Internet]. Vol. 7, International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. Int J Behav Nutr Phys Act 2010;7:40. DOI: 10.1186/1479-5868-7-40
- Haskell WL, Blair SN, Hill JO. Physical activity: Health outcomes and importance for public health policy. Prev Med 2009;49(4):280-2. DOI: 10.1016/j.ypmed.2009.05.002
- Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. Int J Behav Nutr Phys Act 2011;8:98. DOI: 10.1186/1479-5868-8-98
- Ruiz JR, Castro-Piñero J, Artero EG, Ortega FB, Sjörström M, Suni J, et al. Predictive validity of health-related fitness in youth: A systematic review. Br J Sports Med 2009;43(12):909-23. DOI: 10.1136/bjism.2008.056499
- España-Romero V, Artero EG, Jimenez-Pavón D, Cuenca-García M, Ortega FB, Castro-Piñero J, et al. Assessing health-related fitness tests in the school setting: Reliability, feasibility and safety; The ALPHA study. Int J Sports Med 2010;31(7):490-7. DOI: 10.1055/s-0030-1251990
- Milanovic I, Radisavljevic-Janic S, Zivkovic MZ, Mirkov DM. Health-related physical fitness levels and prevalence of obesity in Serbian elementary schoolchildren. Nutr Hosp 2019;36(2):253-60. DOI: 10.20960/nh.2041
- Dishman RK, Washburn RA, Schoeller DA. Measurement of physical activity. Quest 2001;53(3):295-309.
- Booth M. Assessment of physical activity: An international perspective. Res Q Exerc Sport 2000;71:114-20. DOI: 10.1080/02701367.2000.11082794
- Telford A, Salmon J, Jolley D, Crawford D. Reliability and Validity of Physical Activity Questionnaires for Children: The Children's Leisure Activities Study Survey (CLASS). Pediatric Exercise Science 2004;16:64-78.
- Twisk JWR, Kemper HCG, Van Mechelen W. The relationship between physical fitness and physical activity during adolescence and cardiovascular disease risk factors at adult age. The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Int J Sports Med 2002;23(Suppl 1):S8-14. DOI: 10.1055/s-2002-28455
- Boreham C, Twisk J, Neville C, Savage M, Murray L, Gallagher A. Associations between physical fitness and activity patterns during adolescence and cardiovascular risk factors in young adulthood: The Northern Ireland Young Hearts Project. Int J Sports Med 2002;23(Suppl 1):S22-6. DOI: 10.1055/s-2002-28457
- Butte NF, Watson KB, Ridley K, Zakeri IF, McMurray RG, Pfeiffer KA, et al. A youth compendium of physical activities: Activity codes and metabolic intensities. Med Sci Sports Exerc 2018;50(2):246-56. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001430
- Bendixsen M, Williams CA, Hornstrup T, Clausen H, Kloppenborg J, Shumikhin D, et al. Heart rate response and fitness effects of various types of physical education for 8- to 9-year-old schoolchildren. Eur J Sport Sci 2014;14(8):861-9. DOI: 10.1080/17461391.2014.884168
- Lampert T, Mensink GBM, Romahn N, Woll A. Körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007;50(5-6):634-42. DOI: 10.1007/s00103-007-0224-8
- Kowalski KC, Crocker PRE, Columbia B, Donen RM. The Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C) and Adolescents (PAQ-A) Manual. College of Kinesiology University of Saskatchewan, Saskatoon; 2004 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/228441462>
- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. Pediatr Obes 2012;7(4):284-94. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x
- Team Rs. RStudio: integrated development for R. RStudio, Inc, Boston, MA; 2020. Available from: <http://www.rstudio.com/>
- Hyndman RJ, Khandakar Y. Automatic time series forecasting: The forecast package for R. J Stat Softw 2008;27(3):1-22.
- Riddoch CJ, Andersen LB, Wedderkopp N, Harro M, Klasson-Heggebø L, Sardinha LB, et al. Physical Activity Levels and Patterns of 9- and 15-year-Old European Children. Med Sci Sports Exerc 2004;36(1):86-92. DOI: 10.1249/01.MSS.0000106174.43932.92
- Jiménez-Pavón D, Kelly J, Reilly JJ. Associations between objectively measured habitual physical activity and adiposity in children and adolescents: Systematic review. Int J Pediatr Obes 2010;5(1):3-18. DOI: 10.3109/17477160903067601
- Marsh HW. The multidimensional structure of physical fitness: Invariance over gender and age. Res Q Exerc Sport 1993;64(3):256-73. DOI: 10.1080/02701367.1993.10608810
- Marta CC, Marques MC, Marinho DA, Barbosa TM, Izquierdo M. Physical fitness differences between prepubescent boys and girls. J Strength Cond Res 2012;26(7):1756-66. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31825bb4aa
- Thomas JR, Nelson JK, Church G. A Developmental Analysis of Gender Differences in Health Related Physical Fitness. Pediatr Exerc Sci 2016;3(1):28-42. DOI: 10.1123/pes.3.1.28
- Cadenas-Sánchez C, Artero EG, Concha F, Leyton B, Kain J. Características antropométricas y nivel de condición física en relación con el estado ponderal en niños Chilenos de edad preescolar. Nutr Hosp 2015;32(1):346-53. DOI: 10.3305/nh.2015.32.1.9092
- Dong Y, Lau PWC, Dong B, Zou Z, Yang Y, Wen B, et al. Trends in physical fitness, growth, and nutritional status of Chinese children and adolescents: a retrospective analysis of 1.5 million students from six successive national surveys between 1985 and 2014. Lancet Child Adolesc Health 2019;3(12):871-80. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30302-5
- Galaviz KI, Tremblay MS, Colley R, Jáuregui E, López Y Taylor J, Janssen I. Associations between physical activity, cardiorespiratory fitness, and obesity in Mexican children. Salud Publica Mex 2012;54(5):463-9. DOI: 10.1590/s0036-36342012000500002
- Malina R. Physical fitness of children and adolescents in the United States: Status and secular change. Med Sport Sci 2007;50:67-90. DOI: 10.1159/000101076
- Chen W, Hammond-Bennett A, Hypnar A, Mason S. Health-related physical fitness and physical activity in elementary school students. BMC Public Health 2018;18(1):195. DOI: 10.1186/s12889-018-5107-4
- Hussey J, Bell C, Bennett K, O'Dwyer J, Gormley J. Relationship between the intensity of physical activity, inactivity, cardiorespiratory fitness and body composition in 7-10-year-old Dublin children. Br J Sports Med 2007;41(5):311-6. DOI: 10.1136/bjism.2006.032045
- Nedeljkovic A, Mirkov DM, Kukolj M, Ugarkovic D, Jaric S. Effect of maturation on the relationship between physical performance and body size. J Strength Cond Res 2007;21(1):245-50. DOI: 10.1519/00124278-200702000-00044
- Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, Lindén C, Eiberg S, Wollmer P, et al. Gender differences and determinants of aerobic fitness in children aged 8-11 years. Eur J Appl Physiol 2007;99(1):19-26. DOI: 10.1007/s00421-006-0310-x
- Nevill A, Tsiotra G, Tsimeas P, Koutedakis Y. Allometric associations between body size, shape, and physical performance of Greek children. Pediatr Exerc Sci 2009;21(2):220-32. DOI: 10.1123/pes.21.2.220
- Werneck AO, Conde J, Coelho-E-Silva MJ, Pereira A, Costa DC, Martinho D, et al. Allometric scaling of aerobic fitness outputs in school-aged pubertal girls. BMC Pediatr 2019;19(1):96. DOI: 10.1186/s12887-019-1462-2
- Bervoets L, Van Noten C, Van Roosbroeck S, Hansen D, Van Hoorenbeeck K, Verheyen E, et al. Reliability and Validity of the Dutch Physical Activity Questionnaires for Children (PAQ-C) and Adolescents (PAQ-A). Arch Public Health 2014;72(1):47. DOI: 10.1186/2049-3258-72-47



Trabajo Original

Comparative analysis of anthropometric indicators for diagnosing obesity and predicting cardiometabolic risk in Mexican adolescents

Análisis comparativo de indicadores antropométricos para el diagnóstico de obesidad y predicción del riesgo cardiometabólico en adolescentes mexicanos

Mauricio Megchún Hernández¹, Judith Espinosa Raya², Esmeralda García Parra³, Raquel Gómez Pliego⁴, Manuela Castellanos Pérez⁵, Alfredo Briones Aranda⁵

¹Hospital de Especialidades Pediátricas. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México. ²Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

³Facultad de Ciencias de la Nutrición y Alimentos. Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México. ⁴Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán Izcalli, Estado de México. México. ⁵Facultad de Medicina Humana. Universidad Autónoma de Chiapas. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México

Abstract

Introduction: obesity is a cardiometabolic risk (CMR) factor in adolescents. It represents a public health problem that requires simple diagnostic strategies based on the determination of anthropometric indicators (AIs) such as body mass index (BMI), waist circumference (WC), conicity index (CONI), waist-to-height ratio (WHtR), and body fat percentage (BFP). The purpose of the current contribution was to analyze the utility of the aforementioned AIs for evaluating obesity as a CMR factor in Mexican adolescents.

Materials and methods: the design of the study is descriptive and cross-sectional. Nutritional status was established by using various AIs and as a CMR factor under the criteria of WHtR. Participating in the present investigation were 2,000 adolescents from 15 to 17 years of age, of which 1,079 (53.9 %) were female and 921 (46.1 %) were male. All were high school students in Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, Mexico.

Results and conclusion: the prevalence of obesity was influenced by gender. With the WHtR and BFP, male students exhibited a greater prevalence of obesity, while with the BMI and CONI, the percentage of obesity was similar between the two genders. BMI was significantly correlated with BFP, WC and WHtR, and was one of the AIs with the greatest area under the curve, showing a good capacity to predict cardiometabolic risk. BMI is a simple and adequate tool for diagnosing obesity and predicting CMR in adolescents.

Keywords:

Adolescents. Obesity. Overweight. Nutritional status. Cardiometabolic risk. Body mass index.

Received: 08/10/2021 • Accepted: 25/12/2021

Funding sources: the author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgements: we are grateful to the authorities of the high schools number 3 and 5 at Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, Mexico, for their kind authorization and use of their respective facilities, which enabled the successful completion of this study.

Conflicts of interest: none to declare.

Megchún Hernández M, Espinosa Raya J, García Parra E, Gómez Pliego R, Castellanos Pérez M, Briones Aranda A. Comparative analysis of anthropometric indicators for diagnosing obesity and predicting cardiometabolic risk in Mexican adolescents. *Nutr Hosp* 2022;39(3):513-519

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03897>

Correspondence:

Alfredo Briones-Aranda. Facultad de Medicina Humana. Universidad Autónoma de Chiapas. Décima sur esquina calle central; colonia centro. C.P. 29000 Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México
e-mail: alfred725@hotmail.com

Resumen

Introducción: la obesidad es un factor de riesgo cardiometabólico (RCM) en los adolescentes y representa un problema de salud pública que requiere estrategias diagnósticas sencillas, basadas en la determinación de indicadores antropométricos (IA) como el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC), el índice de conicidad (ICONI), el índice de cintura-talla (ICT) y el porcentaje de grasa corporal (PGC). El propósito del presente estudio fue analizar la utilidad de diversos IA (IMC, CC, ICONI, ICT y PGC) para evaluar la obesidad como factor de RCM en adolescentes mexicanos.

Materiales y métodos: el diseño del estudio fue descriptivo y transversal. Se analizó el estado nutricional mediante varios IA y el factor de RCM bajo los criterios del ICT. Este estudio fue conducido en 2000 adolescentes de entre 15 y 17 años, de los cuales 1079 (53,9 %) eran mujeres y 921 (46,1 %) varones, todos ellos estudiantes de nivel medio superior de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

Resultados y conclusión: la prevalencia de la obesidad estuvo influenciada por el género: los varones presentaron una mayor prevalencia de obesidad con ICT y PGC, mientras que con IMC e ICONI, el porcentaje de obesidad fue similar entre ambos géneros. El IMC se correlacionó significativamente con el PGC, la CC y el ICT, y fue uno de los IA con mayor área bajo la curva, mostrando una buena capacidad para predecir el RCM. El IMC representa una herramienta sencilla y adecuada para el diagnóstico de obesidad y predecir el RCM en adolescentes.

Palabras clave:

Adolescentes. Obesidad. Sobrepeso. Estado nutricional. Riesgo cardiometabólico. Índice de masa corporal.

INTRODUCTION

Childhood obesity, a complex public health problem, is not only on the rise but has reached epidemic levels according to the World Health Organization (WHO) (1). This pathology, being of multifactorial origin, now affects developing and developed nations to the same degree (2).

A worldwide database reveals that 18 % of children and adolescents from 5 to 19 years of age suffer from obesity (3). Regarding 12- to 19-year-olds, the reported prevalence of obesity in the USA is 20.6 % (4), and in Mexico 38.4 % (2). Unfortunately, Mexico has the highest level of adolescent obesity in the world.

Since adolescence is marked by accelerated growth, the degree of adiposity depends on the balance between food intake and a large energy expenditure (5). Consequently, measuring the body dimensions of adolescents can favor the early detection of excess fat distribution and help prevent chronic diseases associated with obesity in adulthood (6). There are currently diverse methods of indirectly exploring the distribution of body fat, including anthropometric indicators (AIs) and bioelectrical impedance analysis (6,7).

It is crucial to determine the distribution of body fat because abdominal obesity constitutes a cardiometabolic risk (CMR) factor in children and adolescents (8,9). Body mass index (BMI), conicity index (CONI), and waist circumference (WC) have all proven to be valid as criteria for examining anatomical regions of adolescents (10). However, BMI is an inaccurate measure of abdominal obesity, as it does not reflect the distribution of body fat or differentiate between lean (fat-free) and adipose tissue mass (11). Although CONI can detect abdominal obesity (especially in adult women), it is of limited value for children and adolescents (12).

According to studies carried out on adolescents, body fat percentage (BFP) is intimately related to factors involved in CMR (6), and the waist-to-height ratio (WHtR) is more closely associated with CMR than WC or BMI (13). The importance of these findings is recognized by researchers who study the etiology of factors potentially participating in CMR, and thus inevitably influences their selection of the best AIs for determining such risk.

The selection of ideal AIs for assessing CMR may depend on the particular population in question. For example, the body com-

position of Latin Americans is distinct from that of Europeans. Even within Latin America, regional differences exist in the mixtures of populations. There are scarce reports in Mexico on the sensitivity and specificity of the various AIs for estimating CMR in adolescents. Hence, the principal aim of the current contribution was to analyze the usefulness of diverse AIs (BMI, WC, CONI, WHtR, and BFP) for evaluating obesity as a CMR factor in Mexican adolescents.

METHODS

A descriptive, cross-sectional, and analytical study was conducted during 2019 in three public high schools in Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, Mexico. Through convenience sampling, a group of 2,181 15- to 16-year-old adolescents was formed, all being in the first semester of high school (this being the equivalent of the tenth grade).

The response rate was 91.7 % and the exclusion criterion was the wish not to participate. The final sample consisted of 2,000 students, including 1,079 females (53.9 %) and 921 males (46.1 %). An informed consent was obtained from the corresponding parents or guardians. The protocol was reviewed and approved by the committee of the Mexican National Academy of Bioethics.

The nutritional status (NS) of adolescents was evaluated utilizing AIs and bioelectrical impedance analysis, with the support of dietitians trained in the techniques recommended by Lohman (14). The measurements were always performed in the morning under the following conditions: after a 12-hour fast and evacuation of the bladder, with participants wearing light clothing (shoes removed) and standing in an upright position. Additionally, the subjects were instructed to avoid previous exercise or the intake of diuretics.

Weight and BFP were determined on a bioelectrical impedance analysis scale (Tanita, model BC-533, Arlington Heights, Illinois, USA) with an accuracy of 100 grams. Height was measured using an ultrasonic stadiometer (Inkids Inlab), known to be accurate to 1 millimeter. WC was established with a latex tape measure (Bodyfit) having an accuracy of 1 millimeter. The latter measurement was taken at the midpoint between the lower edge of

the last rib and the upper limit of the Iliac crest, as indicated by the WHO guidelines. BMI was calculated by dividing weight (in kilograms) by height (in meters) squared, which allowed for the classification of the adolescents into categories of NS: underweight was considered at ≤ 2 standard deviation (SD), normal weight from -2 to $+1$ SD, overweight at > 1 SD, and obesity at > 2 SD, based on the Z-score proposed by the WHO for age and gender (15).

When diagnosing overweight and obesity by using WC, the optimal cut-off points employed were ≥ 73.8 and ≥ 74.1 centimeters for males, and ≥ 68.9 and ≥ 76.6 centimeters for females (16). The WHtR was calculated by dividing WC in centimeters by height in centimeters, thus classifying NS into overweight and obesity based on cut-off points for males (≥ 0.458 and ≥ 0.463) and females (≥ 0.445 and ≥ 0.468) (16). The CONI is found by multiplying a constant (0.19) by the square root of the quotient of body weight (in kilograms) divided by height (in meters), then dividing this number into WC (in meters). It allows for a classification of individuals of both genders into well-nourished (< 1.1) and obese (≥ 1.1) (17).

The BFP catalogs adolescents by taking into account the percentiles for their age and gender: low in fat (P_3), healthy ($\geq P_4$), high in fat ($\geq P_{90}$), and obese ($\geq P_{97}$) (18). Finally, CMR was estimated in both genders by using the cut-off values of WHtR (≥ 0.55).

A determination was made of central tendency measurements, position, and dispersion for continuous variables. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to verify the normal distribution of quantitative variables ($p > 0.05$). As the majority of values did not fit a normal distribution, a nonparametric statistical analysis was carried out. The Mann-Whitney *U*-test was applied to compare the average values of the various AIs. The possible link between gender and the prevalence of each category of NS (obesity and CMR) obtained with a given AI was evaluated by utilizing the chi-squared test. The odds ratio was employed to establish the association between obesity and CMR. The level of significance was considered at $p < 0.05$.

To scrutinize the association between the different AIs, Pearson's correlation coefficient (*r*) was ascertained (considering $r > 0.7$ as significant) and the dispersion was graphed. The coefficient of determination (R^2) was calculated to explore the quantitative relation between AIs (Fig. 1).

Finally, receiver operating characteristic (ROC) curves were examined to assess the sensitivity and specificity of the various AIs (BMI, WC, CONI, and BFP) for estimating the CMR associated with obesity in adolescents. The area under the ROC curve (AUROC) served as an indicator of these AIs to predict obesity-related CMR. An AUROC value of 1 denotes a perfect predictive power for an AI, while a value ≤ 0.05 evidences the level of chance. The statistical package for social science (SPSS), version 22 (Chicago, IL, USA), was used for all statistical analyses.

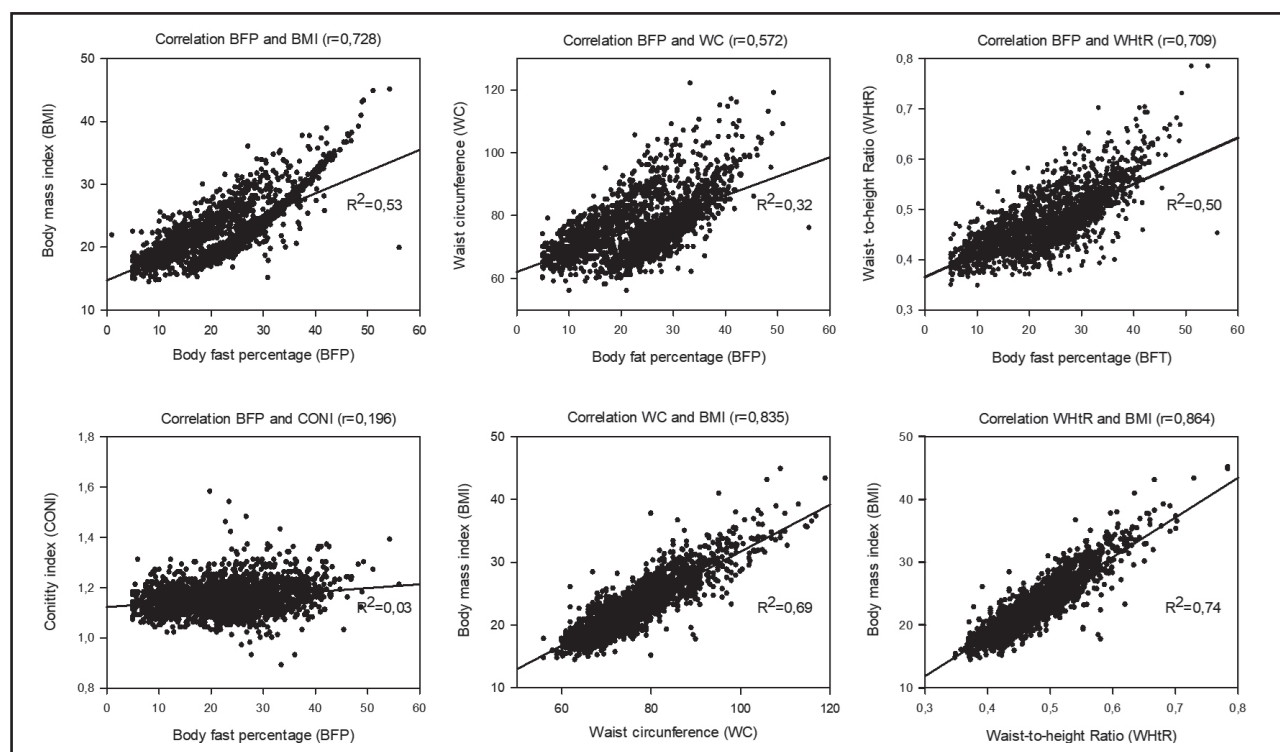


Figure 1.

Analysis of the correlation of diverse anthropometric indicators using Pearson's correlation coefficient (*r*) and the coefficient of determination (R^2).

RESULTS

The upper part of table I shows the variables considered for the participants. Average (and SD) age was 15.27 (0.44) years, weight was 59.36 (12.89) kilograms, height was 161.3 (8.2) centimeters, and WC was 76.1 (9.9) centimeters. The average values were higher for males than females regarding weight, height, WC, and CONI. Among females, they were greater for BMI, WHtR, and BFP.

The lower part of table I includes the five Als presently employed, of which CONI portrayed the highest prevalence of obesity, with 81.7 % (1,634 individuals). In second place was WHtR, defining obesity at 48.4 % (968), followed by WC with 45.4 %

(908). BMI and BFP detected the lowest prevalence of obesity, 11.7 % (235) and 11.3 % (227), respectively. The chi-squared test demonstrated that NS was dependent on gender for four of the five Als (WHtR, WC, CONI, and BFP). Overweight was identified in more males than females — BMI revealed 15 % (301) and 10.9 % (218); WHtR revealed 9 % (180) and 1.5 % (30); and WC revealed 19.4 % (388) and 2.1 % (42), respectively. Likewise, obesity was more prevalent in males than females when measured by the WHtR and BFP, finding 29 % (580) vs. 19.4 % (388) and 6.85 % (185) vs. 4.5 % (90), respectively. Contrarily, the percentage of obesity was greater in males than females when using WC (24.6 % (492) vs. 20.8 % (416), respectively), and

Table I. Comparison of the nutritional status (NS) of study participants by gender, based on anthropometric indicators

Anthropometric indicators		Total (n = 2000)*		Males (n = 921)*		Females (n = 1079)*		U Mann-Whitney
Weight (kg)		59.36 (12.89)		62.26 (13.43)		56.89 (11.87)		374606 [†]
Height (cm)		161.30 (8.2)		167.07 (6.59)		156.50 (6.08)		109614 [†]
BMI (kg/m ²)		22.30 (5.3)		22.25 (4.36)		23.19 (4.50)		426040 [†]
WC		76.10 (9.9)		77.40 (10.56)		75.11 (9.28)		437546 [†]
WHtR		0.47 (0.06)		0.46 (0.06)		0.48 (0.05)		398768 [†]
CONI		1.15 (0.07)		1.16 (0.07)		1.14 (0.07)		414196 [†]
BFP		23.22 (9.37)		17.79 (8.93)		27.86 (6.93)		167278 [†]
	NS	n	%	n	%	n	%	χ ²
BMI (kg/m ²)	Underweight	33	1.65	16	0.80	17	0.85	5.49
	Normal weight	1213	60.65	644	32.20	569	28.45	
	Overweight	519	25.95	301	15.05	218	10.90	
	Obesity	235	11.75	118	5.90	117	5.85	
WHtR	Overweight	210	10.50	180	9	30	1.50	50.16 [†]
	Obesity	968	48.40	580	29	388	19.40	
WC	Overweight	430	21.50	388	19.40	42	2.10	240.06 [†]
	Obesity	908	45.40	416	20.80	492	24.60	
CONI	Eutrophic	366	18.30	243	12.15	123	6.15	27.92 [†]
	Obesity	1634	81.70	836	41.80	798	39.90	
BFP	Low in fat	141	7.05	64	3.20	77	3.85	76.56 [†]
	Healthy	1316	65.80	776	38.80	540	27	
	High in fat	316	15.80	102	5.10	214	10.70	
	Obesity	227	11.35	137	6.85	90	4.50	

BMI: body mass index; WHtR: waist-to-height ratio; WC: waist circumference; CONI: conicity index; BFP: body fat percentage. *Mean (standard deviation). [†]Significant difference between males and females, Mann-Whitney U-test; z-score ($p < 0.001$). [‡]Significant associations between gender and nutritional status (NS), chi-squared test (χ^2) ($p < 0.001$).

similar in the two genders based on BMI and CONI, displaying 5.9 % (118) and 5.8 % (117) for the former disease, and 41.8 % (836) and 39.9 % (798) for overweight.

Both the correlation coefficient and determination coefficient evidenced a positive and significant relationship of BFP with BMI and WHtR. A similar correlation was also detected between WC and BMI or WHtR and BMI. No significant relation was observed between BFP and WC or BFP and CONI.

In all cases of obesity as diagnosed by the different Als, a significant association existed with CMR (Table II). With the cut-off values of WHtR to define CMR, the association of the latter was strongest with obesity as identified by WC, and strong with the classification based on BMI, followed by obesity as detected with CONI and finally BFP.

The discriminatory power of diverse Als for estimating CMR is described in table III. For both genders, BMI gave the best AUROC, as well as the highest percentage for specificity and the greatest positive predictive value (PPV). In contrast, the AUROCs for WC and CONI were < 0.8.

DISCUSSION

The gender-based determination of NS in adolescents by utilizing the criteria associated with Als represents an essential means of monitoring growth and development (19). The values of two of the five Als currently examined (WHtR and BFP) were

Table II. The correlation of obesity and cardiometabolic risk

Anthropometric indicators for diagnosing obesity		WHtR		OR	95 % CI
		Without CMR	With CMR		
BMI	Overweight	472	47	25.71	17.01-38.87*
	Obesity	66	169		
WC	Overweight	429	1	139.65	19.51-999.54*
	Obesity	685	223		
CONI	Eutrophic	363	3	18.92	6.02-59.47*
	Obesity	1413	221		
BFP	High in fat	261	55	10.21	6.82-15.29*
	Obesity	72	155		

BMI: body mass index; WHtR: waist-to-height ratio; WC: waist circumference; CONI: conicity index; BFP: body fat percentage; 95 % CI: 95 % confidence interval. The cardiometabolic risk (CMR) was estimated by using the WHtR cut-off points. *Significant associations between obesity and CMR, based on the odds ratio (OR) test; z-score ($p < 0.001$).

Table III. Efficacy of anthropometric indicators for predicting obesity-related cardiometabolic risk in adolescents

Anthropometric Indicators	AUROC (95 % CI)	Sensitivity, %	Specificity, %	SE	PPV (%)	NPV (%)
<i>Females</i>						
WC	0.642 (0.626-0.658)	99.2	29.4	0.006	33.1	99.8
BMI	0.817 (0.777-0.856)	66.1	97.2	0.019	77.9	95.1
CONI	0.621 (0.603-0.638)	98.5	25.6	0.007	16.3	99.1
BFP	0.848 (0.810-0.885)	73.3	96.2	0.019	74.4	96.0
<i>Males</i>						
WC	0.756 (0.739-0.773)	99.9	51.3	0.008	17.2	99.0
BMI	0.929 (0.897-0.961)	90.5	95.2	0.022	65.8	99.0
CONI	0.567 (0.550-0.583)	98.8	14.5	0.006	10.5	99.1
BFP	0.789 (0.737-0.841)	62.3	95.5	0.026	58.8	96.1

AUROC: area under the ROC curve; 95 % CI: 95 % confidence interval; SE: standard error; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; BMI: body mass index; WC: waist circumference; CONI: conicity index; BFP: body fat percentage.

significantly higher in female than in male adolescents, which coincides with the findings reported by similar previous studies (7,17). This may be linked to the phenotypic characteristics of each gender regarding height and distribution of body fat (20).

Although a significant correlation was found between CMR and obesity when determining the latter with various Als, it is necessary to carry out an in-depth analysis of the strengths and weaknesses of each of these parameters for diagnosing obesity and predicting CMR in adolescents. Accordingly, obesity, as evaluated by using WC, was significantly associated with CMR, but this feature was overshadowed by lack of correlation with BFP, low PPV, and an AUROC near 0.5 in women, possibly due to the absence of the correction factor represented by height (21). When the factor of height was considered by using the WHtR to classify overweight, a strong association emerged with cardiovascular risk factors (22). Consequently, the CMR of adolescents should not be assessed by employing WC alone but rather in combination with other Als and biochemical studies.

On the other hand, the values of WHtR served as a reference to evaluate the degree of CMR (8) expressed by each of the other Als employed, judging by the results of previous studies, the great capacity of WHtR for diagnosing obesity, and the strong correlation found presently with BFP and BMI. Nevertheless, we recognize the need to complement this estimate of CMR in future research by comparing WHtR with the previously established gold standards, especially the lipid profile and fasting glucose (23).

Of the five Als employed presently, CONI portrayed the highest percentage of obesity (81.7 %) in both genders. The better capacity of CONI, as compared to WHtR, for detecting obesity was described in a study on 1,519 Venezuelan children and adolescents between 3 and 16 years of age (27). The diagnostic capacity of the CONI may be linked to multiple factors considered in its formulation (weight, height, and WC), thus allowing for a global assessment of body fat distribution (24).

However, CONI did not significantly correlate with BFP, and displayed the lowest PPV percentage. The current data show it to be unsuitable for predicting CMR in adolescents, in agreement with a previous report (10). This could be related to the well-known influence of the hormonal factor on the changes in body fat distribution that occur during adolescence (15).

BFP showed a strong correlation with the majority of the Als herein examined (BMI, WC, and WHtR), and had a significant capability for predicting cardiometabolic risk, although its AUROC was different between women and men. The latter difference was probably due to the multiple factors that affect bioelectrical impedance analysis, including age, ethnicity, and degree of body fat (25). Since body fat alters body geometry and the distribution of water in the organism, it can negatively affect the relevance of bioelectrical impedance analysis with respect to obesity (25). A comparative study demonstrated the superior capability of X-ray absorptiometry over bioelectrical impedance analysis for quantifying BFP in Colombian children and adolescents (26). Thus, this AI can be used as a complementary tool for diagnosing obesity and predicting CMR.

Interestingly, BMI shares diverse similarities with BFP, such as its capacity to diagnose obesity, its positive and significant relation with other Als (BFP, WC, and WHtR), and its great predictive capability as regards CMR. This is in line with other studies on adolescents in the USA (27) and Colombia (13), which have found BMI to be instrumental for evaluating the association of different factors with CMR, similar to WC and WHtR. Moreover, BMI proved to be better than WC for predicting CMR in patients suffering from metabolic syndrome (28-30).

It is of particular interest to examine the similarity between the prevalence of obesity detected with BMI and BFP and the high correlation found between both indicators. Previous reports have indicated the significant capacity of BMI to predict BFP in adolescents (31). However, the efficacy of each of these two Als changes with age. In another study, involving Latin American young adults from 18 to 31 years, BMI was significantly less effective than BFP for detecting diagnosed obesity (32). Hence, the advantage represented by BMI for diagnosing obesity and predicting CMR in adolescents should be taken into account by doctors working at the primary health care level.

In conclusion, BMI proved to be a suitable parameter for diagnosing obesity and predicting CMR in adolescents, and showed a close relationship between these two conditions. Furthermore, it is a nonexpensive, easy to apply technique for clinics and hospitals. The ability to identify such alterations would help to consolidate good eating habits during adolescence.

REFERENCES

- Balakumaran J, Kao YY, Wang KW, Ronen GM, MacKillop J, Thabane L, et al. Translating knowledge into action to prevent pediatric and adolescent diabetes: a meeting report. *Adolesc Health Med Ther* 2019;10:91-101. DOI: 10.2147/AHMT.S209922
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018). Presentación de resultados [Internet]; 2018 [cited September 17, 2019]. Available from: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- World Health Organization. Overweight and obesity [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited July 16, 2020]. Available from: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/overweight_adolscents/en/
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017;(288):1-8.
- Soliman A, Sanctis VD, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(Suppl 1):S39. DOI: 10.4103/2230-8210.145073
- Sese M, Moreno LA, Censi L, Bresidenassel C, González-Gross M, Sjöström M, et al. Association of body composition indices with insulin resistance in European adolescents: the HELENA study. *Nutr Hosp* 2016;33(3):257. DOI: 10.20960/nh.257
- Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García García CJ, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, et al. Comparative study of the effectiveness of body mass index and the body-fat percentage as methods for the diagnosis of overweight and obesity in children. *Nutr Hosp* 2012;27(1):185-91. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100022
- Arnaiz P, Acevedo M, Díaz C, Bancalari R, Barja S, Aglony M, et al. Waist-Height ratio as a predictor of cardio-metabolic risk in children. *Rev Chil Cardiol* 2010;29(3):281-8. DOI: 10.4067/S0718-85602010000300001
- Pajuelo Ramírez J, Sánchez Abanto J, Álvarez Dongo D, Tarqui Mamani C, Bustamente Valdivia A. La circunferencia de la cintura en adolescentes del Perú. *An Fac Med* 2016;77(2):111-6. DOI: 10.15381/anales.v77i2.11814
- Oliveira RG, Guedes DP. Performance of anthropometric indicators as predictors of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *BMC Pediatr* 2018;18(1):33. DOI: 10.1186/s12887-018-1030-1

11. Ochoa-Díaz-López H, García-Parra E, Flores-Guillén E, García-Miranda R, Solís-Hernández R. Evaluación del estado nutricional en menores de 5 años: concordancia entre índices antropométricos en población indígena de Chiapas (México). *Nutr Hosp* 2017;34(4):820-6. DOI: 10.20960/nh.700
12. Fariñas Rodríguez L, Vázquez Sánchez V, Fuentes-Smith E, Martínez Fuentes A. Índice de Conicidad en una muestra de niños cubanos, herramienta para estudios poblacionales. Conicity index in a sample of Cuban children: a tool for demographic studies. *Rev Cuba Genética Comunitaria* 2012;6(2):31-7.
13. Aristizabal JC, Estrada-Restrepo A, Barona J. Waist-to-height ratio may be an alternative tool to the body mass index for identifying Colombian adolescents with cardiometabolic risk factors. *Nutr Hosp* 2019;36(1):96-102. DOI: 10.20960/nh.1909
14. Gordon C, Cameron W, Roche A. Stature, recumbent length, and weight. In: *Anthropometric standardization reference manual*. 1st ed. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988. p. 1-55.
15. de Onis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85(9):660-7. DOI: 10.2471/blt.07.043497
16. Ramírez-Vélez R, Moreno-Jiménez J, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, González-Ruiz K, González-Jiménez E, et al. Using LMS tables to determine waist circumference and waist-to-height ratios in Colombian children and adolescents: the FUPRECOL study. *BMC Pediatr* 2017;17(1):162. DOI: 10.1186/s12887-017-0919-4
17. Jobim Benedetti F, Lúcia Bosa V, Mariante Giesta J, Bueno Fischer G. Anthropometric indicators of general and central obesity in the prediction of asthma in adolescents; central obesity in asthma. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2540-8. DOI: 10.3305/nh.2015.32.6.9851
18. Escobar-Cardozo GD, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Schmidt-RioValle J, Ramírez-Vélez R. Percentiles of body fat measured by bioelectrical impedance in children and adolescents from Bogotá (Colombia): the FUPRECOL study. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):135-42. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.135
19. Fernández Cabrera J, Aranda Medina E, Córdoba Ramos M G, Hernández León A, Rodríguez Bernabé JA, Pérez-Nevado F. Nutritional evaluation of adolescent students from Extremadura based on anthropometric measurements. *Nutr Hosp* 2014;29(3):665-73. DOI: 10.3305/nh.2014.29.3.7070
20. Persky S, de Heer HD, McBride CM, Reid RJ. The role of weight, race, and health care experiences in care use among young men and women. *Obes Silver Spring Md* 2014;22(4):1194-200. DOI: 10.1002/oby.20677
21. Padrón Martínez M, Perea Martínez A, López-Navarrete G. Relación cintura/estatura, una herramienta útil para detectar riesgos cardiovascular y metabólico en niños. *Acta Pediátrica México* 2016;37(5):297-301.
22. Moreira Andrés MN. Which of the anthropometric measures to define excess weight is the best discriminator of cardiovascular risk? *Med Clin (Barc)* 2010;134(9):396-8. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.001
23. Acosta-García E, Concepción-Páez M. Índice cardiometabólico como predictor de factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. *Rev Salud Pública* 2018;20(3):340-5. DOI: 10.15446/rsap.V20n3.61259
24. Pérez B, Landaeta-Jiménez M, Vásquez M. Fat distribution in Venezuelan children and adolescents estimated by the conicity index and waist/hip ratio. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc* 2002;14(1):15-20. DOI: 10.1002/ajhb.10002
25. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J* 2008;7:26. DOI: 10.1186/1475-2891-7-26
26. González-Ruiz K, Medrano M, Correa-Bautista JE, García-Hermoso A, Prieto-Benavides DH, Tordecilla-Sanders A, et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis, Slaughter skinfold-thickness equations, and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating body fat percentage in Colombian children and adolescents with excess of adiposity. *Nutrients* 2018;10(8):1086. DOI: 10.3390/nu10081086
27. Bauer KW, Marcus MD, El ghormli L, Ogden CL, Foster GD. Cardio-metabolic risk screening among adolescents: understanding the utility of body mass index, waist circumference and waist to height ratio. *Pediatr Obes*. 2015;10(5):329-37. DOI: 10.1111/ijpo.267
28. Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho Ade A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2014;32(1):55-62. DOI: 10.1590/s0103-05822014000100010
29. Gomes TN, Nevill A, Katzmarzyk PT, Pereira S, Dos Santos MM, Buranarugsa R, et al. Identifying the best body-weight-status index associated with metabolic risk in youth. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28(11):2375-83. DOI: 10.1111/sms.13249
30. Quadros TMB, Gordia AP, Silva LR. Anthropometry and clustered cardiometabolic risk factors in young people: a systematic review. *Rev Paul Pediatr* 2017;35(3):340-50. DOI: 10.1590/1984-0462/2017;35;3;00013
31. Van Haute M, Rondilla E 2nd, Vitug JL, Batin KD, Abugar RE, Quitariano F, et al. Assessment of a proposed BMI formula in predicting body fat percentage among Filipino young adults. *Sci Rep* 2020;10(1):21988. DOI: 10.1038/s41598-020-79041-3
32. Cardozo LA, Cuervo Guzman YA, Murcia Torres JA. (2016). Porcentaje de grasa corporal y prevalencia de sobrepeso - obesidad en estudiantes universitarios de rendimiento deportivo de Bogotá, Colombia. *Nutr Clín Diet Hosp* 2016;36(3):68-75. DOI: 10.12873/363cardozo



Trabajo Original

Longitudinal study of the newborn small for gestational age. Growth recovery and conditioning factors

Estudio longitudinal del recién nacido pequeño para la edad gestacional. Crecimiento recuperador y factores condicionantes

Aránzazu Recio Linares¹, Carolina Bezanilla López², Alberto Barasoain Millán², Mikel Domínguez Uribe-Echevarría³, Clara García Rodríguez¹, Marta Torrejón López¹, Elia Pérez Fernández⁴, Gonzalo Botija Arcos¹, Alfonso Barrio Merino¹

¹Gastroenterology and Nutrition Section. Department of Pediatrics; ²Endocrinology Section. Department of Pediatrics; ³Neonatology Section. Department of Pediatrics; and ⁴Research Unit. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Alcorcón, Madrid. Spain

Abstract

Background: small-for-gestational-age (SGA) newborns present a higher morbidity and mortality rate when compared to infants born appropriate for gestational age (AGA), as well as insufficient growth, with height far from their target and in some cases a low final height (< -2 SDs).

Objective: the aim of this study was to determine when catch-up growth (CUG) in height occurs in these children, and which factors are associated with lack of CUG.

Material and methods: this is a retrospective study of SGAs born between 2011 and 2015 in a secondary hospital. Anthropometric measurements were taken consecutively until CUG was reached, and fetal, placental, parental, newborn, and postnatal variables were studied.

Results: a total of 358 SGAs were included from a total of 5,585 live newborns. At 6 and 48 months of life, 93.6 % and 96.4 % of SGAs achieved CUG, respectively. By subgroups, symmetric SGAs performed worse than asymmetric SGAs with CUG in 84 % and 92 % at 6 and 48 months of life, respectively. The same occurred in the subgroup of preterm SGAs with respect to term SGAs, with worse CUGs of 88.2 % and 91.2 % at 6 and 48 months of life, respectively. Prematurity, symmetrical SGA, intrauterine growth retardation (IUGR), preeclampsia, previous child SGA, perinatal morbidity, and comorbidity during follow-up were associated with absence of CUG.

Conclusions: the majority of SGAs had CUG in the first months of life. The worst outcomes were for preterm and symmetric SGAs.

Keywords:

Small for gestational age. Intrauterine growth retardation. Catch-up growth. Growth pattern. Growth and development. Short stature.

Received: 26/10/2021 • Accepted: 28/12/2021

Funding: no funding was required for the development of this work.

Author contributions: reference searching: Recio Linares A. Research design: Recio Linares A., Bezanilla López C., and Barasoain Millán A. Database development: Recio Linares A. Data collection: Recio Linares A., Bezanilla López C., Barasoain Millán A., Domínguez Uribe-Echevarría M., García Rodríguez C., Torrejón López M., Botija Arcos G., and Barrio Merino A. Statistical analysis: Pérez Fernández E., and Recio Linares A. Paper editor: Recio Linares A. Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest in relation to the preparation and publication of this article.

Recio Linares A, Bezanilla López C, Barasoain Millán A, Domínguez Uribe-Echevarría M, García Rodríguez C, Torrejón López M, Pérez Fernández E, Botija Arcos G, Barrio Merino A. Longitudinal study of the newborn small for gestational age. Growth recovery and conditioning factors. Nutr Hosp 2022;39(3):520-529

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03907>

Correspondence:

Aránzazu Recio Linares. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. C. Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid. Spain
e-mail: aran.recio.linares@gmail.com

Resumen

Antecedentes: el recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG) presenta mayor morbilidad y mortalidad que el recién nacido con peso adecuado (PAEG), así como un crecimiento insuficiente con talla alejada de la talla diana y, en algunos casos, talla final baja (< -2 DE).

Objetivo: el objetivo de este estudio fue determinar en qué momento se produce el crecimiento compensador (CUG) de la talla en estos niños y conocer qué factores se asocian a la falta de dicho crecimiento compensador.

Material y métodos: estudio retrospectivo de los recién nacidos PEG entre los años 2011 y 2015 en un hospital secundario. Se tomaron medidas antropométricas de forma consecutiva hasta alcanzar el CUG y se estudiaron las variables fetales, placentarias, parentales, neonatales y posnatales.

Resultados: se incluyeron 358 PEG de un total de 5585 recién nacidos vivos. A los 6 y 48 meses de vida alcanzaron el CUG el 93,6 % y 96,4 % de los PEG, respectivamente. Por subgrupos, los PEG simétricos obtuvieron peores resultados que los PEG asimétricos, con CUG del 84 % y 92 % a los 6 y 48 meses de vida, respectivamente. Lo mismo ocurrió en el subgrupo de PEG prematuros respecto de los PEG a término, con CUG peores del 88,2 % y 91,2 % a los 6 y 48 meses de vida, respectivamente. La prematuridad, el PEG simétrico, la restricción del crecimiento intrauterino, la preeclampsia, tener un hijo previo PEG, la morbilidad perinatal y la comorbilidad durante el seguimiento se asociaron a la ausencia de CUG.

Conclusiones: la mayoría de los PEG alcanzaron el CUG en los primeros meses de vida. Los peores resultados fueron para los PEG prematuros y simétricos.

Palabras clave:

Pequeño para la edad gestacional. Restricción del crecimiento intrauterino. Crecimiento recuperador. Patrón de crecimiento. Crecimiento y desarrollo. Talla baja.

INTRODUCTION

According to the current growth standards, a small-for-gestational-age (SGA) infant is a newborn with low birth weight and/or length for gestational age and sex. The most appropriate definition of SGA has been sought for decades. In 1967, Battaglia et al. (1) set the cutoff at the 10th percentile, and two years later Usher et al. (2) set the cutoff at the z-score of -2 SD. Subsequently, major societies such as the World Health Organization (3) and the International Society of Pediatric Endocrinology (4) have maintained different opinions, setting the cutoff at the 10th percentile and a z-score of -2 SD, respectively. There is still confusion as to the correct definition of SGA (5). It is imperative to choose the cutoff point that best identifies neonates requiring specific follow-up. In 2016, Zeve et al. (6) published a systematic review that included literature reported between the years 2010 and 2015, in which a greater number of articles used the 10th percentile definition. However, they observed that newborns with more perinatal morbidity and mortality were grouped below the z-score of -2 SD or the 3rd percentile. This idea is also reflected in the work of Zhang-Rutledge et al. (7), who find a higher morbidity and mortality (resuscitation at birth, ICU admission, and perinatal death) in the group of newborns below the 5th percentile, in consideration of the group of newborns between the 5th and 10th percentiles.

In high-income countries, the incidence of SGA (using the 10th percentile definition) varies between 4.6 % and 15.3 %, with the lowest figures in Sweden, Norway, and Finland, and the highest values in Spain and Portugal (8). In low-income countries, the incidence of SGA is much higher. In the 138 countries included in the Lee et al. (9) paper, 32.4 million SGA infants were born in 2010, accounting for 27 % of all births, of which 29.7 million were term, and almost 3 million were preterm. In absolute numbers, India had the most SGA children in the world (as it registered the most births), while Pakistan had the highest percentage, with 47 % of newborns being SGA, almost one in every two births.

SGA newborns are classified into asymmetric SGA, which accounts for 70-80 % of the total, and are those with birth weight and/or length below the cutoff point but with a normal head circumference (HC), and symmetric SGA, which accounts for the

remaining 20-30 % and have birth weight, length, and HC below the cutoff point. The origin of the latter occurs early in gestation, leading to a worse prognosis (10). Although the terms small for gestational age and intrauterine growth retardation (IUGR) are used interchangeably, it is worth noting there is a difference between them. The first definition of IUGR came from Warkany et al. in 1961 to describe 23 term newborns weighing less than 2000 g (11). IUGR is a dynamic term that refers to abnormal growth during gestation, while the term SGA is static and refers to weight and/or length at birth. A 2018 consensus defines IUGR as either birth weight below the 3rd percentile or three of the following criteria: birth weight below the 10th percentile, CP below the 10th percentile, length below the 10th percentile, prenatal diagnosis of IUGR, prenatal conditions associated with IUGR such as congenital infections, preeclampsia, etc. (12). A prospective longitudinal study states that the combination of fetal weight below the 3rd percentile and Doppler abnormalities in the umbilical artery could define IUGR and constitutes a poor prognostic factor (13). The most significant causes of IUGR are maternal (extreme age, race, socioeconomic level, toxic habits, arterial hypertension, preeclampsia, diabetes, assisted reproduction techniques, mother born SGA, or previous child born SGA), fetal (genetic causes, infections, congenital malformations, or metabolic diseases), and placental (placental insufficiency, chorioamnionitis) (10).

Regarding growth, we know that SGAs are born small, and some remain small into adulthood. Catch-up growth, which some SGAs (14) experience, is defined as the accelerated rate of growth that follows a period of inhibition with the aim of regaining what was lost. Different definitions of CUG have been established, such as an increase in weight and/or length above the z-score of -2 SD, the 3rd percentile, the 10th percentile, or $+0.67$ SD over the follow-up (15). The ideal timing of CUG is unknown, as rapid CUG has been linked to metabolic syndrome and adult cardiovascular disease, and slow CUG has been linked to growth failure and neurodevelopmental problems (16,17). Lei et al. (18) describe five growth trajectories in term SGAs from birth to seven years of age, and state that the ideal is to reach the 30th percentile in the first months of life and reach the 60th percentile at seven years of age. For their part, Shi et al. (19) also distinguish five types of trajectory in SGA growth and state that the ideal trajectory crosses

two growth lines during the first months of life, from a percentile below 10 to a percentile between 25 and 50.

There are no clear guidelines to achieve this objective of slow and progressive catch-up. The different clinical practice guidelines in our setting (20) and at the international level (4) agree on the importance of identifying these newborns at risk in order to carry out adequate follow-up. There are no published data on feeding, although breastfeeding vs. formula feeding has shown better results at the metabolic profile and is considered the method of choice (21).

In any case, experiencing CUG for height does not mean acquiring the genetic height, since on average, the final height of these children remains 1 SD below their target height (22). In addition, a high percentage of SGAs have low height in adulthood (below -2 SD). This was found in a Swedish study of full-term SGAs where 7.9 % had short stature at 18 years (23). Similar data were obtained in another study where 13.6 % of full-term SGAs remained short in adulthood (24). Of all adults with short stature, in 20 % of cases the cause is being born SGA (23,25).

This work aims to: a) estimate the probability of CUG in SGA newborns at 3, 6, 12, and 48 months of life; b) observe if there are any differences in growth between different groups: symmetrical SGA newborns vs. asymmetrical SGA, and term SGA newborns vs. preterm SGA; and c) identify factors related to the absence of CUG at three months of life.

MATERIAL AND METHODS

DESIGN

This was a retrospective, longitudinal study of SGA newborns in a secondary hospital between September 12, 2011 and September 12, 2015.

INCLUSION CRITERIA

Newborns of any gestational age with birth weight and/or length at birth ≤ -2 SD were included in the study, using the growth standards of the 2010 Spanish study as reference.

EXCLUSION CRITERIA

SGA newborns without serial anthropometries were excluded from the study.

DATA COLLECTION

All newborns with an SGA diagnosis born between September 2011 and September 2015 were identified. Data concerning gestation and newborns were retrieved from the hospital's electronic medical record.

MEASUREMENTS

During follow-up, anthropometric measurements were obtained by nursing staff either from the hospital or the primary care center, taking the mean of two values, expressing height in centimeters and weight in kilograms. Children under two years of age were measured in the supine decubitus position and weighed sitting or lying down. In those over two years of age, both measurements were taken standing upright: at three months, six months, and one year of age naked, and at four years of age with underwear. The tools used were calibrated. The growth standards of the 2010 Spanish study were used as reference.

DEFINITIONS

Symmetrical SGAs were considered those with head circumference, weight, and length ≤ -2 SD. Asymmetrical SGAs were those with normal head circumference with weight and/or length ≤ -2 SD. Those SGAs with altered head circumference and only weight or length were placed in the group that their growth most resembled (symmetrical or asymmetrical SGAs).

Preterm newborns were considered those born at less than 37 weeks of gestation, and term newborns were considered those born at 37 weeks or more. In preterm newborns, the z-score values were obtained by correcting the chronological age up to two years of corrected age, for which the probable date of delivery was taken and not the date of birth.

Four groups were thus created:

- Group A1: SGA by weight (asymmetric): birth weight ≤ -2 SD. Normal head circumference and length.
- Group A2: SGA by length (asymmetric): length at birth ≤ -2 SD. Normal head circumference and weight.
- Group A3: SGA by weight and length (asymmetric): weight and length at birth ≤ -2 SD. Normal head circumference.
- Group B: SGA by weight, length, and head circumference (symmetric): weight, length, and head circumference at birth ≤ -2 SD.

PRIMARY STUDY VARIABLE

Time to reach CUG from birth, defined as a change in $+0.67$ SD of length throughout follow-up.

SECONDARY VARIABLES

The following variables were also collected: 1) newborn: birth weight, gestational age, sex, intrauterine growth retardation (the latter defined as SGA with echo-Doppler alterations); 2) parental: maternal age, biological mother's ethnicity, biological mother and father's height, genetic or target height, parity, previous child SGA in case of parity ≥ 2 , gestational diabetes, preeclampsia (arterial hypertension and proteinuria), maternal smoking; 3) fetal:

multiple pregnancy; 4) placental: maternal chorioamnionitis; 5) postnatal: perinatal pathology (intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, abdominal surgery, respiratory distress requiring CPAP $\geq$ 24 hours), comorbidity during follow-up, feeding during first six months of life (artificial breastfeeding, exclusive breastfeeding, mixed breastfeeding).

STATISTICAL ANALYSIS

To describe the distribution of qualitative data, absolute and relative frequencies were presented. To describe the distribution of quantitative data, mean and standard deviation or median and interquartile range were presented, according to the distribution of the data.

To answer the main objective, the Kaplan-Meier survival function of time to CUG was estimated in total and for each group — A2, A3, and B — at three months, six months, 12 months, and 48 months.

The survival functions of groups A2, A3, and B were compared using the log-rank test. Differences between term SGA and preterm SGA were also analyzed in total and stratified by group (A2, A3, and B).

A univariate analysis was performed using the chi-square test or Fisher's exact test to compare qualitative variables; Student's t-test was used to compare approximately normal quantitative variables. The nonparametric Mann-Whitney U-test was used to compare quantitative variables in the absence of normality.

In response to the last objective, in which the aim was to study the possible factors associated with the absence of CUG for height at three months, the relative risks (RR) of the different factors under study were estimated. A modified Poisson (26) regression was used to fit these models.

All tests were considered bilateral, and p values < 0.05 were considered significant.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the center.

RESULTS

DESCRIPTIVE RESULTS

During the study period, 384 SGA newborns were obtained from a total of 5,585 live newborns, of which 22 were excluded due to lack of access to anthropometric data, and four were excluded because anthropometries were not available before three months of life, resulting in a final sample of 358. Of these, 186 were females (52 %) and 172 were males (48 %), and 34 were preterm (9.5 %).

Of all 358, 42 presented data of IUGR with an altered echo-Doppler (11.7 %).

There were 25 symmetric SGAs (7 %), 60 weight-asymmetric SGAs (16.7 %), 200 length-asymmetric SGAs (55.9 %), and 73 weight- and length-asymmetric SGAs (20.4 %).

Of all SGAs, 15 presented comorbidity during follow-up: patent ductus arteriosus with surgical closure in two cases, atrial septal defect with surgical closure in one case, bronchopulmonary dysplasia in three cases, hemolytic disease of the newborn in one case, necrotizing enterocolitis in one case, and prolonged hospitalization (> 1 month) in seven cases. In addition, eight were diagnosed with genetic alterations and were not excluded from the study because they had auxologic behavior similar to the rest of the patients: osteogenesis imperfecta, hereditary spherocytosis, sickle cell anemia, neurofibromatosis type 1, Angelman's syndrome, nephrogenic diabetes insipidus, Léri-Weill syndrome, and microcephaly + severe pulmonary valvular stenosis syndrome.

At birth, on average, preterm infants have the lowest weight and length values, while symmetric SGAs (which included term and preterm infants) have the worst mean SD in both weight and height (Table I).

In total, 13 SGAs did not undergo CUG at four years (3.6 %), and 20 SGAs remained with a height z-score at four years < -2.5 SD, of which only six received GH.

ANALYTICAL RESULTS

- In the group of all SGAs, we observed that most achieved CUG during the first three months of life or CE, and those who did not achieve CUG during this time rarely achieved it later.

In this group CUG was experienced at three months of life or corrected age (CA) (88 %), at six months of life or CA (93.6 %), and at 12 months of life or CA (95.3 %). At 48 months of life, 96.4 % of SGA infants achieved CUG (345/358) (Fig. 1) (Table II).

- When comparing the different types of SGA, we observed that symmetrical SGAs (group B) had worse length CUG results, and this was true at all ages.

In group A2 (asymmetric of length), CUG occurred at three months of life or CA (92 %), at six months of life or CA (94 %), and at 12 months of life or CA (95 %); in group A3 (asymmetric of weight and length), CUG occurred at three months of life or CA (80.8 %), at six months of life or CA (94.5 %), and at 12 months of life or CA (94.5 %); in group B (symmetric) at three months of life or CA (72 %), at six months of life or CA (84 %), and at 12 months of life or CA (92 %) (Fig. 2) (Table II).

- When comparing SGA by gestational age, we observed that preterm SGAs obtained worse length CUG results at all ages. This difference in success was maintained in the analysis by subgroups (A2 term vs. A2 preterm, A3 term vs. A3 preterm, and B term vs. B preterm), with the worst growth outcomes in preterm group B, i.e., symmetrical and preterm SGA.

They made length CUGs in the term SGA group at three months of age (90.4 %), at six months of age (94.1 %), and at 12 months of age (95.7 %); and in the preterm SGA group at three months of CA (64.7 %), at six months of CA (88.2 %), and at 12 months of CA (91.2 %) (Table II).

Table I. Mean of anthropometric data at birth of all SGA and by groups.
Weight is expressed in grams; height and PC in centimeters

		n	Anthropometric data at birth					
			Mean					
			Weight	Weight SD	Height	Height SD	PC	PC SD
Total		358	2474.65 (471.05)	-1.75 (0.74)	45.32 (2.49)	-2.32 (0.7)	32.59 (1.79)	-1.11 (0.82)
Type of SGA	Asymmetric of weight (A1)	60	2409.25 (197.93)	-2.22 (0.26)	47.72 (1.15)	-1.3 (0.49)	32.68 (1.05)	-1.32 (0.65)
	Asymmetric of height (A2)	200	2703.08 (341.24)	-1.26 (0.57)	45.52 (1.43)	-2.36 (0.34)	33.08 (1.46)	-0.87 (0.73)
	Asymmetric of height and weight (A3)	73	2129.77 (434.12)	-2.4 (0.39)	44.16 (2.48)	-2.71 (0.51)	32.29 (1.51)	-1.07 (0.53)
	Symmetric (B)	25	1811.2 (638.43)	-2.59 (0.59)	41.46 (4.38)	-3.25 (0.96)	29.33 (2.62)	-2.63 (0.79)
Gestational age	Term	324	2583.34 (320.54)	-1.68 (0.72)	45.91 (1.39)	-2.28 (0.66)	32.92 (1.19)	-1.05 (0.75)
	Preterm	34	1438.82 (416.38)	-2.38 (0.67)	39.74 (3.54)	-2.72 (0.88)	29.42 (3.02)	-1.68 (1.14)

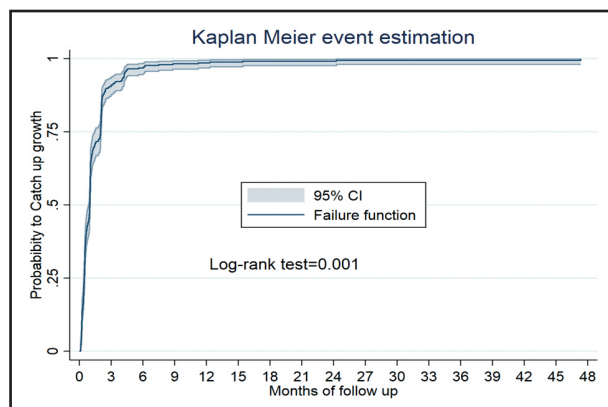


Figure 1.

Catch-up growth in height of all SGA newborns.

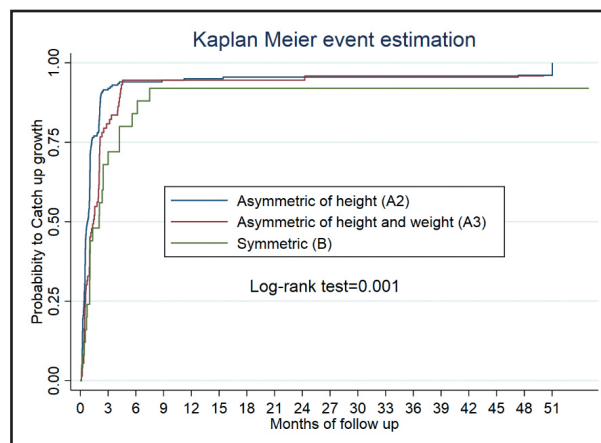


Figure 2.

Catch-up growth in height of SGA newborns by type of SGA.

Table II. Estimated CUG in total, by type of SGA and gestational age

	Time	Cumulative event	Catch-up growth	95 % CI	
Total	3	315	88.0 %	84.4 %	91.1 %
	6	335	93.6 %	90.7 %	95.8 %
	12	341	95.3 %	92.7 %	97.1 %

(Continues on next page)

Table II (Cont.). Estimated CUG in total, by type of SGA and gestational age

		Time	Cumulative event	Catch-up growth	95 % CI	
Type of SGA	Asymmetric of height (A2)	3	184	92.0 %	87.7 %	95.2 %
		6	188	94.0 %	90.1 %	96.7 %
		12	190	95.0 %	91.4 %	97.4 %
	Asymmetric of height and weight (A3)	3	59	80.8 %	71.1 %	88.9 %
		6	69	94.5 %	87.7 %	98.2 %
		12	69	94.5 %	87.7 %	98.2 %
	Symmetric (B)	3	18	72.0 %	54.0 %	87.6 %
		6	21	84.0 %	67.5 %	95.0 %
		12	23	92.0 %	77.5 %	98.6 %
Gestational age	Term	3	293	90.4 %	86.9 %	93.3 %
		6	12	94.1 %	91.2 %	96.3 %
		12	5	95.7 %	93.1 %	97.5 %
	Preterm	3	22	64.7 %	49.0 %	80.1 %
		6	8	88.2 %	75.1 %	96.3 %
		12	1	91.2 %	78.9 %	97.7 %

By subgroups, in subgroup A2 at 12 months of life or CA, 95.3 % of full-term SGAs (95 % CI, 91.6 %-97.7 %) and 88.9 % of preterm SGAs (95 % CI, 61.2 %-94.4 %) experienced CUG for height. In subgroup A3 at 12 months, CUG rate was 94.7 % in term SGAs (95 % CI, 86.8 %-98.6 %) and 93.8 % in preterm SGAs (95 % CI, 73.3 %-99.6 %). And finally, in subgroup B at 12 months, CUG rate was 94.1 % in term SGAs (95 % CI, 76.5 %-99.6 %), and 87.5 % in preterm SGAs (95 % CI, 57.7 %-99.3 %) (Fig. 3).

- Regarding the possible factors associated with the absence of CUG of length at three months, up to six variables were identified by univariate analysis.

They were prematurity with RR of 3, being symmetric SGA with RR on being weight-asymmetric of 3.4, presenting IUGR with RR of 3.9, having maternal preeclampsia with RR of 3.7, having a previous SGA child with RR of 3.1, presenting perinatal pathology with RR of 7.7, and presenting comorbidity during follow-up with RR of 4.5 (Table III)

DISCUSSION

This study is the only one published so far in our environment on the longitudinal growth of SGA newborns. In our study, the incidence of SGA newborns was 6.87 %, lower than the 15.3 %

previously described in Spain (8). This is probably because we used the definition of SGA as weight and/or height below a z-score of -2 SD. The previous study used the 10th percentile as their cutoff point.

On the other hand, we also found a lower number of symmetrical SGAs, 7 % of the total number of SGAs, compared to what has been previously described in the literature, close to 20-30 % (10), which can be explained by placing 15 unclassifiable SGA neonates (with altered CP + only weight or length) in the asymmetrical SGA group.

Regarding the timing of CUG, we obtained more favorable results than those reported in the literature, with a CUG rate at six months of 93.6 % and one at four years of 96.4 %, highlighting that CUG is mostly achieved during the first months of life; if not achieved at that age, it is rarely achieved later. The study with the most similar results belongs to Huang et al. (27), where 97.3 % of full-term SGAs achieve CUG before the age of two years. In other studies, the time of CUG (being defined as overcoming -2 SD) also takes place during the first months of life, although less favorable data are shown. In the work of Hokken-Koelega et al. (28), only 87.5 % of term SGAs had achieved CUG at two years of age, while in the Swedish work of Kalsberg and Albertsson the following term SGAs had achieved CUG: 86.6 % (23) at one year of life, 92 % (29) at two years of life, and 88 % (30) at two years of life. The CUG results of our study, which are more

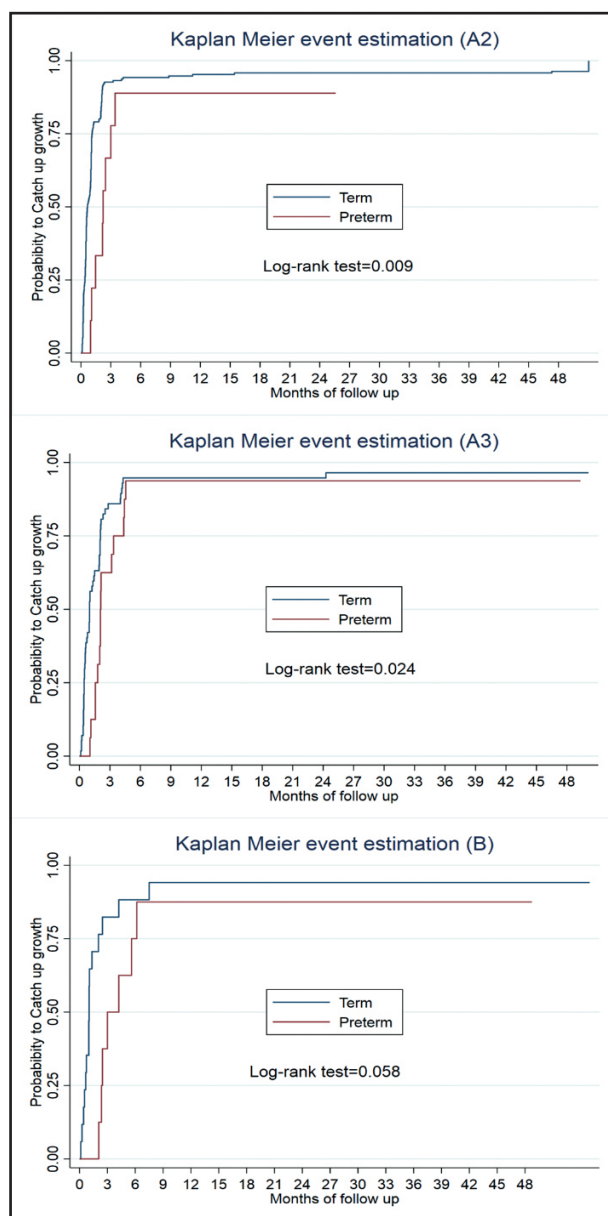


Figure 3.

Catch-up growth in height of SGA newborns by gestational age.

favorable than in most published studies, may be explained because the group of preterm infants was more than 28 weeks of gestation with less comorbidity than very extremely preterm infants. Further, there was a low percentage of symmetrical SGAs, which usually show worse results. Also, we chose as CUG criterion an increase by 0.67 standard deviations along follow-up, which is easier to achieve than others.

Regarding growth in subgroups, in our study we observed that symmetric SGAs achieved less CUG and did so later than asymmetric SGAs, which has also been described in the literature. Maciejewski et al. (31) compare the percentage of CUG at nine

months between symmetrical and asymmetrical term SGA neonates, with results being 70 % for the former and 85 % for the latter. The same occurs in the work of Kaur et al., which compares the height of symmetrical and asymmetrical term SGA newborns during the first year of life, with results being at birth, one month, three months, six months, nine months, and 12 months lower in the symmetrical group in both females and males, with statistically significant differences at all ages in males and only at birth and one month in females (32). This is because symmetric SGAs are newborns who have been subjected to an unfavorable environment with early intrauterine growth restriction from the first trimester of gestation.

We also obtained worse CUG results in preterm SGAs with respect to term SGAs due to the greater morbidity presented by preterm infants. This generates a situation of delayed extrauterine growth which, added to the SGA situation, makes growth in this group worse (33,34). This finding is reflected in the work of Bocca-Tjeertes et al. (35), who compare the standard deviations at four years in a group of preterm SGA and term SGA. They found that in the former group, the SDs at that age were between -1.4 and -1.7 SD, and in the latter between -0.3 and -1.0 SD. In our study, the worst CUG outcome was for symmetrical and preterm SGAs.

In the analysis of variables related to the absence of CUG at three months, the following were identified as risk factors: prematurity, symmetric SGA, IUGR, maternal preeclampsia, previous child SGA, perinatal pathology, and comorbidity during follow-up. Mc Cowan et al. (36) find that the absence of CUG at six months is related to short stature at birth and male sex. In another study, they analyzed variables associated with the absence of CUG at three years in very low birth weight preterm infants; they found that multiparity and the height z score at 12 and 24 months were risk factors, the latter being the best predictor (37). For their part, Leger et al. (24) state that low height at birth and the height of both parents are predictors of low final height. Another study that finds maternal height important is that of Xie et al. (38), which also identifies smoking mothers with low weight gain during pregnancy as a risk factor for the absence of CUG at five years of age.

We found certain limitations. Since ours was a retrospective study, we could not choose the variables to be collected, so there is a lack of information when interpreting growth failure — for example, paternal height, a variable that should be taken into account in subsequent studies, as it has an important influence on the final height of the child. In addition, the measurements were not taken by the same person, which could lead to some interindividual variability. Certain rules were respected, such as using the same calibrated tools, with the patient naked and at the same ages. Another limitation is that the sample size was reduced by choosing “weight and/or height below -2 SD” as SGA criterion instead of other criteria that are more frequently met by newborns, for example, “weight and/or height below p10.” Choosing the cutoff at -2 SD reduced our sample but had the strength of picking up the most at-risk SGAs, which have a different behavior.

Table III. Factors associated with absence of CUG at 3 months of age

Variables		Total	No catch-up growth at 3 mo.		Univariate modified Poisson regression model			
		n	n	Absolute risk	Relative risk	95 % CI		p-value
Sex	Female	186	17	9.1 %	Reference			
	Male	172	21	12.2 %	1.3	0.7	2.4	0.349
Prematurity	Yes	34	9	26.5 %	3	1.5	5.7	< 0.001
	No	324	29	9.0 %	Reference			
Type of SGA	Asymmetric A1	60	5	8.3 %	Reference			
	Asymmetric A2	200	14	7.0 %	0.8	0.3	2.2	0.728
	Asymmetric A3	73	12	16.4 %	2	0.7	5.3	0.177
	Symmetric	25	7	28.0 %	3.4	1.2	9.6	0.024
Obstetric IURG	Yes	42	13	31.0 %	3.9	2.2	7.0	< 0.001
	No	316	25	7.9 %	Reference			
Parity	1	182	20	11.0 %	Reference			
	≥ 2	173	18	10.4 %	0.9	0.5	1.7	0.859
Previous SGA	Yes	15	4	26.7 %	3.1	1.1	8.3	0.028
	No	138	12	8.7 %	Reference			
	First newborn	202	22	10.9 %	Excluded			
Smoking habit	Yes	102	14	13.7 %	1.4	0.8	2.7	0.242
	No	253	24	9.5 %	Reference			
Gestational diabetes	Yes	31	3	9.7 %	0.9	0.3	2.8	0.848
	No	324	35	10.8 %	Reference			
Preeclampsia	Yes	11	4	36.4 %	3.7	1.6	8.6	0.003
	No	344	34	9.9 %	Reference			
Multiple pregnancy	Yes	347	35	10.1 %	Reference			
	No	9	3	33.3 %	3.3	1.2	8.8	0.017
Perinatal pathology	Yes	12	8	66.7 %	7.7	4.5	1.3	< 0.001
	No	346	30	8.7 %	Reference			
Problems during follow-up	Yes	23	9	39.1 %	4.5	2.4	8.4	< 0.001
	No	335	29	8.7 %	Reference			
Type of milk during first 6 months	Breastfeeding	125	8	6.4 %	Reference			
	Artificial milk	101	13	12.9 %	2	0.9	4.7	0.104
	Mixed feeding	132	17	12.9 %	2	0.9	4.5	0.089
Maternal age (years)	< 35	229	24	10.5 %	Reference			
	≥ 35	126	14	11.1 %	1.06	0.6	2.0	0.854

(Continues on next page)

Table III (Cont.). Factors associated with absence of CUG at 3 months of age

Variables		Total	No catch-up growth at 3 mo.		Univariate modified Poisson regression model			
		n	n	Absolute risk	Relative risk	95 % CI		p-value
Maternal BMI (kg/m ²)	< 25	208	20	9.6 %	Reference			
	25-30	60	11	18.3 %	1.9	0.9	3.8	0.062
	≥ 30	29	4	13.8 %	1.4	0.5	3.9	0.481
Maternal height (cm)	< 160	125	18	14.4 %	Reference			
	≥ 160	175	18	10.3 %	0.7	0.4	1.3	0.282

CONCLUSIONS

The majority of SGA infants show adequate CUG during the first months of life, leaving a small percentage of these, especially premature and symmetrical SGAs, with insufficient growth and low height in adulthood.

The study highlights the importance of knowing the risk factors associated with the absence of CUG in order to identify the most at-risk newborns and establish appropriate follow-up and management. Furthermore, there is a need to homogenize the criteria that define SGA and CUG, and to develop prospective longitudinal studies that will help us better understand growth in these children.

REFERENCES

- Battaglia, F.C., Lubchenco, L.O. (1967) A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 71, 159-163.
- Usher, R., McLean, F. (1969) Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*, 74, 901-910.
- Report of a WHO Expert Committee. (1995) Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 854, 1-452.
- Clayton, P. E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R., Rogol, A. (2007) Consensus Statement: Management of the Child born Small for Gestational Age through to Adulthood. A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and The Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (3), 804-810.
- Laron, Z., Mimouni, F. (2005) Confusion around the definition of small for gestational age (SGA). *Pediatr Endocrinol Rev*, 2, 364-365.
- Zeve, D., Regelman, M.O., Holzman, I. R., Rapaport, R. (2016) Small at birth, but how small? The definition of SGA revisited. *Horm Res Paediatr*, 86, 357-360.
- Zhang-Rutledge, K., Mack, L.M., Mastrobattista, J.M., Manisha, G. (2018) Significances and outcomes of fetal growth restriction below the 5th percentile compared to the 5th to 10th percentiles on midgestation growth ultrasonography *J Ultrasound Med*, 37, 2243-2249.
- Ruiz, M., Goldblatt, P., Morrison, J., Kukla, L., Svancara, J., Riitta-Jarvelin, M... (2015) Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health*, 69 (9), 826-833.
- Lee, A.C., Katz, J., Blencowe, H., Cousens, S., Kozuki, N., Vogel, J.P... (2013) National and Regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*, 1: (1), e26-36.
- Kesavan, K., Devaskar, S.U. (2019) Intrauterine growth restriction: Postnatal monitoring and outcomes. *Pediatr Clin N Am*, 66, 403-423.
- Warkany, J., Monroe, B.B., Sutherland, B. (1961) Intrauterine growth retardation. *The American Journal of Diseases of Children*, 102 (2), 249-279.
- Beune, I.M., Bloomfield, F.H., Ganzevoort, W., Embleton, N.D., Rozance, P., Van Wassenaer-Leemhuis, A.G... (2018) Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr*, 196, 71-76.
- Unterscheider, J., Daly, S., Geary, M.P., Kennelly, M.M., McAuliffe, F.M., O'Donoghue, K... (2013) Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*, 208 (4), 290.e1-290.e6.
- Wit, J.M., Boersma, B. (2002) Catch-up growth: definition, mechanisms and models. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*, 15: 1229-1241.
- Campisi, S.C., Carbone, S., Zlotkin, S. (2019) Catch-up growth in full term small for gestational age infants: a systematic review, 10, 104-111.
- Kerkhof, G.F., Willemsen, R.H., Leunissen, R.W., Breukhoven, P.E., Hokken-Koelega, A.C. (2012) Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metabol*, 97, 4498-4506.
- Van Dommelen, P., Van der Pal, S.M., Gravenhorst, J.B., Walther, F.J., Wit, J.M., Van der Pal, K.M. (2014) The Effect of Early Catch-Up Growth on Health and Well-Being in Young Adults. *Ann Nutr Metab*, 65: 220-226.
- Lei, X., Chen, Y., Ye, J., Ouyang, F., Jiang, F., Zhang, J. (2015) The optimal postnatal growth trajectory for term small for gestational age babies: a prospective cohort study. *J Pediatr*, 166, 54-58.
- Shi, H., Yang, X., Wu, D., Wang, X., Li, T., Liu, H... (2018) Insights into infancy weight gain patterns for term small-for-gestational-age babies. *Nutr J*, 17 (1), 97.
- Diez López, I., Arriba Muñoz, A., Bosh Muñoz, J., Cabanas Rodríguez, P., Gallego Gómez, E., Martínez-Aedo Ollero, M.J. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76 (2): 104.e1-104.e7
- de Zegher, F., Sebastiani, G., Gómez-Roig, M.D., López-Bermejo, A., Ibáñez, L. Breast-feeding vs formula-feeding for infants born small-for-gestational-age: divergent effects on fat mass and on circulating IGF-I and high-molecular-weight adiponectin in late infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (3): 1242-1247.
- Maiorana, A., Cianfarani, S. (2009) Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*, 124 (3), e519-e531.
- Karlberg, J., Albertsson-Wikland, K. (1995) Growth in full-term small-for-gestational-age infants: From birth to final height. *Pediatr Res*, 38, 733-9.
- Leger, J., Limoni, C., Collin, D., Czernichow, P. (1998) Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res*, 43 (6), 808-12.
- Leger, J., Levy-Marchal, C., Bloch, J., Pinet, A., Chevenne, D., Porquet, D... (1997) Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*, 315(7104):341-7.
- Zou, G. (2004) A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol* 2004; 159(7):702-6.

27. Huang, L., Yang, S., Xiong, F. (2019) A prospective study about physical growth of children from birth to 2 years old born full term small for gestational age. *Journal of Pediatrics and Child Health*, 55 (2), 199-204.
28. Hokken-Koelega, A.C., De Ridder, M.A., Lemmen, R.J., Den Hartog, H., De Muinck Keizer-Schrama, S.M., Drop, S.L. (1995) Children born small for gestational age: Do they catch up? *Pediatr Res*, 38 (2), 267-71. 33.
29. Karlberg, J.P., Albertsson, K., Kwan, E.Y., Lam, B.C., Low, L.C. (1997) The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm. Res*, 48 (1), 17-24.
30. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:193-5. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb18413.x
31. Maciejewski E, Hamon I, Fresson J, Hascoet JM. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. *Journal of Perinatology* 2016;36:670-5. DOI: 10.1038/jp.2016.48
32. Kaur H, Kumar A, Kumar P. Longitudinal growth dynamics of term symmetric and asymmetric small for gestational age. *Anthropol Anz* 2017;74(1):25-37. DOI: 10.1127/anthranz/2016/0640
33. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 2006;117:e793-5. DOI: 10.1542/peds.2005-1705
34. Hedegaard L, Halken S, Agaetoft L, Zachariassen G. Catch-up growth, rapid weight growth and continuous growth from birth to 6 years of age in very preterm born children. *Neonatology* 2018;114:285-93. DOI: 10.1159/000489675
35. Bocca-Tjeertes IF, Reijneveld SA, Kerstjens JM, de Winter AF, Bos AF. Growth in small for gestational age preterm born children from 0 to 4 years: the role of both prematurity and SGA status. *Neonatology* 2013;103(4):293-9. DOI: 10.1159/000347094
36. McCowan L, Harding J, Barker S, Ford C. Perinatal predictors of growth at six months in small for gestational age babies. *Early Human Development* 1999;56:205-16. DOI: 10.1016/s0378-3782(99)00044-4
37. Arai S, Sato Y, Muramatsu H, Yamamoto H, Aoki F, Okai Y, et al. Risk factors for absence of catch-up growth in small for gestational age very low-birthweight infants. *Pediatrics International* 2019;61(9):889-94. DOI: 10.1111/ped.13939
38. Xie C, Epstein CH, Eiden RD, Shenassa ED, Li X, Liao Y, et al. Stunting at 5 years among SGA newborns. *Pediatrics* 2016;137(2):e20152636. DOI: 10.1542/peds.2015-2636



Trabajo Original

Pediatría

Utilidad de una estrategia nutricional sobre la dislipidemia en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica terminal

Usefulness of a nutritional strategy on dyslipidemia in pediatric patients with terminal chronic kidney disease

Miguel Ángel Villasis-Keever¹, Jessie Nallely Zurita-Cruz^{2,3}, Aly Sugei Barradas-Vázquez³, Lourdes Barbosa-Cortés³, Claudia del Carmen Zepeda-Martínez⁴, Gabriela Alegría-Torres⁴, Marianne González-Estévez⁴, Juan Manuel Domínguez-Salgado³

¹Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría «Doctor Silvestre Frenk Freund». Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ²Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Ciudad de México, México. ³Unidad de Investigación en Nutrición Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría «Doctor Silvestre Frenk Freund». Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ⁴Servicio de Medicina del Adolescente. Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Secretaría de Salud (SSA). Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes y objetivo: en la enfermedad renal crónica (ERC) existen múltiples factores que incrementan la presencia de la dislipidemia. El objetivo fue identificar la utilidad de una intervención nutricional sobre la dislipidemia, en niños con ERC terminal, a los 6 meses del inicio de la intervención.

Materiales y métodos: estudio cuasiexperimental (antes y después). Se incluyeron pacientes con ERC terminal en diálisis peritoneal y hemo-díalisis. A cada niño se le realizaron una somatometría y un perfil de lípidos al inicio y a los 6 meses de seguimiento. Se realizó un manual de alimentación con semaforización de los alimentos, poniendo de color rojo los alimentos que se deben consumir en la menor cantidad posible, además de incluir alimentos a tamaño real utilizando modelos educativos. Para comparar las variables cuantitativas antes y después de la intervención se transformaron las variables a su logaritmo y se aplicó la "t" de Student pareada.

Resultados: se analizaron 41 pacientes. Posteriormente a la intervención se modificaron los parámetros del perfil lipídico; las concentraciones de HDL se incrementaron (41,0 mg/dL vs. 44,4 mg/dL, $p = 0,048$), mientras que las concentraciones de triglicéridos disminuyeron (227,1 mg/dL vs. 185,9 mg/dL, $p = 0,007$), lo cual persiste incluso una vez excluidos aquellos pacientes que se encontraban bajo tratamiento hipolipemiente (195 mg/dL vs. 171,6, $p = 0,049$). En cuanto al estado de dislipidemia, la hipertrigliceridemia disminuyó sin alcanzar la significancia (80,5 % vs. 62,5 %, $p = 0,073$).

Conclusiones: la intervención nutricional mejoró las concentraciones de HDL y triglicéridos pasados 6 meses de la intervención en niños con ERC terminal.

Palabras clave:

Dislipidemia. Enfermedad renal crónica. Intervención nutricional. Pediatría.

Recibido: 02/11/2021 • Aceptado: 13/01/2022

Financiación: esta investigación no recibió ninguna subvención específica de las agencias de financiación pública, comercial o de sectores sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Villasis-Keever MA, Zurita-Cruz JN, Barradas-Vázquez AS, Barbosa-Cortés L, Zepeda-Martínez CC, Alegría-Torres G, González-Estévez M, Domínguez-Salgado JM. Utilidad de una estrategia nutricional sobre la dislipidemia en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica terminal. Nutr Hosp 2022;39(3):530-536

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03921>

Correspondencia:

Jessie Nallely Zurita-Cruz. Calle Doctor Márquez 162, Col. Doctores, Cuauhtémoc. CP 06720 – Ciudad de México, México
e-mail: zuritajn@hotmail.com

Abstract

Background and objective: in chronic kidney disease (CKD) there are several factors that increase the presence of dyslipidemia. The aim of this study was to identify the usefulness of a nutritional intervention, in children with terminal CKD, on dyslipidemia 6 months after intervention start.

Materials and methods: a quasi-experiment study (before and after) was performed. End-stage CKD patients on peritoneal dialysis and hemodialysis were included. Each child underwent a determination somatometry, and lipid profile at the beginning and at 6 months of follow-up. A nutritional guide was made with food traffic lights, turning the food that should be consumed in the least amount possible in red. In addition to including life-size food using educational models. To compare the quantitative variables before and after the intervention, the variables were transformed to their logarithm and a paired Student's t-test was applied.

Results: a total of 41 patients were analyzed. After the intervention, the parameters in the lipid profile were modified; meanwhile HDL concentrations increased (41.0 mg/dL vs 44.4 mg/dL, $p = 0.048$), triglyceride concentrations decreased (227.1 mg/dL vs 185.9 mg/dL, $p = 0.007$), and these changes persist even after excluding patients who were under lipid-lowering treatment (195 mg/dL vs 171.6, $p = 0.049$). Regarding the state of dyslipidemia, hypertriglyceridemia decreased, without reaching significance (80.5 % vs 62.5 %, $p = 0.073$).

Conclusions: the nutritional intervention improved HDL and triglyceride concentrations 6 months afterwards in children with terminal CKD.

Keywords:

Dyslipidemia. Chronic kidney disease. Nutritional intervention. Pediatrics.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las patologías con trascendencia a nivel mundial debido a la morbilidad, la mortalidad y la disminución de la calidad de vida que se conlleva. Se han desarrollado por la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* definiciones y pautas para la ERC y su manejo en los pacientes pediátricos sometidos a terapia de reemplazo renal (1).

Se sabe que la población pediátrica con ERC tiene mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en comparación con la población pediátrica en general, derivado de que la tasa de eventos cardiovasculares y la mortalidad aumentan consistentemente en relación estrecha con la pérdida de función renal. Dentro de los factores de riesgo relacionados con la ERC se encuentran la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia, el metabolismo anormal de la glucosa y la obesidad (2). Sin embargo, principalmente se debe a la calcificación de la capa íntima de las arterias derivada de la aterosclerosis, los niveles altos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y la inflamación. Generalmente, a las personas con ERC se les otorgan recomendaciones generales sobre las restricciones en la alimentación, por lo cual toma relevancia la educación nutricional de los pacientes que padecen esta enfermedad, ya que podría reducir la morbimortalidad (3).

La dislipidemia en la ERC tiene un origen multifactorial. Sin embargo, en la ERC, derivado de la baja tasa de filtración glomerular hay de un estado de resistencia a la insulina y, secundariamente, se genera disminución de la actividad de la lipoproteína-lipasa (LPL) (4,5). Además, la LPL también se inhibe como resultado del incremento de las concentraciones de inhibidores de la lipasa como apo-CIII (6).

La modificación de la alimentación juega un papel fundamental en el tratamiento de las dislipidemias. En general, se trata de una enfermedad crónica, por lo que no debemos entenderlo como un tratamiento temporal sino como la forma en que debe alimentarse el individuo. El primer paso de la terapia dietética es evaluar los hábitos alimentarios actuales por medio de una encuesta de dieta habitual (7). El estado nutricional toma importancia ya que una adecuada ingesta alimentaria en la enfermedad renal permite disminuir los síntomas urémicos, retardar la progresión y mejorar la supervivencia (8). En la enfermedad renal crónica, las alteraciones nutricionales se producen por el

propio fracaso de la función renal, ya que existe un aumento de factores neuroendocrinos y de citoquinas. Esta alteración hormonal produce hipertrigliceridemia y una alteración del metabolismo hidrocarbonado, con resistencia a la insulina que puede finalizar con el desarrollo de un cuadro de diabetes *mellitus* 2 (DM2) (9).

Ante esto, el objetivo del estudio fue identificar la utilidad de una intervención nutricional, en niños con ERC terminal, sobre la dislipidemia después de 6 meses del inicio de la intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasiexperimental (antes y después) en niños y adolescentes con ERC terminal en sustitución de reemplazo en diálisis peritoneal y hemodiálisis en el periodo de julio del 2019 a febrero del 2020. Se identificaron 55 pacientes de 6 a 16 años que se encontraban en seguimiento por el Servicio de Nefrología Pediátrica. Se excluyeron un total de 11 pacientes: 10 por no presentar dislipidemia y uno por estar incompletos los estudios de laboratorio; durante el seguimiento se eliminaron 3 pacientes porque fueron trasplantados durante la realización del estudio. Finalmente se analizaron un total de 41 pacientes. A los pacientes incluidos se les realizó una medición inicial de la composición corporal, una somatometría y una determinación sérica de colesterol total, colesterol HDL (c-HDL -colesterol de alta densidad-), colesterol LDL (c- LDL -colesterol de baja densidad-) y triglicéridos (TGL), con seguimiento de somatometría completa. Además, a los 6 meses posteriores a la primera evaluación, nuevamente se les realizó una medición de colesterol y TGL. La edad, el sexo, el tiempo de evolución de la ERC y el tipo de sustitución dialítica se recabaron del expediente clínico.

EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Los indicadores antropométricos de cada paciente fueron recabados por un nutriólogo certificado. Para realizar la antropometría y evaluar la composición corporal, se les solicitó a los pa-

cientes estar descalzos y en ropa interior. El peso corporal seco se obtuvo utilizando una báscula digital TANITA BMW-700, con capacidad de 200 g y una sensibilidad de 0,1 g. La estatura se registró con un estadímetro SECA 222 con un rango de 6-230 cm y divisiones de 1 mm.

MANEJO NUTRICIONAL

Como parte del manejo clínico, los pacientes con ERC reciben asesoramiento nutricional junto con un manual de alimentación en el cual se encuentran los alimentos con sus respectivos aportes de lípidos, proteínas y carbohidratos.

Los nutriólogos designados diseñaron la dieta de acuerdo con el requerimiento diario de cada paciente. La distribución por macronutrientes fue: hidratos de carbono, 50 %; proteínas, 20 %; y lípidos, 30 %. La ingesta de proteínas se otorgó de acuerdo con el tipo de tratamiento de reemplazo y la edad (hemodiálisis: 4-13 años: 1,05 g/kg/día; 14-18 años: 0,95 g/kg/día; diálisis peritoneal: 4-13 años: 1,1 g/kg/día; 14-18 años: 1,0 g/kg/día), de acuerdo con las recomendaciones de la *KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition (KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)* en niños con ERC. El cálculo de las proteínas se realizó con el peso ajustado para cada paciente con la siguiente fórmula: peso ajustado = peso ideal para la altura + 25 % x [peso real - peso ideal], donde el 25 % representa el porcentaje de tejido graso corporal que es metabólicamente activo, en lugar de su peso corporal real.

MANIOBRA EDUCATIVA

En el manual de alimentación se realizó una semaforización de los alimentos, poniendo de color verde aquellos que está permitido comer como primera opción, en color amarillo aquellos alimentos cuyo consumo debería moderarse y en color rojo los que se deberán consumir en la menor cantidad posible. Además se incluyeron alimentos en tamaño real utilizando modelos educativos de la marca Nutrikit® (10), para que los pacientes identificaran las raciones de los alimentos. Esta guía de alimentación fue diseñada específicamente para dicho estudio por nutriólogas de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, apoyadas por un investigador principal y el Servicio de Nefrología Pediátrica.

Posteriormente a la primera plática de alimentación, y después de trabajar con el manual, se les dió cita cada 15 días durante los 6 meses del estudio considerando las condiciones de los pacientes y haciendo que coincidieran con las citas médicas o para pruebas de laboratorio, o las sesiones de hemodiálisis o diálisis. Para evaluar el apego al plan de alimentación se hizo un recordatorio de alimentos de 24 horas cada mes durante el seguimiento; se consideró que los pacientes tenían un adecuado apego al plan de alimentación cuando, durante el recordatorio de 24 horas, se cumplía la pauta en más de un 80 % tanto en cantidad como en proporciones.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Las muestras sanguíneas se obtuvieron del antebrazo a nivel de la vena antecubital entre las 7:00 y 8:00 am, después de un mínimo de 12 horas de ayuno, durante la visita inicial. Cada muestra se centrifugó a 4 °C y 3000 rpm durante 15 min para separar el suero en alícuotas, y posteriormente se congeló a -80 °C hasta el análisis bioquímico. Las concentraciones de hemoglobina, urea, creatinina y hormona paratiroidea se determinaron mediante el método enzimático colorimétrico (IN-REACT, SPIM120). Todos los inmunoensayos de electroquimioluminiscencia (ECLIA) se realizaron por duplicado mediante un COBAS 600 e601 (Roche Diagnostics GmbH, Indianapolis, IN, EUA) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las concentraciones de glucosa, TGL y c-HDL se determinaron mediante un método enzimático colorimétrico (Bayer Diagnostics, Puteaux, Francia). Toda variación < 7 % de un coeficiente de intra e interensayo se consideró aceptable.

DEFINICIONES

Se determinó como dislipidemia la presencia de uno o más de los siguientes criterios: a) hipertrigliceridemia (niños < 10 años: TGL ≥ percentil 90 para la edad y el sexo; niños > 10 años: TGL ≥ 150 mg/dl (11); b) c-HDL bajo (niños < 10 años, c-HDL < percentil 10 para la edad y sexo; niños > 10 años, c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres); c) c-LDL elevado (c-LDL > 130 mg/dl de acuerdo con la definición de la Federación Internacional de Diabetes (11,12). La obesidad y el sobrepeso se definieron mediante un IMC (índice de masa corporal) ≥ percentil 95 y ≥ percentil 85, respectivamente, de acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). En cuanto a las tablas de crecimiento, a los pacientes con altura mayor de 2 desviaciones estándar por debajo del promedio para la edad; el *z-score* del IMC se ajustó para altura y edad (13).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo para las variables cualitativas a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov se identificó un tipo de distribución no paramétrica; sin embargo, se presentaron como media y error estándar debido a que para los análisis comparativos se realizó una transformación logarítmica. Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia y porcentajes.

Para comparar las variables cuantitativas antes y después de la intervención se transformaron las variables a su logaritmo, a fin de tener una distribución normal, y se aplicó la "t" de student pareada; para ver la modificación de la proporción de las dislipidemias se utilizó la prueba del Chi² o la prueba exacta de Fisher.

Se consideraron como variables de confusión si los médicos tratantes ortogaban algún fármaco hipolipemiente —como pravastatina, bezafibrato, atorvastatina—, el tipo de sustitución dialítica (diálisis peritoneal o hemodiálisis) y el apego al plan de

nutrición. Para el control del uso de hipolipemiantes se realizaron análisis comparativos sin incluir a los pacientes que los recibieron. Para el control de las otras variables de confusión se realizó un modelo de regresión lineal múltiple. Para realizar los análisis estadísticos se utilizó el paquete estadístico STATA v12.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital de Pediatría, con número de registro R-2018-3603-075. Los padres firmaron la carta de consentimiento informado y los pacientes mayores de 8 años firmaron la carta de asentimiento de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Los resultados presentados corresponden a un total de 41 pacientes. La edad promedio fue de 10,4 años, con una mayor proporción del sexo femenino (53,7 %); en cuanto a la media de la *Z-score* del IMC, esta fue de -0,71 sin identificar a los pacientes con sobrepeso u obesidad. Dentro de las causas de ERC, en nuestra población, el 43,9 % de los participantes (18 pacientes) presentaron una causa indeterminada (Tabla I).

En cuanto a las características de la ERC, el promedio de edad al diagnóstico fue de 7,33 años y el promedio del tiempo de evolución de la ERC fue de 1 a 2,9 años; el promedio de la duración con terapia sustitutiva fue de 15,6 meses, con un mínimo de un mes y un máximo de 96 meses de evolución. De los pacientes estudiados, el 51,2 % ($n = 21$) se encontraban en diálisis peritoneal y el 49,8 % ($n = 20$) en hemodiálisis. Con respecto a la funcionalidad renal de los pacientes incluidos en el estudio, se identificó que del total de pacientes, el 8,3 % tenían hipercalcemia, el 70,6 % anemia y el 95,1 % uremia (Tabla I).

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL DE LÍPIDOS Y CARDIOMETABÓLICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La hipertrigliceridemia (80,5 %), seguida de la disminución del c-HDL (41,5 %), fueron las dislipidemias más predominantes al inicio del seguimiento.

Dentro del comportamiento de los parámetros del perfil lipídico se observó que las concentraciones de colesterol total disminuyeron de un promedio de 172,6 mg/dl a 160 mg/dl, sin diferencia estadística; las fracciones de HDL y LDL también se modificaron, ya que al inicio del estudio se tenía un promedio de HDL de 41 mg/dl y, 6 meses después de la intervención nutricional, hay una disminución del promedio a 44,4 mg/dl ($p = 0,048$); el LDL tenía una media de 90,4 mg/dl que posteriormente se modifica a 82,2 mg/dl. Finalmente, de igual forma, las concentraciones de triglicéridos disminuyeron (227,1 mg/dl vs. 185,9 mg/dl; $p = 0,007$) (Tabla II).

De los pacientes incluidos, nueve estaban recibiendo algún fármaco hipolipemiante (dos de ellos tomaban pravastatina, dos

Tabla I. Características generales y de la funcionalidad renal de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

	Media (error estándar) $n = 41$
Edad (años)	10,4 (0,57)
Sexo*	
Femenino	19 (46,3)
Masculino	22 (53,7)
Peso (kilogramos)	28,7 (1,90)
Talla (centímetros)	127,1 (3,85)
Z score IMC	-0,71 (0,20)
Edad al diagnóstico de la ERC (años)	7,33 (0,63)
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	2,9 (0,34)
Tiempo de evolución en terapia sustitutiva (meses)	15,6 (3,12)
Etiología*	
Indeterminada	18 (43,9)
Glomerulopatía	11 (26,8)
CAKUT	11 (26,8)
Tubulopatía	1 (2,5)
Hemoglobina (g/dl)	11,0 (0,38)
Anemia*	24 (70,6)
Urea (mg/dl)	127,7 (10,1)
Uremia*	39 (95,1)
Paratohormona (pg/dl)	504,4 (69,0)
Calcio (mg/dl)	9,6 (6,6-10,6)
Hipercalcemia*	1 (8,3)
Fosforo	5,1 (1,7-9,6)

*Porcentaje (%). CAKUT: anomalías nefrourológicas congénitas.

más estaban en tratamiento con bezafibrato, uno con atorvastatina y tres tomaban una combinación de bezafibrato y pravastatina). Ante esto, se decidió realizar un análisis excluyendo a estos pacientes ($n = 32$) y se observó que las concentraciones séricas de triglicéridos mantuvieron su disminución con significancia estadística (media de la concentración sérica de triglicéridos basal, 195,4 mg/dl vs. 171,6 mg/dl a los 6 meses de seguimiento; $p = 0,049$) (Tabla III).

Con respecto al apego al plan de alimentación, se identificó que el 75,6 % ($n = 31$) de los pacientes se apegaron de forma adecuada. Considerando las variables de confusión (tipo de tratamiento dialítico, apego al plan de alimentación y uso de hipoli-

Tabla II. Modificación del perfil bioquímico y frecuencia de dislipidemia en los pacientes con ERC incluidos en el estudio a los 6 meses de implementar el adiestramiento nutricional (n = 41)

	Inicial	6 meses	p
	Media (error estándar)		
Perfil bioquímico			
Colesterol total (mg/dL)	172,6 (10,4)	160,1 (6,39)	0,397
HDL (mg/dL)	41,0 (1,75)	44,4 (1,66)	0,048
LDL (mg/dL)	90,4 (7,53)	82,2 (4,42)	0,455
Triglicéridos (mg/dL)	227,1 (17,1)	185,9 (14,1)	0,007
Dislipidemia			
Hipertrigliceridemia	33 (80,5)	25 (62,5)	0,073
HDL disminuido	17 (41,5)	16 (40)	0,893
Hipercolesterolemia	12 (24)	8 (16)	0,211
LDL elevado	10 (24,4)	4 (10)	0,087

Tabla III. Modificación del perfil bioquímico de los pacientes con ERC incluidos en el estudio que no reciben hipolipemiantes a 6 meses de implementar el adiestramiento nutricional (n = 32)

	Inicial	6 meses	p
	Media (error estándar)		
Perfil bioquímico			
Colesterol (mg/dL)	160,7 (8,88)	152,1 (6,66)	0,275
HDLc (mg/dL)	40,7 (2,06)	43,5 (1,97)	0,114
LDLc (mg/dL)	80,3 (6,79)	77,5 (4,95)	0,546
Triglicéridos (mg/dL)	195,4 (14,82)	171,6 (16,1)	0,049
Dislipidemia			
Hipertrigliceridemia	24 (75,0)	17 (54,8)	0,469
HDL disminuido	14 (43,8)	15 (48,4)	0,605
Hipercolesterolemia	6 (18,7)	3 (9,7)	0,519
LDL elevado	5 (15,6)	3 (9,7)	0,394

pemiantes), se realizó un análisis multivariado para identificar el impacto de estas variables sobre la modificación de las concentraciones séricas de triglicéridos, en donde se identificó que el inadecuado apego al plan nutricional incrementó las concentraciones de triglicéridos (coeficiente de 131,61; $p = 0,001$), mientras que el tratamiento hipolipemiante lo disminuyó (coeficiente de 67,68; $p = 0,036$). Al realizar un segundo modelo excluyendo a los pacientes que recibieron hipolipemiantes, el inadecuado apego al plan nutricional incrementó las concentraciones de triglicéridos (coeficiente de 131,61; $p = 0,001$). En ningún modelo se identificó que el tipo de tratamiento dialítico modificara las concentraciones séricas de triglicéridos (Tabla IV).

Al inicio del seguimiento de los pacientes y previo a su adiestramiento nutricional, se identificó que un poco más de la mitad de los pacientes presentaban 2 o más factores cardiometabólicos, y que después de la intervención nutricional hubo una disminución en el número de factores ($p = 0,011$) (Tabla V). Además, se observa que, aun con la eliminación de los pacientes que recibieron algún hipolipemiante, el número de alteraciones cardiometabólicas disminuyó ($p = 0,010$) (Tabla V).

DISCUSIÓN

Los pacientes con ERC se asocian con varios cambios metabólicos que están relacionados con la presencia de un riesgo cardiovascular más alto. Siendo la dislipidemia, un factor de riesgo conocido para el desarrollo de aterosclerosis, aunado a que se ha relacionado la dislipidemia con la progresión de la ERC (14).

Nuestros resultados muestran que la alteración cardiometabólica más frecuente fue la hipertrigliceridemia (64 %), seguida de la disminución del c-HDL (32 %) y, por último, la hipercolesterolemia (24 %). En cuanto a la hipertrigliceridemia, nuestros resultados difieren de lo reportado por Bonthuis y cols., quienes realizaron un estudio longitudinal en 976 pacientes de 2 a 19 años en 19 países de Europa, encontrando una prevalencia de dislipidemia en el total de la cohorte del 68 %, siendo la alteración más frecuente la presencia de hipertrigliceridemia en un 32 % (15).

En los pacientes pediátricos, al igual que en la población adulta con factores de riesgo cardiometabólicos, el manejo inicial es el cambio del estilo de vida, destinado a garantizar que los niños reciban los aportes necesarios de nutrientes, tanto en cantidad como en calidad para un adecuado crecimiento y desarrollo, evitando el exceso de grasas en la dieta con un plan dietético saludable, y aumentar la actividad física (16-18). Esto ha demostrado que es capaz de reducir los triglicéridos, el colesterol total, el c-LDL, la obesidad y la resistencia a la insulina sin efectos adversos en el crecimiento y desarrollo de los niños (19). Nuestros resultados muestran que el 48 % de los pacientes tuvieron alguna alteración cardiometabólica antes del adiestramiento nutricional. La obesidad fue el factor cardiometabólico menos frecuente, identificado en un solo paciente (2 %). Es por ello que nuestro estudio se enfocó en el cambio de estilo de la alimentación implementando la guía de alimentación, la cual brindó información

Tabla IV. Modelo multivariado de la modificación de las concentraciones séricas de triglicéridos a 6 meses de implementar el adiestramiento nutricional ajustado por las variables de confusión

	Pacientes incluyendo los que recibieron hipolipemiantes			Pacientes sin hipolipemiantes		
Variables de confusión	Frecuencia (%) n = 41		p	Frecuencia (%) n = 32		p
	Coeficiente	IC 95 %		Coeficiente	IC 95 %	
Diálisis peritoneal	-13,97	-69,4 a 41,4	0,613	-33,44	-95,5 a 28,6	0,279
Inadecuado apego al plan nutricional	131,61	62,19 a 201,0	0,001	130,71	55,80 a 205,6	0,001
Tratamiento hipolipemiente	-67,68	-130,61 a -4,75	0,036			

IC 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

Tabla V. Número de alteraciones cardiometabólicas de los pacientes con ERC incluidos en el estudio a 6 meses de implementar el adiestramiento nutricional

	Pacientes incluyendo los que recibieron hipolipemiantes			Pacientes sin hipolipemiantes		
Número de factores	Frecuencia (%) n = 41		p	Frecuencia (%) n = 32		p
	Inicial	6 meses		Inicial	6 meses	
0	0 (0)	9 (21,9)	0,011	0 (0)	9 (28,1)	0,010
1	17 (41,5)	15 (36,6)		15 (46,9)	11 (34,4)	
2	13 (31,7)	12 (29,3)		12 (37,5)	9 (28,1)	
3	8 (19,5)	4 (9,8)		4 (12,5)	2 (6,3)	
4	3 (7,3)	1 (2,4)		1 (3,1)	1 (3,1)	

acerca de los alimentos de acuerdo con una semaforización para detectar aquellos que se deberían consumir como primera opción y limitar algunos alimentos por precaución. Posteriormente, a los 6 meses de la intervención alimenticia, se observó una disminución del nivel de colesterol del total de pacientes del 24 % al 16 %, del c-LDL elevado del 24,4 al 10 % y de la hipertrigliceridemia del 80,5 % al 62,5 %.

Delucchi y cols. (20) realizaron un estudio de intervención nutricional con una dieta de reducción (30 % del total de calorías de la grasa, < 7 % de grasas saturadas) en 42 pacientes de entre 6 y 20 años de edad con trasplante renal, en donde se observó a las 12 semanas de seguimiento una mejoría de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol-LDL, lo cual fue semejante a los resultados de nuestro estudio, en donde se observó una tendencia a disminuir la proporción pacientes con colesterol-LDL

elevado (inicial 18 % vs. final 6 %; $p = 0,174$) y una disminución de la hipertrigliceridemia (80,5 % vs. 62 %, $p = 0,073$). Por su parte, García y cols. realizaron un ensayo clínico cruzado en niños con ERC y dislipidemia; todos los pacientes recibieron una dieta con 28 % de calorías totales de la grasa y < 8 % de grasas saturadas; a los 3 meses de seguimiento se dividieron en 2 grupos para recibir placebo o simvastatina durante 1 mes. En este estudio se demostró que la simvastatina redujo significativamente los niveles séricos de lípidos (21). En cuanto a nuestro estudio, el plan de alimentación mejoró los niveles de triglicéridos a los 6 meses de seguimiento, independientemente del uso de hipolipemiantes; este efecto se vio modificado por el plan de alimentación ajustado de acuerdo con su edad y las condiciones de la ERC, además de la semaforización de los alimentos, lo cual ayudó a los pacientes y sus cuidadores a entender mejor los alimentos permitidos.

Existe evidencia de que los elementos precursores de la aterosclerosis, y la producción de placas en la capa íntima de las arterias, pueden producirse en la niñez. La literatura reporta que aproximadamente el 50 % de los adolescentes ya tienen lesiones tempranas de aterosclerosis y es por ello que surge la preocupación actual de iniciar tempranamente su prevención (22).

En nuestro estudio se demostró que la intervención nutricional fue suficiente para mejorar la hipertrigliceridemia en los niños con ERC. Es importante destacar que los pacientes con ERC tienen múltiples mecanismos intrínsecos de la alteración renal que provoca la dislipidemia, como son la disminución de las principales lipasas responsables de la degradación de los triglicéridos, el aumento de la apoC-III, que incrementa los niveles plasmáticos de triglicéridos, y la disminución de los niveles plasmáticos de la proteína de transferencia de lípidos (23). Entre otros factores por los cuales se puede desarrollar dislipidemia se encuentran las causas exógenas, dentro de las que se encuentran la administración de medicamentos como los esteroides (17); sin embargo, ninguno de nuestros pacientes estaba recibiendo esteroides durante el estudio.

Existieron múltiples limitaciones en el estudio. En primer lugar, el diseño del estudio (estudio de antes y después), no contar con un grupo de comparación y no poder controlar las variables de confusión, las cuales fueron principalmente el uso de un tratamiento farmacológico hipolipemiente en algunos pacientes; en segundo lugar, el tamaño de la muestra, que fue pequeño debido al tipo de patología crónica, y que se excluyeron pacientes del estudio, lo cual redujo más la población; en tercer lugar fue que no todos los pacientes cumplieran adecuadamente con la intervención nutricional.

De acuerdo con nuestros resultados, recomendamos que, en los niños con ERC, además de la modificación del estilo de vida, el asesoramiento dietético debe ser un pilar, fortaleciendo los patrones de ingesta saludable con el objetivo de mejorar los hábitos alimenticios y disminuir la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares, disminuyendo los factores de riesgo del paciente o su intensidad para prevenir las anomalías vasculares en los niños, por lo que es fundamental la identificación y el tratamiento del paciente en etapas tempranas. Esto apoyado con instrumentos visuales de los alimentos, así como una forma sencilla (como un semáforo) para identificar los alimentos adecuados para el consumo de estos pacientes con ERC. Al identificarse aquellos pacientes con dislipidemia antes del tratamiento dietético más intensivo se pautan valoraciones periódicas más cortas y, de ser necesario, se inicia el tratamiento farmacológico autorizado para la población pediátrica.

En conclusión, la intervención nutricional, utilizando alimentos en tamaño real y semaforizados, esto es, considerando de color rojo aquellos que serán consumidos en menor cantidad, disminuyó las concentraciones séricas de triglicéridos después de 6 meses de la intervención en niños con ERC terminal.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266.
2. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* 2011;3(4):368-71. DOI: 10.1038/kisup.2013.79
3. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J* 2016;9(4):583-91. DOI: 10.1093/cjk/sfw047
4. Kaysen GA. Dyslipidemia in chronic kidney disease. Causes and consequences. *Kidney International* 2006;70(104):s55-8. DOI: 10.1038/sj.ki.5001979
5. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4
6. Mesquita J, Varela A, Medina JL. Dyslipidemia in renal disease. Causes, consequences and treatment. *Endocrinol Nutr* 2010;57(9):440-8. DOI: 10.1016/j.endonu.2010.06.003
7. Piecha G, Adamczak M, Ritz E. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Intervention. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(7-8):487-92.
8. López MR. Nutrición y enfermedad renal. Kellogg España. Manual Práctico de Nutrición y Salud. Madrid. Ed. Exlibris; 2012. p. 333-354.
9. Román De Luis D, Bustamante J. Aspectos nutricionales en la insuficiencia renal. *Nefrología* 2008;3:333-42.
10. Nutrikit [Internet]. [Consultado el 19 octubre 2021]. Disponible en: www.nutrikit.mx
11. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48. DOI: 10.1186/1741-7015-9-48
12. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2018;122(1):198-208. DOI: 10.1542/peds.2008-1349
13. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Defining Childhood Weight Status. [Consultado el 19 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>
14. Borja Q, Álvarez CV, Sequera P. Alteraciones Lipídicas en la ERC. *Nefrología al día* 2020.
15. Bonthuis M, van Stralen KJ, Jager KJ, Baiko S, Jahnukainen T, Laube GF, et al. Dyslipidemia in children on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:594-603. DOI: 10.1093/ndt/gft429
16. Khurana M, Silverstein DM. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2073-84. DOI: 10.1007/s00467-015-3075-9
17. Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3):495-50.
18. Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents with Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2018;38(6):559-69. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.08.002
19. Gómez-Díaz RA, Wachter-Rodarte NH. Obesidad infantil y dislipidemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52(1):S102-8.
20. Delucchi A, Marín V, Trabucco G, Azócar M, Salas P, Gutierrez E, et al. Dyslipidemia and dietary modification in Chilean renal pediatric transplantation. *Transplant* 2001;33(1-2):1297-301. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02770-6
21. García-de-la-Puente S, Arredondo-García J, Gutiérrez-Castrellón P, Bojorquez-Ochoa A, Reyna-Maya E, Pérez-Martínez MDP. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol* 2009;24(6):1205-10.
22. Merino de Méndez G. Manejo de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Arch Venez Puer Ped* 2007;70(4):130-5.
23. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Rysz J. Cholesterol Disturbances and the Role of Proper Nutrition in CKD Patients. *Nutrients* 2019;11(11):2820. DOI: 10.3390/nu11112820



Trabajo Original

Nutrición anciano

Effect of sodium reduction based on the DASH diet on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes

Efecto de la reducción de sodio basada en la dieta DASH sobre la presión arterial en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2

Lisha Mu^{1,*}, Pingping Yu^{2,*}, Huini Xu³, Tao Gong⁴, Dan Chen¹, Jie Tang¹, Yujia Zou¹, Huakun Rao¹, Ying Mei², Lihong Mu¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health and Management, Research Center for Medicine and Social Development, Innovation Center for Social Risk Governance in Health, Chongqing Medical University; ²Health Management Center, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University; ³Chongqing Nan'an District People's Hospital; and ⁴Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing, People's Republic of China

Abstract

Objectives: to evaluate the effect of sodium reduction based on a modified DASH diet on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes.

Material and methods: sixty-one hypertensive patients with type 2 diabetes were selected from the community and randomly allocated to a common salt group and low sodium salt group receiving the 8-week dietary intervention, in which weeks 1-2 was the dietary guidance phase, weeks 3-4 was the centralized feeding phase, and weeks 5-8 was the home medical care phase. Participants were followed up in the hospital once a week to collect information on outpatient blood pressure, salt, and drug use. Physical examinations were conducted at 4 weeks and the end of the intervention, as well as at baseline.

Results: after the intervention, the blood pressure of both the low sodium group (SBP: -14.32 mmHg, $p < 0.001$; DBP: -6.32 mmHg, $p < 0.001$) and the common salt group (SBP: -10.98 mmHg, $p < 0.001$; DBP: -5.24 mmHg, $p = 0.001$) decreased significantly with a more pronounced decrease in the low sodium group but no statistically significant differences between the two groups (SBP: -0.28 mmHg, $p = 0.929$; DBP: -3.32 mmHg, $p = 0.093$). At the end of the intervention, sodium intake was significantly decreased, but potassium intake was increased in the low sodium group ($p < 0.05$); however, the common salt group had no significant change.

Conclusion: reducing sodium intake based on the modified DASH diet had a good effect on systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. Sodium reduction based on the modified DASH diet is safe and effective, and can be used as a guide for healthy living in hypertensive patients.

Keywords:

Blood pressure.
Type 2 diabetes.
Hypertension. DASH diet.
Low sodium salt.

Received: 15/01/2022 • Accepted: 28/02/2022

Ethics approval and consent to participate: the study was approved by the Ethics Committee of Chongqing Medical University (Approval date: 2020.07.28). The trial was registered at www.chictr.org.cn/. All patients voluntarily participated in the study and signed an informed consent.

Funding statement: this research was supported by the Science and Technology Bureau of Chongqing (STBC), China. Technical innovation and application development special general project (No: cstc2019jscx-msxmX0267).

Authors' contributions: Lisha Mu and Pingping Yu have contributed equally to this work. H.M, Y.M and S.M contributed to the conception and design of the study. S.M, H.R, P.Y, H.X, H.W, D.C, J.T and Y.Z were responsible for data acquisition, analysis, and interpretation. H.M, S.M, H.R, P.Y contributed to the discussion and reviewed/edited the manuscript, and all authors reviewed the manuscript. Conflicts of interest: the authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

Mu L, Yu P, Xu H, Gong T, Chen D, Tang J, Zou Y, Rao H, Mei Y, Mu L. Effect of sodium reduction based on the DASH diet on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Nutr Hosp* 2022;39(3):537-546

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04039>

Correspondence:

Lihong Mu. Department of Epidemiology, School of Public Health and Management, Research Center for Medicine and Social Development, Innovation Center for Social Risk Governance in Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, People's Republic of China
e-mail: 1097123703@qq.com
Ying Mei. Health Management Center, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Yuzhong District, Chongqing, China
e-mail: 2437668114@qq.com

Resumen

Objetivos: evaluar el efecto de la reducción de sodio basada en una dieta DASH modificada sobre la presión arterial en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

Material y métodos: sesenta y un pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 fueron seleccionados de la comunidad y asignados aleatoriamente a un grupo de sal común y un grupo de sal baja en sodio, que recibieron una intervención dietética de 8 semanas en la que las semanas 1-2 fueron la fase de orientación dietética, las semanas 3-4 fueron la fase de alimentación centralizada, y las semanas 5-8 fueron la fase de atención médica domiciliaria. Los participantes fueron seguidos en el hospital una vez por semana para recopilar información sobre la presión arterial, la sal y el uso de drogas en pacientes ambulatorios. Los exámenes físicos se realizaron a las 4 semanas y al final de la intervención, así como al inicio del estudio.

Resultados: después de la intervención, la presión arterial tanto del grupo bajo en sodio (PAS: -14,32 mmHg, $p < 0,001$; PAD: -6,32 mmHg, $p < 0,001$) como del grupo de sal común (PAS: -10,98 mmHg, $p < 0,001$; PAD: -5,24 mmHg, $p = 0,001$) disminuyó significativamente con una disminución más pronunciada en el grupo bajo en sodio pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (PAS: -0,28 mmHg, $p = 0,929$; PAD: -3,32 mmHg, $p = 0,093$). Al final de la intervención, la ingesta de sodio disminuyó significativamente, pero la ingesta de potasio aumentó en el grupo bajo en sodio ($p < 0,05$); sin embargo, el grupo de la sal común no tuvo cambios significativos.

Conclusión: la reducción de la ingesta de sodio basada en la dieta DASH modificada tuvo un buen efecto sobre la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. La reducción de sodio basada en la dieta DASH modificada es segura y eficaz, por lo que puede utilizarse como guía para una vida saludable en pacientes hipertensos.

Palabras clave:

Presión sanguínea.
Diabetes de tipo 2.
Hipertensión. Dieta DASH.
Sal baja en sodio.

INTRODUCTION

Hypertension and type 2 diabetes (T2D) has become a global public health concern in the 21st century. Both diseases lead to severe complications such as chronic kidney disease (1) and cardiovascular disease (2), which increase the risk of death over a long period. Both of them are related to lifestyles such as physical exercise (3), alcohol consumption (4), and dietary habits (5,6). Studies have found that about 50 % of T2D patients have hypertension, and 20 % of hypertensive patients have T2D (7). Hypertension coexisting with T2D increases the risk of cardiovascular-related events and makes blood pressure (BP) management more complicated and difficult (8). Drug use alone does not control BP satisfactorily, so lifestyle intervention, such as dietary intervention and exercise, is recommended.

The DASH diet was proposed by National Heart, Lung, and Blood Institute in 1977 to control the BP of hypertensive patients. The DASH eating plan encourages the consumption of potassium-rich vegetables and fruits, including whole grains, poultry, fish, and nuts, and reduces sodium and saturated fat intake (9). There is strong evidence that the DASH dietary pattern can lower BP (10,11), including in patients with T2D and hypertension (12,13). However, as the DASH diet was designed for white ethnicity, it is difficult for Chinese people to follow the original DASH diet. In addition, Chinese people generally prefer salty foods, with an average consumption of 12 g of salt per day (14), but the DASH diet requires a daily consumption of 2300 mg of sodium (equivalent to 5.8 g of sodium chloride) or less (10), which also makes it difficult for the DASH diet to be used in the Chinese population. Among many salt reduction strategies, consuming low-sodium salt is feasible with a low cost. Numerous studies have shown that low-sodium salt can lower BP by reducing sodium and adding potassium (15,16), but it has not been used in the DASH diet so far.

Therefore, in this trial, we used two sodium levels of salt based on a modified DASH diet to investigate the effects of reduced sodium intake on BP in hypertensive patients with T2D based on the modified DASH diet.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

This study was completed in the Public Health Department of the People's Hospital of Nan'an District, Chongqing, China. A total of 61 hypertensive patients with T2D were included from July to December 2020. Inclusion criteria were age in the range of 50 and 75 years; residence near the hospital, with regular follow-up and without plan of transfer or leaving from July, 2020 to October, 2020; hypertensive patients with T2D (the diagnostic criteria for hypertension are based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension (2018 Revised Edition) (24) and the diagnostic criteria for diabetes are based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of T2D (2017 Edition) (25) for those who currently took regular anti-hypertensive/ hypoglycemic drugs; strictly following the two daily meals provided by the investigators during the trial; and the informed consent signed by all the subjects and their family members living together. Exclusion criteria included malignant tumors, acute myocardial infarction, stroke in the past 3 months or other serious disease, expected survival time less than 1 year; increased cortisol disorder or aldosteronism; acute diseases such as upper respiratory tract infection, fever, severe diarrhea; disabilities such as deaf-mute, dementia, severe depression or other mental disorders precluding normal communication; incapability of regular follow-up or loss to follow-up after study entry; renal dysfunction or chronic kidney disease at stage 4 or above; abnormal liver function, with alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) levels greater than 2 times the upper limit of normal, or total bilirubin level greater than the upper limit of normal; abnormal blood potassium level, < 3.5 mmol/L or > 5.5 mmol/L, or current use of potassium-preserving diuretics; pregnancy or pregnancy possibility, and other contraindications for the use of trial meals; current consumption of low sodium diet or participation in other clinical studies; and other ineligible conditions as adjudicated by investigators.

The study was approved by the Ethics Committee of Chongqing Medical University (approval date: 2020.07.28). The trial was registered at www.clinicaltrials.gov. All patients voluntarily participated in the study and signed an informed consent.

STUDY DESIGN

This study was a single-blind trial (patients were blinded to the specific grouping). Sixty-one patients were randomly divided into the low sodium salt group (taking 52 % sodium-restricted formula salt + the modified DASH, $n = 30$) and the common salt group (taking common salt + the modified DASH, $n = 31$) by a random number table. The amount of salt intake in both groups was controlled at 5 g/day per person according to the WHO-recommended salt standard. After completion of a baseline survey and medical examination, a dietary intervention would be carried out for 8 weeks, in which weeks 1-2 represented the dietary guidance phase, weeks 3-4 the centralized feeding phase (centralized dining at the hospital canteen), and weeks 5-8 the home medical care phase. All participants were told not to change their previous exercise habits and drug use during the intervention. Participants were followed up in the hospital once a week to collect information on outpatient blood pressure (OBP), salt and drug use. In addition, for trial safety, a medical examination was conducted at 4 weeks and the end of the intervention (same as baseline).

THE MODIFIED DASH

In this study, a modified DASH diet was developed for Chinese patients with T2D and hypertension considering the DASH Dietary Energy Estimation Table, dietary pagoda of Chinese residents (2016), dietary habits and food availability of Chinese residents, as well as the weight and physical activity of the subjects. Special requirements for the modified DASH diet were addition of brown rice, corn, soybeans, red beans and other grains to rice; eating lean meat, poultry, fish and other meat < 120 g/d, with less red meat and more white meat, mainly skinless chicken and fish; drinking a bottle of low-fat and high-calcium milk every day; eating more low-sugar green leafy vegetables, about 500 g a day; eating a moderate quantity of fruits (after meals) and nuts (a handful); daily intake of vegetable oil < 30 grams and salt < 5 grams. Compared with the traditional DASH diet, the modified diet contains less total fat, saturated fatty acids and calories, making it more in line with Chinese eating habits. The modified DASH diet for one person is shown in table I.

SALT

The low sodium salt group received 52 % sodium-restricted formula salt ("Gu Da Chu" developed by Shanghai Institute of Ecological Health Sciences. Name: solid compound condiment,

standard of execution: Q/BAAM0009S, food production license number: SC10334042205441; and the main ingredients include potassium chloride (31 %), sodium chloride (52 %), carbohydrates (9.2 %), and protein (4.4 %). The common salt group received common salt ("Jing Xin" developed by Chongqing salt industry group Co., Ltd. Name: purified salt, product standard: NY/T1040, and content of sodium chloride content > 99 %). In Phase 1 and Phase 3, we used 52% low-sodium salt or common salt to completely replace the salt used by the participants at home, and we also provided a quantitative pot and a quantitative spoon for the participants to control the amount of salt used in the family (< 5 g per person per day). In addition, we used an electronic scale (precision: 0.1 g) to weigh salt consumption every week and estimate daily salt consumption for each person in the family.

BP MEASUREMENT

Participants were followed up in the hospital once a week. OBP was measured for three times by trained professionals and completed between 8-9 am, with an interval of about 2 min. The average of the last two OBP measurements was used for the analysis. Automated upper-arm cuff devices according to the oscillometer technique were adopted (manufacturer: Omron, Dalian, Co., Ltd. Product name: "Omron" electronic sphygmomanometer. Model: HEM-7130).

LABORATORY MEASUREMENTS

Laboratory measurements included 24-hour urinary electrolytes, blood electrolytes, blood lipids, liver function, renal function, urinary creatinine, and urinary albumin. All indexes were tested in the Second Affiliated Hospital of CQMU, and we reported the results to patients in a timely manner.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was carried out using the SPSS 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA) program. Quantitative normal-distribution data were described as mean and standard deviation, and the t-test was used to compare differences between groups. Qualitative data were described by frequency, and Pearson's chi-square test was used to compare the differences between groups. Non-positive distribution data are expressed as median and quartiles, and Friedman's Rank Test was used. A repeated measures analysis of variance (RMANOVA) was used to analyze the changes of physical examination indexes during the intervention. The Generalized Estimating Equation (GEE) was used to compare the changes in BP during each week, and Bonferroni's method was used for comparison between groups. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

Table I. A modified daily DASH diet for one person

	Food	Fresh weight (g)	Energy (kcal)	Protein (g)	Fat (g)	Carbohydrates (g)	Dietary fibre (G)	Sodium (mg)	Potassium (mg)	Magnesium (mg)	Calcium (mg)
Breakfast	Whole wheat bread	100	163	10.5	0	52.3	4.2	265	250	77	163
	Low fat, high calcium milk	250	110	7.5	3.25	12.25	0	180	272.5	27.5	312.5
	Eggs	50	71.5	6.05	5.25	0.05	0	65	65	0	17.5
Lunch	Rice	60	69	1.93	0.43	18.24	0.28	0.53	34.61	11.42	3.91
	Meat (chicken, fish)	60	59.2	12.09	1.11	0.18	0	38.04	213.9	17.7	0.6
	Vegetables (dark green vegetables)	250	46.25	3.1875	0.5625	10.1875	4.125	38.75	463.125	43.75	60
	Rice	60	69	1.93	0.43	18.24	0.28	0.53	34.61	11.42	3.91
Dinner	Meat (chicken, fish)	60	59.2	12.09	1.11	0.18	0	38.04	213.9	17.7	0.6
	Vegetables (dark green vegetables)	250	46.25	3.1875	0.5625	10.1875	4.125	38.75	463.125	43.75	60
	Nuts (walnuts)	20	129.2	2.98	11.76	3.82	1.9	1.28	77	26.2	11.2
Others	Fruit	150	79.5	0.6	0.3	20.55	2.55	1.95	124.5	6	6
	Cooking oil	20	179.8	0	19.98	0	0	0.7	0.2	0.4	2.4
	Salt	5	48.77	0.22	0	0.46	0	1025.3	807.75	2	22
Total	-	1335	1130.67	62.265	44.745	146.645	17.46	1693.87	3020.22	284.84	663.62

RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS

A total of 61 patients were included, and 2 patients were lost to follow-up (due to low back pain and job transfer); 59 patients (30 in the low sodium salt group and 29 in the common salt group) completed the 8-week intervention. There were no differences between the two groups regarding demographic features, lifestyle characteristics, anthropometric indices, 24-hour urine sodium and potassium values, and OBP values (Table II).

Table II. Baseline characteristics of hypertensive patients with type 2 diabetes

Variable name	Low sodium salt group (n = 30)	Common salt group (n = 29)	p-value
Male, no. (%)	11 (36.7)	14 (48.3)	0.367 ^a
Age, yrs	70.00 ± 4.24	68.03 ± 3.82	0.067 ^b
Han ethnicity, no. (%)	30 (100.0)	29 (100.0)	-
Married, no. (%)	22 (73.33)	22 (75.86)	0.824 ^a
Diabetes duration, yrs	10.72 ± 7.53	10.61 ± 5.33	0.951 ^b
Hypertension duration, yrs	10.81 ± 6.81	12.00 ± 6.10	0.499 ^b
Family history of hypertension, no. (%)	14 (46.67)	17 (58.62)	0.358 ^a
Family history of diabetes, no. (%)	11 (36.67)	11 (37.93)	0.920 ^a
Salt consumption, g/day	8.99 ± 2.51	8.88 ± 3.08	0.868 ^b
Body mass index, kg/m ²	25.33 ± 3.08	25.19 ± 1.99	0.832 ^b
Waist circumference, cm	84.80 ± 8.47	84.86 ± 6.49	0.975 ^b
Fat mass, %	30.93 ± 6.91	31.36 ± 5.58	0.801 ^b
24-hour urine sodium, mmol/24 h	153.95 ± 43.01	151.87 ± 52.62	0.868 ^b
24-hour urine potassium, mmol/24 h	43.75 ± 18.27	44.71 ± 17.12	0.837 ^b

(Continues on next column)

Table II (Cont.). Baseline characteristics of hypertensive patients with type 2 diabetes

Variable name	Low sodium salt group (n = 30)	Common salt group (n = 29)	p-value
Exercises ^d , no. (%)	20 (66.67)	24 (82.76)	0.156 ^a
Current alcohol intake, no. (%)	3 (10)	6 (20.69)	0.436 ^c
Current smoking, no. (%)	1 (3.33)	2 (6.90)	0.976 ^c
Office systolic BP, mmHg	139.72 ± 15.98	134.79 ± 15.24	0.231 ^b
Office diastolic BP, mmHg	79.07 ± 8.89	79.95 ± 8.45	0.698 ^b
Use of calcium channel blockers, no. (%)	19 (63.33)	17 (58.62)	0.711 ^a
Use of ACE inhibitors, no. (%)	0 (0)	3 (10.34)	0.224 ^c
Use of diuretics, no. (%)	4 (13.33)	5 (17.24)	0.956 ^c
Use of ARBs, no. (%)	12 (40)	13 (44.83)	0.708 ^a
Use of β-blockers, no. (%)	1 (3.33)	6 (20.69)	0.097 ^c
Use of aspirin, no. (%)	5 (16.67)	8 (27.59)	0.312 ^a
Use of statin, no. (%)	8 (26.67)	11 (37.93)	0.355 ^a

^aPearson's chi-square test. ^bIndependent-samples t-test. ^cContinuous correction chi-square test. ^dDaily physical exercise time > 30 minutes.

BP MEASUREMENTS DURING THE STUDY

The results of GEE showed that one week after intervention, systolic blood pressure (SBP) in the low sodium group and the common salt group decreased by 9.13 % (-12.17 mmHg, $p < 0.001$) and 5.16 % (-7.16 mmHg, $p = 0.012$), respectively, and diastolic blood pressure (DBP) decreased by 9.81 % (-7.25 mmHg, $p < 0.001$) and 6.79 % (-5.29 mmHg, $p < 0.001$), respectively. At 4 weeks, SBP in the low sodium group and the common salt group decreased by 13.12 % (-17.48 mmHg, $p < 0.001$) and 8.26 % (-11.47 mmHg, $p < 0.001$), respectively; DBP decreased by 10.76 % (-7.95 mmHg, $p < 0.001$) and 7.24 % (-5.64 mmHg, $p < 0.001$), respectively. At the end of intervention, SBP was reduced by 10.74 % (-14.32 mmHg, $p < 0.001$) in

the low sodium group and 7.91 % (-10.98 mmHg, $p < 0.001$) in the common salt group, while DBP decreased by 8.55 % (-6.32 mmHg, $p < 0.001$) and 6.73 % (-5.24 mmHg, $p = 0.001$). However, there were no statistically significant differences in SBP and DBP between groups (SBP: -0.28 mmHg, $p = 0.929$; DBP: -3.32 mmHg, $p = 0.093$) (Table III & Table IV).

URINE TEST RESULT

An analysis of RMANOVA for repeated measures indicated that 24-hour urine sodium (the low sodium salt group: -49.29 mmol/24 h, $p < 0.001$; the common salt group: -27.62 mmol/24 h, $p = 0.015$) decreased significantly in both groups

Table III. Changes in SBP from baseline during the study

Week	Low sodium salt group			Common salt group			Differences between groups	
	SBP (M ± SE)	Change (MD, 95 % CI)	p-value*	SBP (M ± SE)	Change (MD, 95 % CI)	p-value*	Difference of change (MD, 95 % CI)	p-value*
Baseline	133.26 ± 4.44	—	—	138.79 ± 3.89	—	—	-0.28 (-6.42, 5.86)	0.929
1	121.10 ± 3.83	-12.17 (-19.72, -4.62)	< 0.001	131.63 ± 4.20	-7.16 (-13.53, -0.78)	0.012		
2	123.43 ± 3.83	-9.83 (-19.04, -0.63)	0.023	133.89 ± 4.25	-4.90 (-12.64, 2.85)	1.000		
3	118.93 ± 3.80	-14.33 (-23.68, -4.98)	< 0.001	129.69 ± 4.47	-9.10 (-17.51, -0.69)	0.019		
4	115.78 ± 3.43	-17.48 (-26.13, -8.84)	< 0.001	127.32 ± 4.76	-11.47 (-19.69, -4.19)	< 0.001		
5	119.49 ± 3.30	-13.77 (-21.46, -6.08)	< 0.001	127.26 ± 4.34	-11.53 (-18.99, -4.08)	< 0.001		
6	118.51 ± 3.72	-14.75 (-22.46, -7.04)	< 0.001	129.20 ± 4.49	-9.59 (-17.10, -2.08)	< 0.001		
7	119.90 ± 3.70	-13.37 (-20.82, -5.91)	< 0.001	129.62 ± 4.32	-9.17 (-15.84, -2.51)	< 0.001		
8	118.95 ± 3.94	-14.32 (-21.80, -6.83)	< 0.001	127.81 ± 4.21	-10.98 (-18.26, -3.71)	< 0.001		

M ± SE: mean ± standard error; MD: mean difference. *The GEE was used for analysis, adjusting gender, age, annual family income, education level, marital status, smoking, drinking, exercise, family history of hypertension, age of hypertension, waist-to-hip ratio, baseline BMI and statins, aspirin use.

Table IV. Changes in DBP from baseline during the study

Week	Low sodium salt group			Common salt group			Differences between groups	
	DBP (M ± SE)	Change (MD, 95 % CI)	p-value*	DBP (M ± SE)	Change (MD, 95 % CI)	p-value*	Difference of change (MD, 95 % CI)	p-value*
Baseline	73.90 ± 2.66	—	—	77.87 ± 2.27	—	—	-3.32 (-7.21, 0.56)	0.093
1	66.65 ± 2.96	-7.25 (-10.61, -3.89)	< 0.001	72.58 ± 2.46	-5.29 (-8.55, -2.04)	< 0.001		
2	68.13 ± 2.99	-5.77 (-9.90, -1.63)	< 0.001	74.45 ± 2.34	-3.41 (-7.53, 0.70)	0.288		
3	67.68 ± 2.91	-6.22 (-10.10, -2.34)	< 0.001	72.97 ± 2.48	-4.90 (-9.74, -0.05)	0.045		
4	65.95 ± 2.61	-7.95 (-11.93, -3.97)	< 0.001	72.23 ± 2.64	-5.64 (-9.48, -1.79)	< 0.001		
5	67.66 ± 2.61	-6.24 (-9.88, -2.60)	< 0.001	71.32 ± 2.40	-6.55 (-10.33, -2.77)	< 0.001		
6	66.71 ± 2.91	-7.18 (-11.06, -3.30)	< 0.001	72.44 ± 2.73	-5.43 (-9.49, -1.38)	0.001		
7	66.30 ± 2.78	-7.60 (-10.75, -4.45)	< 0.001	72.32 ± 2.27	-5.55 (-8.50, -2.60)	< 0.001		
8	67.58 ± 2.75	-6.32 (-9.55, -3.08)	< 0.001	72.63 ± 2.32	-5.24 (-9.23, -1.25)	0.001		

M ± SE: mean ± standard error; MD: mean difference. *The GEE was used for analysis, adjusting gender, age, annual family income, education level, marital status, smoking, drinking, exercise, family history of hypertension, age of hypertension, waist-to-hip ratio, baseline BMI and statins, aspirin use.

after 4 weeks of intervention. However, 24-hour urine sodium (the low sodium salt group: -23.41 mmol/24 h, $p = 0.015$; the common salt group: -17.83 mmol/24 h, $p = 0.091$) decreased significantly only in the low sodium salt group at the end of the intervention. An increase in 24-hour urinary potassium ($p = 0.020$) and a decrease in the sodium/potassium ratio ($p < 0.001$) were observed in the low sodium salt group, but not in the common salt group ($p > 0.05$) (Table V).

SERUM TEST RESULT

Compared with baseline, changes in sodium, potassium, chlorine and calcium in serum electrolyte concentration were observed in both groups, and the change trend was the same as that of 24-hour urine electrolytes. No serious adverse events occurred during the intervention. After the intervention, 2 items of liver function (AST, ALT) and 3 items of kidney function (uric acid, urea, creatinine) were in the normal range (Table VI).

DISCUSSION

The Chinese Guidelines for the Management of Hypertension (2018) (17) recommend that the target of hypertension combined with diabetes should be $< 130/80$ mmHg. Therefore, patients with hypertension and T2D should have a more strict BP control than those with normal hypertension. A large number of studies have repeatedly demonstrated that consumption of the DASH diet could decrease BP in hypertensives (10,11), but it has been less commonly used in hypertensive patients with T2D. In the study by Azadbakht et al. (13), after 8 weeks of DASH diet intervention among patients with T2D, the intervention group had a significant BP reduction compared with the control group. Paula et al. (14) also had a similar conclusion, but in the study of Hashemi et al. (18), there was no significant difference in the reduction of BP between the DASH diet and the control diet. To our knowledge, this is the first study to evaluate the effect of reduced sodium intake on BP in Chinese hypertensive patients with T2D under a modified DASH diet.

Table V. Changes of urine test results during the study

Observation index	Low sodium salt group				Common salt group			
	Baseline	Week 4	Final	p-value*	Baseline	Week 4	Final	p-value*
Sodium (mmol/24 h)	153.95 $\pm$ 43.01	104.66 $\pm$ 30.96	130.54 $\pm$ 52.97	$< 0.001^a$	151.87 $\pm$ 52.62	124.25 $\pm$ 43.69	134.04 $\pm$ 55.80	0.027 ^b
Potassium (mmol/24 h)	43.75 $\pm$ 18.27	44.38 $\pm$ 16.08	55.25 $\pm$ 24.73	0.020 ^c	44.71 $\pm$ 17.12	41.80 $\pm$ 12.04	45.49 $\pm$ 19.89	0.306
Sodium/Potassium ratio	3.75 (2.80-5.06)	2.48 (1.84-3.07)	2.37 (1.84-3.35)	$< 0.001^d$	3.60 (2.58-4.55)	3.13 (2.30-3.83)	3.00 (2.07-4.07)	0.227
Chlorine (mmol/24 h)	143.57 $\pm$ 47.04	108.07 $\pm$ 31.67	134.18 $\pm$ 50.27	0.001 ^e	139.87 $\pm$ 50.23	113.87 $\pm$ 38.11	127.06 $\pm$ 56.44	0.035 ^f
Calcium (mmol/24 h)	4.13 $\pm$ 2.12	3.69 $\pm$ 2.38	3.81 $\pm$ 2.4	0.445	3.32 $\pm$ 1.62	3.28 $\pm$ 2.01	3.10 $\pm$ 1.84	0.612
Magnesium (mmol/24 h)	3.05 $\pm$ 0.76	2.75 $\pm$ 0.95	2.87 $\pm$ 0.83	0.237	2.85 $\pm$ 0.95	2.58 $\pm$ 1.05	2.71 $\pm$ 1.04	0.236
Phosphorus (mmol/24 h)	14.55 $\pm$ 3.86	13.22 $\pm$ 4.08	14.05 $\pm$ 4.19	0.233	14.66 $\pm$ 4.02	13.61 $\pm$ 4.05	13.61 $\pm$ 4.69	0.269
Albumin (μ mol/L)	34.5 (9.93-89.03)	7.9 (3.7-36.7)	52.55 (16.2-81.0)	$< 0.001^g$	18.9 (10.6-73.5)	11.3 (5.45-33.0)	50.30 (20.8-89.95)	0.053
Creatinine (mmol/L)	13.44 $\pm$ 6.71	11.04 $\pm$ 5.61	10.93 $\pm$ 7.85	0.106	13.53 $\pm$ 6.95	11.26 $\pm$ 5.29	10.18 $\pm$ 4.60	0.013 ^h
UACR (mg/mmol)	3.25 (0.97-7.81)	1.08 (0.46-2.74)	5.61 (1.94-8.35)	$< 0.001^i$	1.54 (1.07-3.62)	1.15 (0.68-3.03)	5.40 (1.37-9.92)	0.005 ^j

*The RMANOVA was used for analysis. a: baseline vs week 4 ($p < 0.001$); baseline vs final ($p = 0.0150$); week 4 vs final ($p = 0.006$); b: baseline vs week 4 ($p = 0.015$); c: baseline vs final ($p = 0.028$); week 4 vs final ($p = 0.018$); d: baseline vs week 4 ($p < 0.001$); baseline vs final ($p = 0.001$); e: baseline vs week 4 ($p = 0.002$); week 4 vs final ($p = 0.005$); f: baseline vs week 4 ($p = 0.017$); g: baseline vs week 4 ($p = 0.035$); week 4 vs final ($p < 0.001$); h: baseline vs week 4 ($p = 0.036$); baseline vs final ($p = 0.018$); i: baseline vs week 4 ($p = 0.017$); week 4 vs final ($p < 0.001$); j: baseline vs final ($p = 0.017$); week 4 vs final ($p = 0.017$).

Table VI. Changes of serum test results during the study

Observation index	Low sodium salt group				Common salt group		
	Reference value range	Baseline	Week 4	Final	Baseline	Week 4	Final
Sodium (mmol/L)	137.0-147.0	141.84 ± 1.51	140.89 ± 1.91	140.38 ± 2.29	142.57 ± 2.32	141.80 ± 2.20	141.24 ± 2.82
Potassium (mmol/L)	3.50-5.30	3.96 ± 0.62	4.95 ± 0.27	4.31 ± 0.36	4.17 ± 0.41	4.78 ± 0.46	4.33 ± 0.41
Chlorine (mmol/L)	99.0-110.0	101.98 ± 2.16	102.66 ± 2.52	100.33 ± 2.57	102.74 ± 2.36	103.53 ± 2.98	101.08 ± 2.65
Calcium (mmol/L)	2.12-2.92	2.35 ± 0.10	2.44 ± 0.09	2.40 ± 0.09 ^a	2.34 ± 0.11	2.39 ± 0.10	2.36 ± 0.08
Magnesium (mmol/L)	0.75-1.02	0.86 ± 0.09	0.85 ± 0.09	0.81 ± 0.09	0.84 ± 0.07	0.85 ± 0.05	0.81 ± 0.08
Potassium (mmol/L)	0.85-1.51	1.10 ± 0.16	1.15 ± 0.17	1.13 ± 0.15	1.14 ± 0.19	1.14 ± 0.21	1.16 ± 0.16
Lactate (mmol/L)	1.31-3.96	3.01 ± 0.58	2.34 ± 0.72	3.11 ± 0.77	2.79 ± 0.60	2.27 ± 0.58	2.92 ± 0.73
ALT (U/L)	9-50	24.03 ± 11.46	23.77 ± 13.99	20.50 ± 8.69	22.36 ± 13.08	19.79 ± 9.86	22.03 ± 8.55
AST (U/L)	15-40	22.40 ± 7.25	21.97 ± 7.15	20.47 ± 3.98	24.93 ± 19.96	24.26 ± 21.56	23.86 ± 10.17
UA (μmol/L)	210-430	348.24 ± 91.33	373.17 ± 91.56	362.93 ± 90.34	392.9 ± 102.99	379.8 ± 106.62	399.9 ± 111.16
Urea (mmol/L)	3.6-9.5	6.36 ± 1.56	6.74 ± 1.53	6.57 ± 1.69	6.45 ± 1.52	6.33 ± 1.50	6.36 ± 1.49
Creatinine (μmol/L)	57-111	69.79 ± 13.77	69.24 ± 13.75	64.79 ± 15.69	73.95 ± 22.79	73.25 ± 20.98	69.51 ± 22.11

Studies have shown that high dietary sodium intake can lead to high BP by inhibiting the activity of Na⁺-K⁺-ATPase pumps in cell membranes (22), damaging vascular endothelial function (23) and activating the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) (24). There is substantial evidence that reducing sodium intake lowers BP in persons with hypertension. Contrary to the effect of sodium on BP, potassium can lower BP by stimulating Na⁺-K⁺-ATPase pumps and the opening of potassium channels in vascular smooth muscle cells and adverse nerve receptors (25). Previous studies (26,27) suggest that the high level of potassium in the DASH diet is important for its hypotensive effects. The DASH diet also recommends reducing dietary sodium and consuming more potassium-rich fruits and vegetables [9], but it is hard to achieve the desired effect by supplementing potassium with food. Studies have shown that increasing potassium intake by consuming low sodium salt is an effective and economical way (28). In the 18 % substitute salt experiment by Professor Wu Yangfeng, the BP lowering effect of low sodium salt (sodium chloride 18 %, potassium chloride 35 %) has been demonstrated in the same type of phase 1 single-arm trial (28,30). However, the promotion of formula salt remains a challenge because it contains different ratio of sodium to potassium from that of ordinary salt, leading to a peculiar taste.

We used the salt with a sodium chloride content of 52 % and a potassium chloride content of 31 % in the low sodium salt group, providing a daily intake of 1,693.87 mg of sodium and 3,020.22 mg of potassium, whereas the common salt group took salt with a sodium chloride content of > 99 %, giving patients a daily

intake of 2,617.57 mg of sodium and 2,212.47 mg of potassium. Participants had a high compliance with the intervention, and no one dropped out. As the golden criteria to determine the intake of sodium, 24-hour urine electrolytes have been widely used in scientific research (21). We calculated the 24 h urine sodium from three physical examinations — the 24 h urine sodium decreased in two groups, and the 24 h urine potassium only increased in the low sodium salt group significantly. Mean sodium intake at baseline was 3540.85 mg in the low sodium salt group and 3493.01 mg in the common salt group. At week 4 and end of intervention, sodium intake was reduced in both the low sodium salt group (-1133.67, -538.43 mg) and the common salt group (-635.26, -410.09 mg). However, mean potassium intake at baseline was 1706.25 mg in the low sodium salt group and 1743.69 mg in the common salt group. At week 4 and at end of intervention, sodium intake was increased in the low sodium salt group (24.57, 448.5 mg), but not in the common salt group (-113.49, 30.42 mg). Overall, sodium reduction on the DASH diet had a significant effect on reducing sodium intake, and the use of low sodium and high potassium salt significantly increased potassium intake.

Our study showed that SBP and DBP were significantly reduced at week 1, at week 4 and at the end of the intervention in the low sodium salt group (SBP: -12.17, -17.48, -14.32 mmHg; DBP: -7.16, -11.47, -10.98 mmHg) and the common salt group (SBP: -7.25, -7.95, -6.32 mmHg; DBP: -5.29, -5.64, -5.24 mmHg), with the most pronounced drop at week 4. From baseline to the end of the intervention, there were no statistically significant dif-

ferences in systolic and diastolic BP between the two groups (SBP: -0.28 mmHg, $p = 0.929$; DBP: -3.32 mmHg, $p = 0.093$). But we observed that the decrease of SBP in the low sodium salt group appeared earlier and more significantly than that in the common salt group. In a cohort randomized trial of 20,995 hypertensive patients by Neal Bruce et al. (29), 24-hour urinary sodium excretion (-350 mg), 24-hour urinary potassium excretion (803 mg) and mean SBP (-3.34 mmHg) were significantly different between the salt substitute (75 % sodium chloride and 25 % potassium chloride) and the regular salt groups. The observed changes in 24-hour urinary sodium and potassium excretion are of a magnitude consistent with the measured decline in SBP. Finally, after five years of follow-up, the salt substitute group (low sodium and high potassium) had a lower rate of stroke, cardiovascular events, and death from any cause than did the regular salt group. Long-term effects of low sodium and high potassium on hypertension had been widely claimed. However, our study was conducted based on diet, which greatly interfered with the life of patients and was easily affected by social factors, so long-term observation could not be carried out. Therefore, we speculate that the application of low-sodium salt in the DASH diet may have more beneficial and significant effects on BP reduction in hypertensive patients with T2D if long-term, large size study is carried out.

Most evidence for the DASH diet comes from either short-term feeding studies (11,19) or dietary behavioural intervention studies (20), but this study combined feeding and dietary behaviour interventions. Interestingly, although the dietary and salt requirements for participants during the dietary behaviour intervention were the same as those during the feeding trial, we still observed a mild increase in BP in phase 3, as confirmed by the changes in urine sodium and potassium in 24 hours urine analysis. The possible reason for this increase is cooking meals at home that meet DASH nutritional requirements is affected by many factors, leading to the relatively poor adherence. On the other hand, the modified DASH diet menu contains coarse grains, low-fat milk, and nuts that do not meet Chinese diet habits. In the future, we should strengthen health education on diet to change the dietary behavior of Chinese people with hypertension and T2D.

The high potassium content of the low-sodium salt is thought to cause hyperkalemia and safety monitoring should be conducted. During the study period, no serious adverse events occurred, and the safety of the participants was monitored and confirmed. Serum test results showed that there was a slight increase in potassium during the intervention period, but it was still within the normal range. In addition, there was no significant difference in the changes of AST, ALT, UA, Urea.

CONCLUSIONS

Under the modified DASH diet, both 52 % sodium salt and common salt can improve BP in community hypertensive patients with T2D who took regular medication, with certain safety. The 52 % sodium salt may improve sodium and potassium intake more significantly than the common salt. There is reason to be-

lieve that long-term adherence to 52 % sodium salt can be the more rational intake of sodium and potassium, to achieve health promotion. This is an effective nutritional strategy for BP control in patients with hypertension and T2D.

SHORTCOMINGS

There are still some limitations in this study. It is a phase-I clinical trial designed to observe the efficacy and safety of different sodium levels of salt on BP control based on the DASH diet. Firstly, the sodium content of the salts used in the tests did not vary much, making it difficult to make a significant difference in short-term effects. This can only be achieved by extending follow-up or using salt with lower sodium content. Secondly, due to the half-opened trial, confounding factors had an impact on the results during the period of home medical care. Because of patients' inability to fully follow the trial's dietary requirements, the effect of the intervention may be underestimated.

REFERENCES

1. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;137(2):119-29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
2. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2020;75(2):285-92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA
3. Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2016;59(12):2527-45. DOI: 10.1007/s00125-016-4079-0
4. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2(2):e108-20. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30003-8
5. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2016;7(1):76-89. DOI: 10.3945/an.115.009753
6. Adeva-Andany MM, Rañal-Muñoz E, Vila-Altesor M, Fernández-Fernández C, Funcasta-Calderón R, Castro-Quintela E. Dietary habits contribute to define the risk of type 2 diabetes in humans. *Clin Nutr ESPEN* 2019;34:8-17. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.08.002
7. Tatsumi Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens Res* 2017;40(9):795-806. DOI: 10.1038/hr.2017.67
8. Viana LV, Leitão CB, Grillo MF, Rocha EP, Brenner JK, Friedman R, et al. Hypertension management algorithm for type 2 diabetic patients applied in primary care. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5(1):52. DOI: 10.1186/1758-5996-5-52
9. Campbell AP. DASH Eating Plan: An Eating Pattern for Diabetes Management. *Diabetes Spectr* 2017;30(2):76-81. DOI: 10.2337/ds16-0084
10. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):3-10. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101
11. Saneel P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(12):1253-61. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.06.008
12. Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitão CB, Gross JL, Azevedo MJ. Effects of the DASH diet and walking on blood pressure in patients with type 2 diabetes and uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:895-901. DOI: 10.1111/jch.12597

13. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34:55-7. DOI: 10.2337/dc10-0676
14. Du S, Batis C, Wang H, Zhang B, Zhang J, Popkin BM. Understanding the patterns and trends of sodium intake, potassium intake, and sodium to potassium ratio and their effect on hypertension in China. *Am J Clin Nutr* 2014;99(2):334-43. DOI: 10.3945/ajcn.113.059121
15. China Salt Substitute Study Collaborative Group. Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2007;25(10):2011-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282b9714b
16. Hernandez AV, Emonds EE, Chen BA, Zavala-Loayza AJ, Thota P, Pasupuleti V, et al. Effect of low-sodium salt substitutes on blood pressure, detected hypertension, stroke and mortality. *Heart* 2019;105(12):953-60. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314036
17. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine* 2019;24(01):24-56.
18. Hashemi R, Rahimlou M, Baghdadian S, Manafi M. Investigating the effect of DASH diet on blood pressure of patients with type 2 diabetes and prehypertension: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(1):1-4. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.06.014
19. Chiu S, Bergeron N, Williams PT, Bray GA, Sutherland B, Krauss RM. Comparison of the DASH (prevent and treat hypertension to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103(2):341-7. DOI: 10.3945/ajcn.115.123281
20. Razavi Zade M, Telkabadi MH, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver Int* 2016;36(4):563-71. DOI: 10.1111/liv.12990
21. Wan ER, Cross J, Sofat R, Walsh SB. 24-Hour vs. Spot Urinary Sodium and Potassium Measurements in Adult Hypertensive Patients: A Cohort Validation Study. *Am J Hypertens* 2019;32(10):983-91. DOI: 10.1093/ajh/hpz104
22. Kopec W, Loubet B, Poulsen H, Khandelia H. Molecular mechanism of Na(+),K(+)-ATPase malfunction in mutations characteristic of adrenal hypertension. *Biochemistry* 2014;53(4):746-54. DOI: 10.1021/bi401425g
23. Todd AS, Macginley RJ, Schollum JB, Johnson RJ, Williams SM, Sutherland WH, et al. Dietary salt loading impairs arterial vascular reactivity. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):557-64. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28645
24. Crestani S, Gasparotto Júnior A, Marques MC, Sullivan JC, Webb RC, da Silva-Santos JE. Enhanced angiotensin-converting enzyme activity and systemic reactivity to angiotensin II in normotensive rats exposed to a high-sodium diet. *Vascul Pharmacol* 2014;60(2):67-74. DOI: 10.1016/j.vph.2013.12.001
25. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290(3):R546-52. DOI: 10.1152/ajpregu.00491.2005
26. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47(2):296-308. DOI: 10.1161/01.HYP.0000202568
27. Weaver CM. Potassium and health. *Adv Nutr* 2013;4(3):368S-77S. DOI: 10.3945/an.112.003533
28. Liu T, Rao H, Wang M, Xu H, Wang W, Li G, et al. Comparative analysis of visit and home blood pressure in a pilot trial on the effect of 18% sodium substitute salt on blood pressure. *Sci Rep* 2021;11(1):907. DOI: 10.1038/s41598-020-79282-2
29. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *The New England J Med* 2021;385(12):1067-77. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675
30. Li J, Mu L, Rao H, Wu Y, Wang H, Tao H, et al. Preliminary Experiment on the Effect of 18% Substitute Salt on Home Blood Pressure Variability in Hypertensives. *Int J Hypertens* 2021;2021:9993328. DOI: 10.1155/2021/9993328



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Diabetes might not be a risk factor for worse prognosis among hospitalized patients due to COVID-19 in a Mediterranean area

La presencia de diabetes entre los pacientes ingresados por COVID-19 podría no ser un factor de peor pronóstico

Joana Nicolau, Pilar Sanchís, Keyla Dotres, Andrea Romano, Irene Rodríguez, Lluís Masmiquel

Endocrinology and Nutrition Department. Hospital Universitario Son Llàtzer. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa). Palma de Mallorca, Spain

Abstract

Aim: type-2 diabetes (T2DM) seems to worsen the prognosis of patients admitted for COVID-19, although most studies included Asiatic patients. We aimed to assess whether this condition applies for Mediterranean patients.

Methods: a total of 90 patients admitted for COVID-19 with T2DM were retrospectively compared with 50 patients without T2DM.

Results: subjects with T2DM were older than their counterparts (73.3 ± 12.4 vs 53 ± 15.7 years; $p < 0.0001$). Either absolute lymphocyte count (1.1 ± 0.6 vs $1.3 \pm 0.7 \times 10^9/L$; $p = 0.005$) or hemoglobin (11.9 ± 1.6 vs 13.1 ± 2.1 g/dL; $p < 0.0001$) were lower among subjects with T2DM. CRP and procalcitonin were higher among subjects with T2DM (91.9 ± 71.2 vs 70.1 ± 63.3 mg/L; $p = 0.002$ and 0.8 ± 0.3 vs 0.4 ± 0.1 ng/mL; $p < 0.0001$, respectively). Albumin was lower among patients with T2DM (3.4 ± 0.5 vs 3.8 ± 0.5 g/L; $p < 0.001$). Length of stay was longer among subjects with T2DM (11.7 ± 7.7 vs 9.7 ± 8.6 days; $p = 0.01$). However, both groups were comparable regarding both the proportion of subjects who were admitted to the ICU (16.5% vs 8% ; $p = 0.1$) and mortality (11% vs 4% ; $p = 0.2$).

Conclusions: in a Mediterranean sample, despite of age, comorbidities, nutritional status, and inflammatory markers, subjects with T2DM with a proper glycemic control admitted for COVID-19 had similar prognostic outcomes than patients without this metabolic condition.

Keywords:

COVID-19. Type 2 diabetes. Albumin. Mortality. ICU. Nutritional status.

Resumen

Objetivo: la diabetes de tipo 2 (DM2) parece empeorar el pronóstico de los pacientes ingresados por COVID-19, aunque la mayoría de los estudios incluyeron pacientes asiáticos. Nuestro objetivo fue evaluar si esto se aplica a los pacientes de una población Mediterránea.

Métodos: un total de 90 pacientes ingresados por COVID-19 con DM2 se compararon retrospectivamente con 50 pacientes sin DM2.

Resultados: los sujetos con DM2 eran mayores que sus contrapartes ($73,3 \pm 12,4$ frente a $53 \pm 15,7$ años; $p < 0,0001$). El recuento absoluto de linfocitos ($1,1 \pm 0,6$ vs. $1,3 \pm 0,7 \times 10^9/L$; $p = 0,005$) o la hemoglobina ($11,9 \pm 1,6$ vs. $13,1 \pm 2,1$ g/dL; $p < 0,0001$) fueron menores entre los sujetos con DM2. La PCR y la procalcitonina fueron mayores entre los sujetos con DM2 ($91,9 \pm 71,2$ frente a $70,1 \pm 63,3$ mg/L; $p = 0,002$ y $0,8 \pm 0,3$ frente a $0,4 \pm 0,1$ ng/ml; $p < 0,0001$, respectivamente). La albúmina fue menor entre los pacientes con DM2 ($3,4 \pm 0,5$ vs. $3,8 \pm 0,5$ g/L; $p < 0,001$). La estancia hospitalaria fue mayor entre los sujetos con DM2 ($11,7 \pm 7,7$ frente a $9,7 \pm 8,6$ días; $p = 0,01$). Sin embargo, ambos grupos fueron comparables en cuanto a la proporción de sujetos con ingreso en la UCI ($16,5\%$ vs. 8% ; $p = 0,1$) y la mortalidad (11% vs. 4% ; $p = 0,2$).

Conclusiones: en una muestra mediterránea, a pesar de la edad, las comorbilidades, el estado nutricional y los marcadores inflamatorios, los sujetos con DM2 con un adecuado control glucémico ingresados por COVID-19 tuvieron resultados pronósticos similares a los de los pacientes sin esta condición metabólica.

Palabras clave:

COVID-19. UCI. Diabetes de tipo 2. Albúmina. Mortalidad. Estado nutricional.

Received: 31/08/2021 • Accepted: 17/02/2022

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Nicolau J, Sanchís P, Dotres K, Romano A, Rodríguez I, Masmiquel L. Diabetes might not be a risk factor for worse prognosis among hospitalized patients due to COVID-19 in a Mediterranean area. Nutr Hosp 2022;39(3):547-553

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03855>

Correspondence:

Joana Nicolau. Endocrinology and Nutrition Department. Hospital Universitario Son Llàtzer. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa). Ctra. Manacor km 4. 07198 Palma de Mallorca, Spain
e-mail: jnicolauramis@gmail.com

INTRODUCTION

It has been more than one year since the first case of COVID-19 was reported in Wuhan (China), causing more than 85 million of infected cases and almost 2 million deaths worldwide (1). Spain has been one of the countries more affected by this viral disease, with more than one and a half million confirmed cases and up to 40,000 deceased people (1,2). As a new disease, the factors that may influence the severity or prognosis of this disease are yet to be well established. However, preliminary data have shown that most people with a worse prognosis have some specific comorbidities, such as obesity, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, hypertension, and also diabetes (3,4).

In this sense, diabetes, with more than 460 affected million adults worldwide in 2019, is a long-standing global epidemic (5). With such a great prevalence of this metabolic disease, it is mandatory to know better the relationship between diabetes and COVID-19 (3,6–11). Actually, type-2 diabetes (T2DM) is one of the most frequent comorbidities found in patients with COVID-19. In fact, the prevalence of diabetes among subjects with COVID-19 ranges from 5 to 11 % (12,13). Most of studies have been conducted in China, but similar results have been found in the few studies performed in the USA and Europe (12,14). Also, the prevalence of diabetes was almost three-fold greater in patients infected by SARS-CoV-2 with severe disease compared with those without severity criteria (4). Moreover, the incidence of COVID-19 patients who were admitted to an ICU was twofold greater among individuals with diabetes. Furthermore, mortality rates were also higher among subjects with diabetes and COVID-19, and ranged from 22 to 31 % according to different studies (12,14). The most widely accepted hypotheses for these negative outcomes among subjects with diabetes infected with SARS-CoV-2 would be a more severe acute inflammatory response and/or prothrombotic state (11,13,15).

What is more, it remains to be elucidated whether these negative outcomes among subjects with diabetes affected by COVID-19 are secondary to either acute or chronic poor glycemic control. In this sense, results have found contradictory results not only regarding the effect of glycated hemoglobin (HbA1c) on admission (13), but also the negative impact of acute hyperglycemia (16).

Also, most of these studies have been conducted in China and only a few of them in Western countries, with results being extrapolated to other ethnicities (14).

We aimed to study whether, in a Mediterranean sample, there were any differences in clinical, biochemical, or prognostic parameters among subjects with T2DM admitted to hospital due to COVID-19 compared with patients admitted for the same infection but without this chronic condition.

MATERIAL AND METHODS

SUBJECTS

This retrospective case-control study was performed in 90 patients with T2DM admitted to a tertiary hospital due to infection

with SARS-CoV-2 from April to June 2020. All patients were confirmed with COVID-19 by PCR. Inclusion criteria were: patients older than 18 years with a diagnosis of T2DM for longer than 12 months; patients were excluded from the study if they had type-1 diabetes or gestational diabetes, as were individuals with a diagnosis of T2DM in the preceding 12 months and T2DM patients during pregnancy or lactation. This group of patients was compared with 50 gender-matched patients admitted due to infection with SARS-CoV-2 without T2DM. This study was conducted according to the World Medical Association Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the hospital.

CLINICAL CHARACTERISTICS, LABORATORY VALUES, AND ANTHROPOMETRIC MEASURES

The clinical parameters included were extracted from the electronic medical records. They included demographic characteristics, comorbidities, symptoms, and treatment related to COVID-19. The latest glycated hemoglobin (HbA1c) value, microangiopathic and macrovascular complications related to T2DM, and other cardiovascular risk factors (dyslipidemia, hypertension, obesity and tobacco use) were also recorded. Blood tests performed 24 hours after admission were also extracted from the electronic system. Blood tests included blood count, coagulation, inflammatory parameters, glycemic values, lipid and renal parameters, thyroid and hepatic profiles. The latest recorded height and pre-admission weight were registered. Body mass index (BMI) was calculated as weight divided by height squared.

STATISTICAL ANALYSIS

Initial analyses were descriptive and included calculation of mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and frequencies for categorical variables. Paired Student's "t", chi-squared, ANOVA, and Fisher's exact tests were used to compare values of variables between groups. Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test were used to assess the association between each of the discrete parameters and patient nutritional status. A p-value < 0.05 on the two-tailed test was considered to indicate statistical significance. Data were analyzed using the SPSS version 22 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Among the 90 patients with T2DM included, 57.1 % were men with a mean T2DM duration of 7.2 ± 5.7 years. Fasting plasma glucose was 142.2 ± 58.2 mg/dl and HbA1c was 6.9 ± 1.4 %. Regarding macrovascular complications related to T2DM, 24.2 % and 9.9 % had coronary and cerebrovascular disease, respectively. When taking into account microangiopathic complications, 12.9 % had diabetic nephropathy, 7.9 % suffered from diabetic retinopathy, and 14.9 % had peripheral neuropathy.

Subjects with T2DM were older than their counterparts (73.3 ± 12.4 vs 53 ± 15.7 years; $p < 0.0001$). Conversely, when taking into account cardiovascular risk factors, tobacco use was more frequent among subjects without T2DM (24 % vs 6.6 %; $p = 0.007$). Regular alcohol consumption was also more frequent among subjects without T2DM (48 % vs 0 %; $p < 0.0001$). However, the frequency of subjects with obesity, hypertension and dyslipidemia was greater among subjects with T2DM than among patients without it (65.9 % vs 40 %, 83.5 % vs 52 %, and 74.7 % vs 28 %; $p = 0.004$, $p < 0.0001$ and $p < 0.0001$, respectively).

Moreover, either coronary disease or cerebrovascular disease were more prevalent among subjects with T2DM (24.2 % vs 10 % and 9.9 % vs 0 %; $p = 0.04$ and $p = 0.03$, respectively). Also, both chronic kidney disease and depression were more frequent among subjects with T2DM compared with their counterparts (39.6 % vs 6 %; $p < 0.0001$, and 40.7 % vs 20 %, $p = 0.02$, respectively).

BMI at the time of the evaluation was significantly greater among subjects with T2DM compared with those without T2DM (33.5 ± 6.1 vs 27.1 ± 6.6 kg/m²; $p < 0.0001$). Also, either systolic or diastolic blood pressure were higher among patients with T2DM (137.8 ± 21.6 vs 127.1 ± 20.5 mmHg; $p = 0.007$, and 77.6 ± 13.6 vs 72.1 ± 14.5 mmHg; $p = 0.02$, respectively). Besides, the proportion of subjects with proper glycemic control during hospitalization regarding the American Diabetes Associ-

ation recommendations was significantly lower among subjects with T2DM compared with those without the condition (49 % vs 82 %; $p = 0.001$) (Table I).

Regarding symptoms related to COVID-19 and compared with patients with T2DM, more patients without diabetes presented fatigue (96 vs 51.6 %, $p < 0.0001$), headache (44 vs 17.6 %; $p = 0.001$), pectoralgia (58 vs 23.1 %; $p < 0.0001$), diarrhea (90 vs 35.2 %; $p < 0.0001$), nausea (52 vs 11 %; $p < 0.0001$), anosmia (28 vs 13.2 %; $p = 0.05$), and dysgeusia (50 vs 11 %, $p = 0.001$). No differences between the two groups were seen regarding fever, cough, dyspnea, vomiting dermatological lesions or the presence of pneumonia. On the other hand, length of stay was higher among subjects with T2DM compared with those without it (11.7 ± 7.7 vs 9.7 ± 8.6 days; $p = 0.01$). However, both groups were comparable regarding both the proportion of subjects with admission to ICU (16.5 vs 8 %; $p = 0.1$) and mortality (11 % vs 4 %; $p = 0.2$). Both the frequency of thrombosis and of ADRS were comparable between the group with T2DM and those without T2DM (9.9 % vs 2 %; $p = 0.09$, and 11 % vs 10 %; $p = 0.9$, respectively). Corticosteroid treatment was more frequently prescribed among patients admitted with T2DM (25.3 % vs 8 %; $p = 0.01$). These data are summarized in table II.

As shown in table III, numerous biochemical parameters were significantly different between patients with T2DM and those

Table I. Comparison of sociodemographic features, toxic habits, anthropometric variables and cardiovascular risk factors among subjects hospitalized due to COVID-19 with and without T2DM

	Total (n = 140)	T2DM (n = 90)	No T2DM (n = 50)	p
Gender (male/female) (%)	55.3/44.7	57.1/42.9	52/48	0.6
Age (years)	66.1 ± 16.7	73.3 ± 12.4	53 ± 15.7	< 0.0001
Tobacco use (%)	12.8	6.6	24	0.007
Regular alcohol consumption (%)	17	0	48	< 0.0001
BMI on admission (kg/m ²)	29.8 ± 7.1	33.5 ± 6.1	27.1 ± 6.6	< 0.0001
SBP on admission (mmHg)	134 ± 21.7	137.8 ± 21.6	127.1 ± 20.5	0.007
DBP on admission (mmHg)	74 ± 14.4	77.6 ± 13.6	72.1 ± 14.5	0.02
HTA (%)	72.3	83.5	52	< 0.0001
Dyslipidemia (%)	58.2	74.7	28	< 0.0001
Obesity (%)	56.7	65.9	40	0.004
Coronary disease (%)	19.1	24.2	10	0.04
Cerebrovascular disease (%)	6.4	9.9	0	0.03
Chronic kidney disease (%)	27.7	39.6	6	< 0.0001
Depression (%)	33.3	40.7	20	0.02

Data are mean $\pm$ SD or %. BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

Table II. Comparison of symptoms related to COVID-19 and percentage of patients with corticosteroid treatment among subjects hospitalized due to COVID-19 with T2DM compared with those without T2DM

	Total (n = 140)	T2DM (n = 90)	No T2DM (n = 50)	<i>p</i>
Fever (%)	68.1	62.6	78	0.08
Fatigue (%)	67.4	51.6	96	< 0.0001
Headache (%)	27	17.6	44	0.001
Dry cough (%)	66.7	70.3	60	0.3
Dyspnea (%)	76.6	71.4	86	0.07
Pectoralgia (%)	35.5	23.1	58	< 0.0001
Nausea (%)	25.5	11	52	< 0.0001
Vomiting (%)	13.5	9.9	20	0.1
Dysgeusia (%)	24.8	11	50	0.001
Anosmia (%)	18.4	13.2	28	0.05
Diarrhea (%)	54.6	35.2	90	< 0.0001
Dermatologic lesions (%)	6.4	5.5	8	0.7
Presence of pneumonia (%)	72.3	74	71.4	0.8
Admission to ICU (%)	13.5	16.5	8	0.1
Mortality (%)	8.5	11	4	0.2
Length of stay (days)	10.5 ± 8.2	11.7 ± 7.7	9.7 ± 8.6	0.01
Thrombosis (%)	7.1	9.9	2	0.09
ADRS (%)	10.6	11	10	0.9
Corticosteroid treatment (%)	19.1	25.3	8	0.01

Data are mean ± SD or %. ICU: intensive care unit; ADRS: acute distress respiratory syndrome.

Table III. Comparison of biochemical parameters among subjects hospitalized due to COVID-19 with or without T2DM

	Normal range	Total (n = 140)	T2DM (n = 90)	No T2DM (n = 50)	<i>p</i>
Hemoglobin (g/dl)	13-16.7	12.6 ± 1.9	11.9 ± 1.6	13.1 ± 2.1	< 0.0001
Lymphocyte count (x 10 ⁹)	1-4.5	1.6 ± 0.9	1.1 ± 0.6	1.3 ± 0.7	0.005
Neutrophils (x 10 ⁹)	1.8-7.5	5.5 ± 3.3	5.3 ± 2.5	3.8 ± 0.9	0.9
Platelet count (x 10 ⁹)	150-400	274.5 ± 210.7	267.8 ± 168.2	281.7 ± 126.3	0.7
Prothrombin time (%)	70-120	75.5 ± 12.7	74.1 ± 12.4	77.1 ± 13	0.2
Fibrinogen (mg/dL)	200-500	606.7 ± 170.4	635.4 ± 177	616.6 ± 177.2	0.4
D dimer (ng/ml)	0-255	1065.8 ± 813.1	1298.9 ± 854.3	477.1 ± 379	0.06

(Continues on next page)

Table III (Cont.). Comparison of biochemical parameters among subjects hospitalized due to COVID-19 with or without T2DM

	Normal range	Total (n = 140)	T2DM (n = 90)	No T2DM (n = 50)	<i>p</i>
FPG (mg/dl)	70-110	141.2 ± 83.6	142.2 ± 58.2	104 ± 80	0.01
Creatinine (mg/dl)	0.72-1.25	1.5 ± 0.7	1.2 ± 0.9	1.6 ± 1.2	0.02
Urea (mg/dl)	15-50	43.7 ± 26.1	51.5 ± 31.9	36.2 ± 16.9	0.002
GFR (mL/min)		77.5 ± 28.5	66.4 ± 29.3	88.9 ± 22.8	< 0.0001
Albumin (g/L)	3.5-5.5	3.7 ± 0.6	3.4 ± 0.5	3.8 ± 0.5	< 0.0001
Ferritin (mcg/L)	20-274	582.9 ± 394.8	597.5 ± 354.6	568.2 ± 401.3	0.7
CRP (mg/L)	0-5	76.5 ± 64.6	91.9 ± 71.2	70.1 ± 63.3	0.002
Procalcitonin (ng/ml)	0-0.05	2.7 ± 0.6	0.8 ± 0.3	0.4 ± 0.1	< 0.0001
GOT (U/l)	5-34	31.6 ± 27.1	32.3 ± 31.7	30.9 ± 21.7	0.3
GPT (U/l)	1-55	34.9 ± 28	33.1 ± 28.1	36.9 ± 28.3	0.7
GGT (U/l)	12-64	76.3 ± 51	74.3 ± 61.9	78.5 ± 36.6	0.2
FA (U/l)	40-150	78.6 ± 70.2	86.2 ± 72.3	70.6 ± 69.5	0.003
Bi (mg/dL)	0.2-1.2	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.3	< 0.0001
LDH (U/L)	125-243	271.5 ± 151.7	309.4 ± 176.9	269.1 ± 134.3	0.04
TSH (μU/mL)	0.3-4.9	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.3	2.4 ± 1	0.5
25OH-vitaminD (ng/mL)	30-100	22.6 ± 15.5	19.3 ± 8.7	29.8 ± 24.1	0.4

Data are mean ± SD or %. FPG: fasting plasma glucose; CRP, C-reactive protein.

without. Either the absolute count of lymphocytes (1.1 ± 0.6 vs $1.3 \pm 0.7 \times 10^9/L$; $p = 0.005$) or hemoglobin level (11.9 ± 1.6 vs 13.1 ± 2.1 g/dL; $p < 0.0001$) were significantly lower among subjects with T2DM. C-reactive protein and procalcitonin levels were greater among subjects with T2DM compared with those without the condition (91.9 ± 71.2 vs 70.1 ± 63.3 mg/L; $p = 0.002$ and 0.8 ± 0.3 vs 0.4 ± 0.1 ng/mL; $p < 0.0001$, respectively). Plasma albumin levels were lower among patients with T2DM compared with those without T2DM (3.4 ± 0.5 vs 3.8 ± 0.5 g/L; $p < 0.001$). When taking into account hepatic parameters, total bilirubin (0.9 ± 0.3 vs 0.6 ± 0.3 mg/dL; $p < 0.0001$), alkaline phosphatase (86.2 ± 72.3 vs 70.6 ± 69.5 U/L; $p = 0.003$) and LDH (309.4 ± 176.9 vs 269.1 ± 134.3 U/L; $p = 0.04$) were higher among subjects with T2DM. Creatinine levels (1.2 ± 0.9 vs 1.6 ± 1.2 mg/dL; $p = 0.02$) and glomerular filtration rate (66.4 ± 29.3 vs 88.9 ± 22.8 mL/min; $p < 0.0001$) were lower among patients with T2DM when compared with those without T2DM, whereas urea values were greater (51.5 ± 31.9 vs 36.2 ± 16.8 mg/dL; $p = 0.002$). No differences were seen between the two groups in the other biochemical parameters evaluated.

DISCUSSION

Our study found that patients with T2DM admitted to hospital due to COVID-19 were older and had more comorbidities than patients without it. Moreover, these subjects with T2DM had worse nutritional parameters and more acute phase reactants compared with their counterparts. However, although length of stay was greater among subjects with T2DM, either the frequency of admission to the ICU or mortality was comparable between patients with diabetes and those without this disease.

Since COVID-19 is a new disease, knowledge about prognostic factors that could affect outcomes or mortality is still incomplete and continuously evolving. Actually, many studies on COVID-19 have concluded that T2DM is associated with a severe clinical course and increased mortality. However, to date, these data are still conflicting. On one hand, most of the single studies as well as the meta-analyses published so far have included Asiatic populations, with very few studies referring to Caucasian subjects (14,17). In a meta-analysis performed by Li and colleagues, T2DM accounted for 11.7 % of ICU/severe cases and 4 % of non-ICU/severe cases. These results indicated a greater

proportion of T2DM in the ICU/severe group, but did not reach statistical significance (17). Also, in another meta-analysis by Kumar et al., who included 8 studies with more than 46,000 patients, the odds ratio of severe COVID-19 was not significantly greater among subjects with T2DM (14). On the contrary, Bode et al. published a retrospective observational study including more than 1,100 patients, and found that among hospitalized subjects with COVID-19, T2DM and/or stress hyperglycemia had a negative impact on both median length of stay and mortality rate (16).

However, T2DM is more frequent among the elderly, and age, along with comorbidities, are considered to be the main risk factor for increased risk of poor outcomes and/or death among subjects with COVID-19 (13,18,19).

Besides, patients with T2DM constitute a highly heterogeneous population in terms of duration of the disease, glucose control, related comorbidities, and presence of micro or macrovascular complications, among others. Therefore, a relevant point to find out would be which of all these different factors could have an influence on the prognosis of patients with T2DM admitted due to SARS-CoV-2 infection.

It is important to point out that the patients with T2DM included in our sample had a very good glycemic control pre-hospitalization, with a mean HbA1c value below 7 %. Therefore, the prevalence of chronic complications secondary to T2DM was also low. In this sense, Bode et al. found that, among 1,122 patients hospitalized due to COVID-19, the mortality rate was four-fold higher among subjects included in the group with diabetes and/or uncontrolled hyperglycemia (28.8 %) compared with COVID-19 inpatients without evidence for diabetes or uncontrolled hyperglycemia (6.2 %). Actually, in a subset analysis of outcomes within the T2DM and/or uncontrolled hyperglycemia group, they found that 75 % of deaths occurred in patients with a diagnosis of uncontrolled hyperglycemia (16). These results could mean that, rather than T2DM, it would be poor glycemic control, either acute or chronic, that negatively could influence prognosis in these patients.

On the contrary, the CORONADO study, which was a large-scale French nationwide observational study in patients with T2DM admitted due to COVID-19, found different results when they published an intermediate analysis with 1,317 participants included. The aim of such study was to determine the risk factors that could contribute negatively to the prognosis of subjects with T2DM and COVID-19. It seems that previous glucose control does not influence negatively the severity of COVID-19 subjects with T2DM who require hospitalization. Actually, HbA1c values were not related to either the composite primary outcome or death rate. However, these preliminary results should be taken with caution as HbA1c measurements were missing in one-third of the studied population (20).

This hypothesis would make sense given the fact that a hyperglycemic state, but not T2DM *per se*, increases the virulence of pathogens, lowers interleukin production in response to infection, and reduces phagocytic activity and polymorphonuclear leukocytes (21,22). Moreover, the innate immune system, the first line of defense against SARS-CoV-2, is compromised mainly among patients with uncontrolled T2DM (11,23).

Patients with T2DM had lower albumin, creatinine, and hemoglobin levels compared with those without T2DM, reflecting a risk for malnutrition. Actually, the prevalence of malnutrition among subjects admitted to hospital is high, especially among the elderly. Li et al., in a cross-sectional study, evaluated the nutritional status of elderly inpatients with COVID-19 using the Mini Nutritional Assessment (MNA). They found that of a total of 182 patients included, 52.7 % had criteria for malnutrition and up to 27.2 % were at risk for malnutrition (24). Even though there is lack of evidence concerning nutritional status and COVID-19 prognosis, previous research focused on other respiratory viruses has shown that an adequate nutritional support is positive. Actually, underweight adults with any respiratory viral infection have a four times higher risk of hospitalization compared with normal-weight adults (18,24-26).

On the other hand, the clinical spectrum of COVID-19 has been shown to be heterogeneous. We found that subjects without T2DM reported more symptoms, either typical or less common, than patients with T2DM. To date, the few Asiatic studies reporting these data have not found any differences regarding COVID-19 symptoms between subjects with and without T2DM (15,18).

Moreover, acute inflammatory markers such as procalcitonin and CRP were higher among patients with T2DM. Also, bilirubin, LDH, urea, and alkaline phosphatase were higher among patients with COVID-19 and T2DM, which could indicate injury of organs other than the lungs, such as the liver or kidney. All these biochemical findings, along with older age, higher BMI, and greater prevalence of comorbidities should have increased either the proportion of patients admitted to an ICU or the mortality rate among subjects with T2DM. However, our results showed comparable outcomes in the two groups. One possible explanation could be that glycemic control among the patients included with T2DM was optimal. As mentioned before, it seems that acute hyperglycemia, more than HbA1c, could mediate the association between COVID-19 and diabetes (16).

This study has several limitations that are worth noting. It was a study conducted in a single center with a relatively small number of patients. Also a retrospective method was used in our study. Due to the isolation of these patients, capillary blood glucose determinations were irregular among all patients admitted due to COVID-19, and much of this information is lacking. However, almost all studies previously published have been conducted in Asiatic populations and, therefore, their results have been extrapolated to Caucasians. We are aware the main findings of our results are contradictory to what has already been published, but, as we pointed out, the difference could be related to glycemic control more than T2DM *per se*. As knowledge of this infection is still in process, heterogeneity in the results encourages future research.

In conclusion, in a Mediterranean sample, despite of age, comorbidities, nutritional status and inflammatory markers, subjects with T2DM with proper glycemic control admitted due to COVID-19 had similar prognostic outcomes than patients without this metabolic condition. Future research should focus on whether chronic glycemic control or acute hyperglycemia has any impact on the prognosis of SARS-CoV-2 infection in the Caucasian population.

REFERENCES

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Available from: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
- Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. *Sci Total Environ* 2020;729:138817. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138817
- Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108347. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108347
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Jeong I-K, Yoon KH, Lee MK. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108303. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108303
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-50. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
- Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:297-8. DOI: 10.1038/s41574-020-0353-9
- Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, Zhang Y, et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1907-14. DOI: 10.1111/dom.14105
- Pal R, Bhadda SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020;14:513-7. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.049
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:303-10. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004
- Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343
- Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:535-45. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.044
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;e3319.
- Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813-21. DOI: 10.1177/1932296820924469
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab* 2020;46:265-71. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.008
- Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications* 2020;34:107637. DOI: 10.1016/j.jdia-comp.2020.107637
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 1):S27-36. DOI: 10.4103/2230-8210.94253
- Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci* 2016;351:201-11. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.11.011
- Li T, Zhang Y, Gong C, Wang J, Liu B, Shi L, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:871-5. DOI: 10.1038/s41430-020-0642-3
- Zhao X, Li Y, Ge Y, Shi Y, Lv P, Zhang J, et al. Evaluation of Nutrition Risk and Its Association With Mortality Risk in Severely and Critically Ill COVID-19 Patients. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2020. DOI: 10.1002/jpen.1953
- Altuna-Venegas S, Aliaga-Vega R, Maguñá JL, Parodi JF, Runzer-Colmenares FM. Risk of community-acquired pneumonia in older adults with sarcopenia of a hospital from Callao, Peru 2010-2015. *Arch Gerontol Geriatr* 2019;82:100-5. DOI: 10.1016/j.archger.2019.01.008



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Estigma de peso, dieta mediterránea y obesidad

Weight stigma, Mediterranean diet and obesity

Fernanda Bastías González^{1,2,3}, Daniela Gómez Pérez^{1,2}, Manuel Ortiz Parada^{1,4}

¹Programa de Doctorado en Psicología. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. ²Laboratorio de Estigma, Discriminación, Salud y Alimentación. Departamento de Psicología. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. ³Carrera de Nutrición y Dietética. Departamento de Procesos Diagnósticos y Evaluación. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica de Temuco, Campus San Francisco. Temuco, Chile. ⁴Laboratorio de Estrés y Salud. Departamento de Psicología. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile

Resumen

Introducción: la obesidad es una enfermedad que afecta a un alto porcentaje de la población mundial. Pese a que su origen es multicausal y multifactorial, menos atención se ha puesto en las variables psicológicas y conductuales.

Objetivo: determinar si las variables psicológicas (estigma de peso, estrés y sintomatología depresiva) y la variable conductual (índice de dieta mediterránea) predicen la obesidad según el índice de masa corporal (IMC), controlando el efecto de variables fisiológicas (colesterol HDL, triglicéridos, glucosa y presión arterial) y sociodemográficas (sexo, ingresos, nivel de estudios).

Método: diseño no experimental, transversal, correlacional. Por medio de un muestreo no probabilístico por conveniencia, se seleccionó a 344 personas de población general chilena de la región de la Araucanía ($M_{edad} = 55,7$ años; $DE = 5,1$ años; 55,8 % de mujeres). Se obtuvo una muestra de sangre, medición antropométrica de peso y talla, y medidas de autorreporte de variables psicológicas y conductuales.

Resultados: se realizó un análisis de regresión múltiple jerárquica de 5 bloques. Las covariables sociodemográficas no predijeron significativamente el IMC; sin embargo, las fisiológicas, la variable conductual y el estigma de peso, se asociaron significativamente con el IMC, siendo el estigma de peso el predictor que explicó mayor varianza.

Conclusiones: los hallazgos permiten comprobar el rol de las variables psicológicas y conductuales en la etiología multifactorial de la obesidad. Se discute los hallazgos a la luz del enfoque biopsicosocial, y se sugiere un abordaje multidisciplinario de la obesidad.

Palabras clave:

Estigma de peso. Dieta mediterránea. Obesidad. Enfoque biopsicosocial.

Abstract

Background: obesity is a disease that affects a high percentage of the world's population. Although its origin is multicausal and multifactorial, less attention has been paid to psychological and behavioral variables.

Aim: to determine whether psychological variables (weight stigma, stress and depressive symptomatology) and behavioral variable (Mediterranean diet index) predict obesity according to body mass index (BMI), controlling for the effect of physiological variables (HDL cholesterol, triglycerides, glucose and blood pressure) and sociodemographic variables (sex, income, educational level).

Method: non-experimental, cross-sectional, correlational design. By means of a non-probabilistic convenience sampling, 344 persons were selected from the general Chilean population from the Araucanía region ($M_{age} = 55.7$ years; $SD = 5.1$ years; 55.8 % women). A blood sample, anthropometric measurement of weight and height, and self-report measures of psychological and behavioral variables were obtained.

Results: a 5-block hierarchical multiple regression analysis was performed. Sociodemographic covariates did not significantly predict BMI, however physiological covariates, the behavioral variable and weight stigma, were significantly associated with BMI, with weight stigma being the predictor that explained the most variance.

Conclusions: the findings allow us to verify the role of psychological and behavioral variables in the multifactorial etiology of obesity. The findings are discussed in the light of the biopsychosocial approach, and a multidisciplinary approach to obesity is suggested.

Keywords:

Weight stigma. Mediterranean diet. Obesity. Biopsychosocial approach.

Recibido: 14/10/2021 • Aceptado: 16/02/2022

Agradecimientos: agradezco también al proyecto FONDECYT postdoctoral 3180534 liderado por la Dra. Margarita Cancino y al proyecto FONDECYT regular 1180463 dirigido por el Dr. Manuel Ortiz, por ambos facilitar los datos que fueron utilizados en el presente estudio.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bastías González F, Gómez Pérez D, Ortiz Parada M. Estigma de peso, dieta mediterránea y obesidad. Nutr Hosp 2022;39(3):554-561

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03908>

Correspondencia:

Daniela Gómez Pérez. Laboratorio de Estigma, Discriminación, Salud y Alimentación. Departamento de Psicología. Universidad de La Frontera. Avenida Francisco Salazar 01445. Temuco, La Araucanía. Chile
e-mail: daniela.gomez@ufrontera.cl

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad compleja y de elevada comorbilidad (1). Dentro de las definiciones más actualizadas hay consenso en señalar que es una enfermedad crónica, multifactorial y multicausal en donde hay una alteración de la correcta función del tejido adiposo, ya sea en su forma cuantitativa o en la cualitativa, en su capacidad para almacenar grasa (2). La prevalencia mundial de malnutrición por exceso ha tenido un significativo aumento durante las últimas 4 décadas, generando con esto que casi un tercio de la población a nivel mundial tenga sobrepeso u obesidad, con independencia de la edad, el sexo, el lugar geográfico o el nivel socioeconómico (3).

En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, el 74,2 % de la población tiene sobrepeso u obesidad, cifra que en relación con los últimos datos publicados por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) sitúa a Chile como el país de la OCDE con las tasas más elevadas de sobrepeso y obesidad, superando a México y a Estados Unidos (4).

Clásicamente, la obesidad se ha estudiado desde un modelo biomédico, dejando de lado variables psicológicas y conductuales que pueden estar a la base de la malnutrición por exceso (5). El enfoque biopsicosocial considera complejas interacciones entre variables fisiológicas, conductuales, psicológicas y sociales que en su conjunto explican de manera integral la obesidad (6).

A nivel conductual, el principal comportamiento asociado a la obesidad es la alimentación. Dicha ingesta se caracteriza por ser cualitativamente carente de nutrientes beneficiosos para la salud y excesiva en alimentos refinados, azucarados y procesados, los que favorecen significativamente la patogénesis cardiometabólica de la malnutrición por exceso (7). En línea con esto, la dieta mediterránea (DMed) se considera como uno de los patrones alimentarios más saludables y ha demostrado ser un importante factor protector al contribuir a la disminución del riesgo cardiovascular y el abordaje de alteraciones como el síndrome metabólico y enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) (8). Un índice alto de adherencia a la dieta mediterránea tendría diversos beneficios en las personas con obesidad. Estudios reportan que mientras más adherencia se tenga a este patrón alimentario, mayores beneficios se observarán en el perfil lipídico (9), en la función endotelial y en la resistencia a la insulina; marcadores fisiológicos que, al mantenerse estables, contribuirán a un menor ambiente proinflamatorio y, por consiguiente, a un menor IMC (10).

Por otra parte, desde la psicología se ha estudiado el rol que las variables psicológicas tienen en el incremento del peso corporal como, por ejemplo, los síntomas depresivos, el estrés psicológico y, más recientemente, el estigma de peso. El malestar psicológico ocasionado tanto por los síntomas depresivos como por el estrés psicológico puede provocar una mayor disregulación del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (11). Dicho desbalance tiene una consecuente afección metabólica que redundará en una resistencia a la insulina y la leptina, ambiente propicio para alterar el tejido adiposo a nivel ectópico-visceral y el peso corporal tras la disregulación neuroendocrina del hambre y la saciedad (12), proceso por el cual se podría explicar la predicción

que ejercen tanto los síntomas depresivos como el estrés psicológico en la malnutrición por exceso (13).

De igual forma, una variable que el último tiempo se ha vinculado a la obesidad es el estigma de peso, pues existe evidencia que indica que tiene un rol importante en la perpetuación de la obesidad. Las situaciones de estigmatización por el peso son frecuentes en las personas que tienen exceso de peso y generan efectos adversos en la salud de las personas (14-16). Según el modelo cíclico de la obesidad y el estigma basado en el peso, el estrés psicológico, inducido por el estigma de peso, desencadena una serie de respuestas conductuales, emocionales y fisiológicas que contribuirán al aumento de peso (17).

Debido a la etiología multifactorial de la obesidad es importante considerar el rol de variables sociodemográficas y fisiológicas que se han relacionado clásicamente con obesidad. Respecto de las variables sociodemográficas, es importante considerar el sexo y el nivel socioeconómico, ya que la obesidad es más prevalente en mujeres (18) y se observa en mayor medida en sectores de mayor vulnerabilidad económica (19). En cuanto a las variables fisiológicas, el colesterol HDL se encuentra de manera característica en baja concentración en presencia de obesidad (20) y altos niveles de triglicéridos se asocian a la obesidad ectópica (21). Respecto de los niveles de glucosa y presión arterial, conviene señalar que la hiperglicemia es más frecuente en personas con sobrepeso y obesidad en comparación con las personas con peso normal (22) y la hipertensión arterial, además de ser el principal factor de riesgo de mortalidad, también es la enfermedad que más se asocia con obesidad (23).

En consecuencia, el objetivo de este estudio fue determinar el rol predictivo de las variables de adherencia a la dieta mediterránea, los síntomas depresivos, el estrés psicológico y el estigma de peso en la obesidad medida a través del índice de masa corporal, controlando el efecto de las variables sociodemográficas de sexo, ingresos y estudio, y de las variables fisiológicas de colesterol HDL, triglicéridos, glucosa y presión arterial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio no experimental, transversal, con alcance correlacional.

PARTICIPANTES

Se trabajó con datos secundarios, obtenidos de la segunda ola del proyecto FONDECYT Regular 1180463, obtenida en el año 2019. Los 344 participantes fueron reclutados mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, los cuales eran residentes de la región de la Araucanía.

Los criterios de exclusión fueron tener una enfermedad cardiovascular en la línea base del estudio, haber recibido tratamiento antiinflamatorio y haber tenido un accidente cerebrovascular durante los últimos cinco años, ya que constituyen factores que podrían interferir en los objetivos del estudio.

INSTRUMENTOS E INDICADORES FISIOLÓGICOS

Índice de adherencia dieta mediterránea (24): se mide por autorreporte la frecuencia de consumo de 14 grupos de alimentos como lácteos, aceites, carnes, entre otras; de acuerdo al consumo se puntúa con 0, 0,5 o 1 en donde 0 representa nulo consumo. Posteriormente se suman los valores de cada grupo alimentario para generar un puntaje total que fluctúa entre 0 y 14, este índice fue calculado de acuerdo a las recomendaciones de Leighton y colaboradores (25) y ha demostrado ser un instrumento válido en población chilena.

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D) (26): consiste en una escala de autorreporte que mide a través de 20 afirmaciones con qué frecuencia las personas han experimentado en la última semana una serie de situaciones que dan cuenta de sintomatología depresiva. Algunos ejemplos de ítems son: "Me sentí triste a pesar de tener el apoyo de mi familia y amigos" o "Aunque dormía, al otro día me levantaba cansado". Las opciones de respuesta varían entre 1 y 4 en donde 1 = raramente o ninguna vez (menos de un día); 2 = pocas veces (1-2 días); 3 = algunas veces (3-4 días); y 4 = la mayoría de las veces (5-7 días). Para este estudio se testeó la confiabilidad del instrumento con un alfa de Cronbach de 0,877.

Perceived Stress Scale (PSS-14): instrumento de autorreporte orientado a medir el nivel de estrés percibido durante el último mes. El PSS-14, en su versión española, adaptada por Remor (27), consta de 14 ítems con un formato de respuesta de escala de frecuencia de 5 puntos, de 0 = Nunca a 5 = Muy a menudo. Algunos ítems son "En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?" y "En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?". En este estudio la escala tuvo una confiabilidad de $\alpha = 0,759$ luego de eliminar el ítem 5, el cual fue removido ya que era el único ítem inverso que pese a ser recodificado, cargaba de manera negativa y quitarlo mejoraba la confiabilidad total de la escala, quedando conformada por 13 ítems.

Inventario de Situaciones Estigmatizantes (ISE) (28): es una escala de autorreporte abreviada de 10 ítems, la cual pregunta a los participantes con qué frecuencia le han ocurrido diferentes experiencias de estigmatización por el peso corporal en el último año. Algunos ejemplos de reactivos son "Los niños se burlan de mi por mi peso", o "No encuentro ropa de la talla que necesito". Las opciones de respuesta se encuentran en una escala de frecuencia de 8 puntos en donde 0 corresponde a nunca y 7 a diariamente. En este estudio la confiabilidad del instrumento fue de 0,804.

Índice de masa corporal (IMC): Las medidas de peso y talla fueron obtenidas con una varilla de medición Seca 220, fabricada de perfil de aluminio robusto con reglilla de plástico abatible. Además, la varilla está combinada con una báscula que permite estimar el peso en kilogramos. Corresponde a un producto médico-sanitario conforme a la directiva 93/42/CE.

Covariables fisiológicas: la concentración de glucosa se obtuvo a través del método de referencia de la hexoquinasa (valor de referencia ≤ 100 mg/dl), la medición de colesterol HDL se determinó por medio de una medida directa/PEG (valor de referencia ≥ 50 mg/dl) y la concentración de triglicéridos fue obtenida con método GOD PAP (valor de referencia ≤ 150 mg/dl). Todas las medidas anteriores se obtuvieron a través de una muestra de sangre plasmática en ayuna. Se realizaron tres mediciones de presión arterial sistólica y diastólica con un equipo DINAMAP V100 (General Electric), utilizándose la última medida de presión arterial sistólica para el análisis (valor de referencia ≤ 120 mmHg).

Covariables sociodemográficas: se midieron variables como sexo, ingresos (renta mensual) y nivel de estudios a través de autorreporte.

PROCEDIMIENTO

El proyecto contó con la aprobación del Comité Ético Científico de la Universidad de La Frontera. Posterior a la convocatoria abierta mediante avisos publicitarios para participar en el estudio, las personas interesadas fueron citadas según su disponibilidad al Laboratorio de Estrés y Salud de la Universidad para el proceso de consentimiento informado, el cual explicitaba los objetivos del estudio, el carácter voluntario y confidencial de la participación y cada uno de los pasos involucrados en el procedimiento. Una vez realizada la firma del consentimiento, profesionales del Laboratorio Clínico practicaron el examen de sangre. Todos los participantes respondieron a instrumentos psicológicos en formato digital o físico según fuera su preferencia y se tomaron medidas objetivas de presión arterial y antropométricas de peso y estatura. Tras el término del procedimiento, las personas que participaron obtuvieron los resultados de sus exámenes de sangre y una retribución económica de 10.000 pesos chilenos equivalente a ≈ 12 dólares americanos.

PLAN DE ANÁLISIS

Los análisis fueron realizados con el software estadístico JASP versión 0.14 y STATA en su versión 14.2. Para tomar decisiones estadísticas se consideró un alfa nominal menor o igual a 0,05.

Inicialmente se realizaron análisis descriptivos con el objetivo de caracterizar a la muestra. Posteriormente se estimó la confiabilidad mediante alfa de Cronbach de los instrumentos para medir síntomas depresivos, estrés y situaciones estigmatizantes. En el caso de la adherencia a la dieta mediterránea, se calculó por cada participante el índice de acuerdo a la sumatoria por cada grupo de alimentos sugerida por los autores (24).

Se estimaron correlaciones de Pearson simples entre las variables predictoras y las covariables en relación a la variable dependiente de índice de masa corporal. Para probar el objetivo del estudio se realizó un análisis de regresión múltiple jerárquica, para la cual se consideraron 5 bloques, los cuales fueron ingresados de acuerdo a la evidencia disponible, primero los bloques

con covariables y luego los bloques para probar las hipótesis del estudio. En el primer bloque se ingresaron las covariables sociodemográficas, en el segundo las covariables fisiológicas, en el tercero se ingresó el índice de dieta mediterránea, en el cuarto las variables psicológicas de depresión y estrés y en el quinto bloque se ingresó la variable de estigma de peso. Previamente se comprobó el cumplimiento de los supuestos requeridos por la técnica de análisis. Se calcularon los coeficientes de determinación (R^2), los coeficientes estandarizados (β) y el valor p asociado a cada predictor para informar el porcentaje de varianza explicada controlando el efecto de las restantes variables.

RESULTADOS

PARTICIPANTES

Respecto a los análisis descriptivos de la muestra, de los 344 participantes, un 55,8 % corresponde a mujeres, el promedio de edad fue de 55,7 años ($DE = 5,1$) con edades comprendidas entre 50 y 83 años. Respecto del nivel de estudios de los participantes, un 24,6 % completaron la educación secundaria, un 23,2 % completaron estudios técnicos y un 14,7 % completaron estudios universitarios y, sobre el nivel de ingresos, el promedio mensual fue de 752.000 pesos chilenos (≈ 940 dólares americanos) con un mínimo de sin ingresos hasta 4.500.000 (≈ 5.625 dólares americanos). Respecto de los marcadores fisiológicos, los participantes tuvieron en promedio un IMC de $29,3 \text{ kg/mt}^2$ ($DE = 4,542$), un 38 % de los participantes tuvieron obesidad, distribuyéndose en 28,4 % con obesidad de tipo I, 7,5 % con obesidad de tipo II y 2,61 % con obesidad de tipo III. Una concentración de glucosa en ayuna de 108 mg/dl ($DE = 38,109 \text{ mg/dl}$) de triglicéridos de $162,468 \text{ mg/dl}$ ($DE = 90,996 \text{ mg/dl}$), de colesterol HDL de $51,166 \text{ mg/dl}$ ($DE = 12,216 \text{ mg/dl}$) y un promedio de la presión arterial sistólica de 123 mmHg ($DE = 16,13$) y de presión arterial diastólica de 70 mmHg ($DE = 10,58$).

ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

Al realizar análisis de correlaciones entre las variables ingresadas al modelo, se encontró que el IMC se asoció significativamente con ingreso económico ($r = -0,114$, $p = 0,039$), años de estudio ($r = -0,147$, $p = 0,007$), glucosa ($r = 0,127$, $p = 0,018$), triglicéridos ($r = 0,142$, $p = 0,008$), colesterol HDL ($r = -0,175$, $p = 0,001$), presión arterial ($r = 0,184$, $p = 0,001$), dieta mediterránea ($r = -0,172$, $p = 0,001$) y con estigma de peso ($r = 0,334$, $p = 0,001$) (Tabla I).

ANÁLISIS DE REGRESIÓN

Antes de hacer el análisis de regresión se comprobó el cumplimiento de los siguientes supuestos: 1) sobre que la variable

criterio sea continua y los predictores nominales, intervalares o de razón se cumple, ya que IMC es continua y todos los predictores son intervalares o de razón; 2) en el caso de la relación lineal entre variables predictoras y criterio, se examinó el gráfico de residuos estandarizados entre predictores y criterio, y debido a que no había forma de U, V o J, se asume una relación lineal; 3) sobre la independencia de los errores, el estadístico de Durbin-Watson es de 1,883, el cual se encuentra entre 1,5 y 2,5, por lo que se asume independencia de las observaciones y se cumple el supuesto; 4) sobre normalidad de los errores o residuos, el histograma sugiere que hay una distribución similar a la normal, al inspeccionar el gráfico Q-Q, se concluye que los errores presentan una distribución bastante similar a la normal; 5) sobre homocedasticidad de los residuos, se comprueba el supuesto, ya que al observar el gráfico de residuales versus valores de la variable predicha, se asemeja a un rectángulo más que a un cono o triángulo, por lo que la distribución de los residuos se mantiene constante a medida que aumentan o disminuyen los valores predichos; 6) sobre multicolinealidad, no existe ninguna correlación mayor a 0,70 entre los predictores. La más alta es entre depresión y estrés = $0,612$ ($p < 0,001$), pero no es necesario mirarla en profundidad porque no excede el 0,7. Al mirar la tabla de coeficientes, no hay problemas de multicolinealidad porque los valores de tolerancia son mayores de 0,1 y los valores de VIF son menores de 10. Sobre el supuesto de los *outliers*, si bien se detectaron 3 casos (10, 117 y 118), la distancia de Cook fue menor de 0,5 en los tres casos, por lo que se mantuvieron en el análisis (29).

En el primer bloque analizado en el modelo de regresión múltiple jerárquica, ninguna covariable sociodemográfica predijo significativamente el IMC ($3,319 = 2,40$, $p = 0,068$; el segundo bloque con las covariables fisiológicas predijo significativamente el IMC ($4,315 = 6,36$, $p = 0,001$, específicamente HDL ($\beta = -0,190$, $p = 0,006$) y presión arterial ($\beta = 0,158$, $p = 0,004$), este bloque aportó 0,073 al cambio del R^2 ; el tercer bloque incluyó el índice de dieta mediterránea y aportó a la predicción del IMC ($1,307 = 6,31$, $p = 0,012$, el cambio del R^2 fue de 0,020; el cuarto bloque no aportó a la predicción del IMC ($2,305 = 0,06$, $p = 0,938$, y no hubo cambios en el R^2 y el último bloque que incluyó el estigma de peso predijo el IMC ($1,304 = 43,91$, $p = 0,001$, aportando 0,112 al cambio del R^2 controlando todas las covariables (sociodemográficas y fisiológicas) y las variables psicológicas y conductual (Tabla II).

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo por objetivo determinar el rol predictivo de la adherencia a la dieta mediterránea, los síntomas depresivos, el estrés psicológico y el estigma de peso en la obesidad medida a través del índice de masa corporal, controlando las variables sociodemográficas y fisiológicas. Los resultados de la regresión permiten afirmar que el gran predictor de obesidad es el estigma de peso, controlando el efecto de la dieta mediterránea, los marcadores fisiológicos y las variables sociodemográficas.

Tabla I. Correlación entre las variables

	IMC	Sexo	Ingreso	Estudio	PA	Glu	TG	HDL	DMed	Estig	SD	EP
Índice de masa corporal (IMC)												
Sexo	-0,008 <i>0,882</i>	---										
Ingreso	-0,114 <i>0,039</i>	0,072 <i>0,190</i>	---									
Estudio	-0,147 <i>0,007</i>	-0,095 <i>0,083</i>	0,676 <i>0,000</i>	---								
Presión arterial (PA)	0,184 <i>< 0,001</i>	0,189 <i>< 0,001</i>	-0,045 <i>0,411</i>	-0,091 <i>0,096</i>	---							
Glucosa (Glu)	0,127 <i>0,018</i>	0,132 <i>0,014</i>	-0,017 <i>0,749</i>	-0,048 <i>0,375</i>	0,146 <i>0,006</i>	---						
Triglicéridos (TG)	0,142 <i>0,008</i>	0,209 <i>< 0,001</i>	0,036 <i>0,513</i>	-0,104 <i>0,056</i>	0,121 <i>0,025</i>	0,214 <i>< 0,001</i>	---					
Colesterol HDL	-0,175 <i>0,001</i>	-0,393 <i>< 0,001</i>	0,084 <i>0,128</i>	0,171 <i>0,001</i>	0,088 <i>0,104</i>	-0,102 <i>0,058</i>	-0,433 <i>< 0,001</i>	---				
Dieta mediterránea (DMed)	-0,172 <i>0,001</i>	-0,172 <i>0,001</i>	0,061 <i>0,274</i>	0,072 <i>0,193</i>	-0,053 <i>0,337</i>	0,068 <i>0,214</i>	-0,121 <i>0,028</i>	0,215 <i>< 0,001</i>	---			
Estigma	0,334 <i>< 0,001</i>	-0,002 <i>0,967</i>	-0,011 <i>0,830</i>	-0,036 <i>0,513</i>	-0,000 <i>0,997</i>	-0,006 <i>0,903</i>	0,071 <i>0,191</i>	-0,026 <i>0,626</i>	-0,114 <i>0,039</i>	---		
Síntomas depresivos (SD)	0,009 <i>0,861</i>	-0,253 <i>< 0,001</i>	-0,141 <i>0,010</i>	-0,121 <i>0,026</i>	-0,044 <i>0,418</i>	-0,055 <i>0,309</i>	-0,093 <i>0,088</i>	0,034 <i>0,534</i>	-0,025 <i>0,650</i>	0,140 <i>0,010</i>	---	
Estrés percibido (EP)	0,004 <i>0,939</i>	-0,178 <i>0,001</i>	-0,158 <i>0,004</i>	-0,126 <i>0,020</i>	-0,040 <i>0,459</i>	0,008 <i>0,879</i>	-0,055 <i>0,312</i>	0,062 <i>0,256</i>	0,002 <i>0,960</i>	0,160 <i>0,003</i>	0,612 <i>< 0,001</i>	---

En cursiva los valores de p.

Tabla II. Regresión múltiple jerárquica de las variables

Modelo	R ² a	ΔR ²	F	Gl	β	t	p
Bloque 1	0,020		2,40	3,319			0,068
Sexo					-0,026	-0,46	0,645
Ingreso					-0,035	-0,50	0,616
Estudio					-0,114	-1,35	0,179
Bloque 2	0,093	0,073	6,363	4,315			< 0,001
Sexo					-0,141	-2,31	0,022
Ingreso					-0,027	-0,38	0,707
Estudio					-0,075	-0,93	0,353
Glucosa					0,092	1,43	0,153
Triglicéridos					0,027	0,46	0,643

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Regresión múltiple jerárquica de las variables

Modelo	R ² a	ΔR ²	F	Gl	β	t	p
HDL					-0,190	-2,75	0,006
Presión arterial					0,158	2,89	0,004
Bloque 3	0,114	0,020	6,312	1,307			0,012
Sexo					-0,154	-2,48	0,014
Ingreso					-0,031	-0,42	0,674
Estudio					-0,048	-0,60	0,547
Glucosa					0,113	1,67	0,096
Triglicéridos					0,020	0,34	0,731
HDL					-0,178	-2,61	0,009
Presión arterial					0,154	2,90	0,004
Índice de adherencia a dieta mediterránea					-0,144	-2,55	0,011
Bloque 4	0,114	0,000	0,064	2,305			0,938
Sexo					-0,159	-2,46	0,015
Ingreso					-0,031	-0,43	0,668
Estudio					-0,051	-0,65	0,519
Glucosa					0,113	1,65	0,100
Triglicéridos					0,019	0,32	0,748
HDL					-0,180	-2,66	0,008
Presión arterial					0,154	2,90	0,004
Índice de adherencia a dieta mediterránea					-0,145	-2,57	0,011
Síntomas depresivos					-0,014	-0,19	0,851
Estrés psicológico					-0,008	-0,12	0,905
Bloque 5	0,226	0,112	43,917	1,304			< 0,001
Sexo					-0,170	-2,80	0,005
Ingreso					-0,030	-0,47	0,642
Estudio					-0,058	-0,79	0,432
Glucosa					0,116	1,76	0,080
Triglicéridos					-0,005	-0,10	0,920
HDL					-0,192	-3,19	0,002
Presión arterial					0,157	2,89	0,004
Índice de adherencia a dieta mediterránea					-0,095	-1,81	0,071
Síntomas depresivos					-0,046	-0,67	0,506
Estrés psicológico					-0,051	-0,77	0,443
Estigma					0,345	6,06	< 0,001

R²a: r-cuadrado ajustado; ΔR²: diferencia de r-cuadrado entre cada bloque; F: estadístico F; gl: grados de libertad; β: coeficiente estandarizado de cada predictor; t: estadístico prueba t.

En este estudio, y de acuerdo con los resultados de la correlación entre las variables, los participantes que llevaban un bajo índice de dieta mediterránea tenían mayores riesgos de obesidad según el IMC. Estos resultados son coherentes con la evidencia previa obtenida de estudios observacionales (30) y experimentales (8), que indica que un patrón de alimentación basado en una dieta mediterránea se asocia a un menor desarrollo de sobrepeso y obesidad, así como también a una mayor contribución a la pérdida de peso corporal y la disminución de la obesidad ectópico-visceral; incluso si este patrón alimentario no contara con una restricción calórica significativa, se podría lograr un IMC reducido y mantenido a lo largo del tiempo (31). Sin embargo, al realizar el análisis de regresión e introducir todas las variables, la dieta mediterránea deja de predecir la obesidad cuando se agrega la variable de estigma de peso, demostrando con ello que la variable de estigma de peso es el principal predictor de un mayor IMC. Este resultado aporta evidencia sobre la importancia de comprender la obesidad como una enfermedad que no debe reducirse únicamente a la conducta alimentaria.

Pese a lo anterior, es importante señalar que los beneficios de la dieta mediterránea se asocian a múltiples mejoras de los factores de riesgo cardiovascular (9,10). Por ejemplo, en el presente estudio, la dieta mediterránea se asoció en la dirección esperada con los triglicéridos y el HDL, sugiriendo que este tipo de dieta puede tener además un rol cardioprotector. Adherirse a una dieta mediterránea podría ayudar a controlar estos factores de riesgo cardiometabólicos que, en niveles inadecuados, por sí solos y mediante distintos mecanismos (32,33), podrían producir un aumento del peso corporal y de la obesidad androide (34).

En relación a las variables psicológicas, el estigma de peso fue la única variable que en este estudio predijo la obesidad; de hecho, al incluir este predictor, el índice de adherencia a la dieta mediterránea dejó de ser estadísticamente significativo, por lo que comprender la obesidad como resultado exclusivamente de la conducta alimentaria, además de ser reduccionista, contribuye a responsabilizar individualmente a las personas por su enfermedad, desconociendo el rol que otras variables tienen en la obesidad. Estos resultados están en línea con otros estudios que señalan que la experiencia de ser estigmatizado por el peso se asocia a una conducta alimentaria reconfortante que a su vez genera un mayor IMC por la ingesta de alimentos con alta densidad calórica (35). El estigma no solo comprometería una ingesta por episodios de atracón sino que además contribuye a una desregulación metabólica producto de la acción del cortisol, provocada por el estrés percibido tras la estigmatización (36), lo que implica mayores dificultades para disminuir el tejido adiposo y, en consecuencia, el peso y el volumen corporal.

Pese a que se suponía que los síntomas depresivos y el estrés psicológico se asociarían a la obesidad (11), este resultado no se confirmó. Una posible explicación del hallazgo nulo es que estas variables podrían estar ejerciendo su efecto vía el estigma de peso, variable que sí se asoció en este estudio al IMC. Al respecto, el modelo cíclico de obesidad de Tomiyama (37) menciona

que una reacción común al estigma de peso es la afectividad negativa, caracterizada por estrés psicológico, variable que tiende a asociarse a sintomatología depresiva (38).

Estudios previos permiten afirmar que el malestar psicológico, las emociones negativas y los síntomas depresivos pueden influir en la toma de decisiones poco saludables como la ingesta de alimentos “reconfortantes” y los episodios de atracón (35), además de alterar el ambiente metabólico, promoviendo con esto ambientes obesogénicos. Es posible que, bajo situaciones de estrés y emociones negativas, las personas se involucren en conductas poco saludables como mecanismo de autorregulación (39). Más allá de este hallazgo nulo, la relación entre estrés psicológico, sintomatología depresiva y obesidad debe profundizarse en otros estudios.

Este estudio tiene fortalezas y limitaciones. Dentro de sus fortalezas destaca el abordaje biopsicosocial como marco de referencia para el estudio de la obesidad. Lo anterior se ve reflejado en la incorporación de variables conductuales, psicológicas y fisiológicas al estudio, lo que permite tener una visión más amplia e integral del fenómeno. A lo anterior se agrega el uso de instrumentos psicológicos robustos y validados en la población chilena.

Como limitación, el diseño no experimental y transversal invita a ser cauteloso en las interpretaciones causales que se pueden hacer de sus resultados. No obstante lo anterior, la literatura consultada permite establecer relaciones con causalidad teórica importante. Otra limitación está relacionada con el uso del índice de masa corporal como *proxy* de la obesidad, producto de la diversidad fenotípica de las corporalidades, en especial cuando se trata de obesidad. La inclusión de otras mediciones, como la determinación de la grasa corporal por bioimpedancia, habría otorgado otros componentes, como la distinción del tipo de obesidad, y habría permitido dar cuenta del estado de salud de los participantes. Pese a esto, se destaca que el IMC sigue siendo un parámetro útil en términos epidemiológicos pues, en la población general, hay correlación del IMC con el riesgo cardiovascular, además de correlacionarse con la imagen corporal, variable que es importante al considerar el estigma de peso. Otra limitación de este estudio es que, si bien considera la dieta mediterránea como una variable conductual, no se exploró el rol de la actividad física, una variable conductual que también se ha relacionado con la obesidad.

Como futuras líneas de investigación, para el estudio de la obesidad es importante considerar un estudio longitudinal que permita hacer un seguimiento de las variables que pudieran predecir una mayor malnutrición por exceso. De igual manera, una buena estrategia sería incluir instrumentos de medición relacionados con las respuestas emocionales derivadas de las experiencias de estigmatización o, dado el contexto sanitario actual, medir cómo la pandemia de COVID-19 ha influido en la salud mental y en la conducta alimentaria mediante patrones alimentarios como la dieta mediterránea. Finalmente, sería importante que los futuros estudios pudieran profundizar en el rol del sexo, ya que en este estudio fue una covariable que se asoció al IMC, de tal forma que las mujeres tenían mayor IMC que los hombres y, por lo tanto, sería interesante indagar si existen diferencias en las variables de interés según el sexo.

En consecuencia, debido a la etiología multifactorial de la obesidad, es imperioso un enfoque de investigación biopsicosocial, puesto que hay diversas variables que influyen en la malnutrición por exceso. Las políticas públicas de salud han planteado diversas estrategias (40) para hacer frente a este problema, pero comúnmente visto desde un enfoque biomédico. Los resultados de este estudio, como lo documentado empíricamente, demuestran que la obesidad es una enfermedad multicausal y que las distintas variables, tanto fisiológicas como conductuales y psicológicas, estarán estrechamente vinculadas, por lo que el abordaje debería ser igualmente multidisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(5):288-98. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8
- Suárez Carmona W, Sánchez Oliver A, González Jurado J. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* 2017;44(3):226-33. DOI: 10.4067/s0717-75182017000300226
- Kroll DS, Feldman DE, Biesecker CL, McPherson KL, Manza P, Joseph PV, et al. Neuroimaging of Sex/Gender Differences in Obesity: A Review of Structure, Function, and Neurotransmission. *Nutrients* 2020;12:1-23. DOI: 10.3390/nu12071942
- Goldstein EB. Políticas contra la obesidad en Chile: Reconocimientos y falencias. Asesoría Técnica Parlamentaria; 2019.
- Rosenbaum DL, White KS. Understanding the complexity of biopsychosocial factors in the public health epidemic of overweight and obesity. *Heal Psychol Open*. 2016;3(1):2055102916634364. DOI: 10.1177/2055102916634364
- Waterlander WE, Singh A, Altenburg T, Dijkstra C, Luna Pinzon A, Anselma M, et al. Understanding obesity-related behaviors in youth from a systems dynamics perspective: The use of causal loop diagrams. *Obes Rev* 2021;22(7):e13185. DOI: 10.1111/obr.13185
- Sureda A, Bibiloni MDM, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompart I, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. *Nutrients* 2018;10(1):62. DOI: 10.3390/nu10010062
- Estruch R, Ros E. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(3):315-27. DOI: 10.1007/s11154-020-09579-0
- Peñalvo JL, Oliva B, Sotos-Prieto M, Uzhova I, Moreno-Franco B, León-Latre M, et al. La mayor adherencia a un patrón de dieta mediterránea se asocia a una mejora del perfil lipídico plasmático: la cohorte del Aragón Health Workers Study. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(4):290-7. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.09.018
- Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med* 2016;129(4):407-15.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.028
- Alonso R, Olivos C. La relación entre la obesidad y estados depresivos. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2020;31(2):130-8. DOI: 10.1016/j.rmcl.2020.02.004
- Neri Calixto M, Ayllón Alvarez D, Vieyra Reyes P, Hernández-González MM, Jiménez-Garcés C, Flores Ocampo PM. Influencia de grelina y leptina sobre alteraciones psiquiátricas en sujetos con obesidad. *Med e Investig* 2015;3(2):152-61. DOI: 10.1016/j.mei.2015.02.017
- Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(3):220-9. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
- Gómez-Pérez D, Ortiz MS. Estigma de obesidad, cortisol e ingesta alimentaria: un estudio experimental con mujeres [Association between weight-based stigmatization psychological stress and calorie intake]. *Rev Med Chil* 2019;147(3):314-21. DOI: 10.4067/S0034-98872019000300314
- Gómez-Pérez D, Cancino M, Moreno PI, Ortiz MS. Weight Stigma, Chronic Stress, Unhealthy Diet, and Obesity in Chilean Adults. *Int J Behav Med* 2021;28(3):292-8. DOI: 10.1007/s12529-020-09917-1
- Puhl RM, Himmelstein MS, Pearl RL. Weight stigma as a psychosocial contributor to obesity. *Am Psychol* 2020;75(2):274-89. DOI: 10.1037/amp0000538
- Tomiya AJ, Epel ES, McClatchey TM, Poelke G, Kemeny ME, McCoy SK, et al. Associations of weight stigma with cortisol and oxidative stress independent of adiposity. *Health Psychol* 2014;33(8):862-7. DOI: 10.1037/hea0000107
- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019;92:6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
- Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(5):e0177151. DOI: 10.1371/journal.pone.0177151
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev* 2013;93(1):359-404. DOI: 10.1152/physrev.00033.2011
- Zou Y, Sheng G, Yu M, Xie G. The association between triglycerides and ectopic fat obesity: An inverted U-shaped curve. *PLoS One* 2020;15:1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0243068
- Dragsbæk K, Neergaard JS, Christiansen C, Karsdal MA, Beck-Nielsen H, Brix S, et al. Weight change and risk of hyperglycaemia in elderly women. *Aging Clin Exp Res* 2017;29(6):1095-104. DOI: 10.1007/s40520-016-0696-1
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15(1):14-33. DOI: 10.1111/jch.12049
- Echeverría G, Urquiaga I, Concha MJ, Dussailant C, Villarroel L, Velasco N, et al. Validación de cuestionario autoaplicable para un índice de alimentación mediterránea en Chile [Validation of self-applicable questionnaire for a Mediterranean dietary index in Chile]. *Rev Med Chil* 2016;144(12):1531-43. DOI: 10.4067/S0034-98872016001200004
- Leighton F, Polic G, Strobel P, Pérez D, Martínez C, Vásquez L, et al. Health impact of Mediterranean diets in food at work. *Public Health Nutr* 2009;12(9A):1635-43. DOI: 10.1017/S1368980009990486
- Roadoff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401. DOI: 10.1177/014662167700100306
- Remor E. Psychometric properties of the Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol* 2006;9(1):86-93. DOI: 10.1017/s1138741600006004
- Ortiz MS, Gómez-Pérez D. Psychometric properties of a brief Spanish version of Stigmatizing Situations Inventory. *Rev Mex Trastor Aliment* 2018;10(1):1-9. DOI: 10.22201/fesi.20071523e.2019.1.538
- Cook RD. Detection of influential observation in linear regression. *Technometrics* 2000;42(1):65-8. DOI: 10.2307/1268249
- Buckland G, Bach Faig A, Serra Majem L. Eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de la obesidad. *Rev Española Obes [Internet]* 2008;6(6):329-39. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/242088165>
- Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006;22(5):449-56. DOI: 10.1016/j.nut.2005.11.004
- Pownall HJ, Gotto AM. Cholesterol: Can't Live With It, Can't Live Without It. *Methadist Debakey Cardiovasc J* 2019;15(1):9-15. DOI: 10.14797/mdcj-15-1-9
- Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology* 2017;32(2):112-25. DOI: 10.1152/physiol.00026.2016
- Haberka M, Stolarz-Skrzypek K, Biedro M, Szóstak-Janiak K, Partyka M, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Obesity, Visceral Fat, and Hypertension-Related Complications. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16(10):521-9. DOI: 10.1089/met.2018.0062
- Tomiya AJ. Stress and Obesity. *Annual Review of Psychology* 2019;70:703-18. DOI: 10.1146/annurev-psych-010418-102936
- Gómez-Pérez D, Ortiz MS. Association between weight-based stigmatization psychological stress and calorie intake. *Rev Med Chil* 2019;147(3):314-21. DOI: 10.4067/S0034-98872019000300314
- Tomiya AJ. Weight stigma is stressful. A review of evidence for the cyclic Obesity/weight-based stigma model. *Appetite* 2014;82:8-15. DOI: 10.1016/j.appet.2014.06.108
- Gómez-Pérez D, Salinas-Rehbein B, Becerra-Muñoz C, Ortiz MS. Perceived Discrimination and Obesity: The Role of Negative Affectivity and Diet Quality. *Psyche [Internet]* 2021 [citado 2 octubre 2021];30(1):1-11. Disponible en: <http://www.pensamientoeducativo.uc.cl/index.php/psyche/article/view/26843>
- Marks DF. Dyshomeostasis, obesity, addiction and chronic stress. *Heal Psychol Open* 2016;3(1). DOI: 10.1177/2055102916636907
- Crovetto MM, Uauy R, Martins AP, Moubarac JC. Disponibilidad de productos alimentarios listos para el consumo en los hogares de Chile y su impacto sobre la calidad de la dieta (2006-2007). *Rev Med Chil* 2014;142(7):850-8. DOI: 10.4067/S0034-98872014000700005



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with systolic blood pressure in obese male schoolchildren

La 25-hidroxivitamina D sérica se correlaciona con la presión arterial sistólica en niños escolares con obesidad

Salma Cortés Álvarez, Yunue Flores Ruelas, Libertad Pérez Manzo, Mario del Toro Equihua, Iván Delgado Enciso, Carmen Sánchez Ramírez

Laboratorio de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Colima. Colima, Colima. México

Abstract

Introduction: childhood obesity is associated with an increased risk of chronic diseases. We aimed to examine the relation between serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) and blood pressure in obese schoolchildren.

Material and methods: a cross-sectional study in school-age children with obesity. The serum levels of 25(OH)D were measured and classified as sufficient or insufficient/deficient. Blood pressure was measured. Normal values were considered < 90th percentile, elevated blood pressure ≥ 90th to < 95th percentiles, and hypertension ≥ 95th percentile, according to blood pressure reference tables specific for age, sex, and height. A Pearson correlation was performed.

Results: a total of 256 obese schoolchildren (123 [48.0 %] females and 133 [51.9 %] males) were evaluated. The prevalence rates of vitamin D deficiency, insufficiency, and sufficiency were 23.4 %, 52.3 %, and 24.2 %, respectively. Normal blood pressure was observed in 101 (39.4 %) children; the frequencies of elevated blood pressure and hypertension were 10.9 % and 49.6 %, respectively. A moderate inverse correlation of 25(OH)D levels with systolic blood pressure levels ($r = -0.54$, $p = 0.03$) was observed. When analyzed by sex, a significantly high inverse correlation between 25(OH)D levels and systolic blood pressure was observed in males ($r = -0.85$ and $p \leq 0.001$). No significant correlation was found in females (systolic $r = -0.16$ and $p = 0.67$; diastolic $r = -0.15$ and $p = 0.812$). When performing the multiple regression analysis, the 25(OH)D levels and BMI were the significant predictors for systolic blood pressure.

Conclusions: we identified an inverse correlation between 25[OH]D levels and systolic blood pressure in male schoolchildren with obesity.

Keywords:

25-Hydroxyvitamin D.
Hypertension. Obesity.
Elevated blood pressure.

Received: 21/10/2021 • Accepted: 16/03/2022

Financing: this research did not receive any specific aids from public sector agencies, commercial sector or non-profit entities.

Acknowledgments: the authors wish to thank Gusti Gould de Pineda for the English language revision of the present manuscript.

Conflicts of interest: all authors declare that they have no conflicts of interest.

Cortés Álvarez S, Flores Ruelas Y, Pérez Manzo L, del Toro Equihua M, Delgado Enciso I, Sánchez Ramírez C. Serum 25-hydroxyvitamin D correlates with systolic blood pressure in obese male schoolchildren. Nutr Hosp 2022;39(3):562-568

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03911>

Correspondence:

Carmen Alicia Sánchez-Ramírez. Facultad de Medicina. Universidad de Colima. Av. Universidad 333, Colonia Las Víboras. Colima, Col. CP 28010. México
e-mail: calicesr26@hotmail.com

Resumen

Introducción: la obesidad infantil se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. El objetivo fue analizar la relación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y la presión arterial (PA) en escolares obesos.

Material y métodos: estudio transversal en niños en edad escolar con obesidad. Los niveles séricos de 25(OH)D se clasificaron como suficientes e insuficientes/deficientes. Los valores de PA se clasificaron como normales si < percentil 90, presión elevada entre los percentiles ≥ 90 y < 95, e hipertensión si ≥ percentil 95, de acuerdo con las tablas de referencia de la PA, específicas para cada edad, sexo y altura. Se realizaron una correlación de Pearson y una regresión múltiple.

Resultados: se evaluaron 256 escolares obesos (123 [48,0 %] mujeres y 133 [51,9 %] hombres). La frecuencia de la deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D fue del 23,4 %, 52,3 % y 24,2 %, respectivamente. Se observó una PA normal en 101 (39,4 %) niños; las frecuencias de la PA elevada y la hipertensión fueron del 10,9 % y 49,6 %, respectivamente. Se observó una correlación inversa moderada de los niveles de 25(OH)D con los niveles de presión arterial sistólica (PAS) ($r = -0,54$; $p = 0,03$). Cuando se analizó por sexos, se observó una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la PAS en los niños ($r = -0,85$; $p \leq 0,001$). No se encontró ninguna correlación significativa en las niñas (sistólica, $r = -0,16$; $p = 0,67$; diastólica, $r = -0,15$; $p = 0,812$). Al realizar el análisis de regresión múltiple, los niveles de 25(OH)D y el IMC fueron predictores significativos de la PAS.

Conclusiones: identificamos una correlación inversa entre los niveles de 25[OH]D y la PAS en niños escolares con obesidad.

Palabras clave:

25-Hidroxivitamina D.
Hipertensión. Obesidad.
Presión arterial elevada.

INTRODUCTION

Obesity is defined as a chronic, complex, and multifactorial disease that is unfavorable to health and characterized by an excessive increase in body fat (1). Over the past decades, obesity in children has increased worldwide, with an eight-fold increase in children between 5-19 years of age within the period of 1975 and 2016. By 2016, the number of obese children and adolescents aged 5-19 years had increased to 50 million girls and 75 million boys (2). According to the 2018 Health and Nutrition Survey conducted in Mexico, there was a 35.6 % combined prevalence of overweight and obesity in the school population (18.1 % overweight and 17.5 % obesity). Said prevalence was higher in boys (37.8 %) than in girls (33.4 %) (3).

Obese individuals are known to be prone to vitamin D deficiency, because vitamin D is a liposoluble vitamin that is sequestered in adipose tissue. Vitamin D deficiency and obesity are two inter-related global epidemics that affect school-aged children. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency have a high prevalence worldwide, in all age groups. Recent data on 4691 Mexican children, 1-11 years of age, were analyzed. Vitamin D deficiency was found in 17.2 % of school-age children and was positively associated with the body mass index (BMI) (4). Another study performed by our group on Mexican children and adolescents reported 33.5 % insufficiency and 11.5 % deficiency (5). Clearly, obesity and hypovitaminosis D are health problems that have been described in pediatric populations worldwide.

Many studies have provided evidence of a strong association between vitamin D and cardiovascular risks, especially involving blood pressure. Vitamin D deficiency could be linked to the pathophysiology of hypertension, through its influence on the renin-angiotensin system (6). Despite the existing information about the mechanisms through which vitamin D protects against cardiovascular disease, particularly in the field of pediatric research, studies regarding the association of vitamin D and blood pressure are controversial (7), and a recent systematic review reported a lack of association between vitamin D status and blood pressure in children and adolescents (8).

On the other hand, childhood obesity is a risk factor for the development of hypertension, but other modifiable factors may also be involved in its development, such as physical activity and die-

tary factors, in which vitamin D could play an important role (9). In some studies, obese children with lower vitamin D levels have shown increased odds for hypertension, and that association may vary among age groups and sex (10-12). Therefore, the aim of the present study was to examine the relation between serum 25(OH)D and blood pressure in schoolchildren presenting with obesity.

MATERIAL AND METHODS

STUDY POPULATION

A cross-sectional study was conducted on children between 6 and 12 years of age, diagnosed with obesity, that attended four elementary schools, within the time frame of August 2017 and August 2018. The inclusion criteria were participation acceptance, statements of informed consent signed by the parents, and obesity determined by the WHO criteria (13). The exclusion criteria were children with diabetes, hypothyroidism, or any disease related to obesity, and children receiving treatment with antiepileptic drugs, corticoids and/or nutritional supplements, or whose anthropometric data were missing. The formula for calculating sample size was based on a correlation (14). The expected correlation between the two variables was -0.27 (15), with a statistical power of 80 % and an alpha of 95 %. The estimated sample size was 135 schoolchildren. Convenience sampling, as opposed to random sampling, was carried out. The present study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and the Research Ethics Committee of the *Hospital Regional Universitario* in Colima, Mexico (Registration number: 2016/1/CR/CL/PD/113).

DATA COLLECTION PROCEDURE

Anthropometric data

All measurements were carried out by trained technicians and performed according to international anthropometric standards, following the official anthropometry manual of the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK, 2001). The measurements were taken by accredited nutrition researchers, with

ISAK level 1 international anthropometrist certifications. For weight and height measurements, 100 g precision and 200 kg capacity portable scales (SECA model 813[®]) and 1-mm precision and 2.05-m capacity portable stadiometers (SECA model 213[®]) were used.

The children were measured according to standard procedures, wearing lightweight clothing and no shoes. BMI was calculated as weight (kg) divided by height squared (m²). The definitions of obesity were based on the age-specific BMI Z scores established by the 2007 WHO criteria (13).

Blood pressure (BP)

BP was consecutively measured 3 times, using an integrated aneroid sphygmomanometer kit with a stethoscope (RM 1807001E[®]). An appropriately sized cuff was selected, according to arm circumference, to ensure that the length and width of the bladder inside the cuff encircled 80 % and 40 % of the upper arm, respectively. The stethoscope was placed over the brachial artery pulse, proximal and medial to the cubital fossa, below the bottom edge of the cuff. It was taken with the child in a sitting position, using the left arm. Three readings were taken, at 10-minute intervals, obtaining the average. Systolic blood pressure (SBP) was identified using phase I of the Korotkoff sound, and diastolic blood pressure (DBP) was identified by phase V of the Korotkoff sound. SBP and DBP classifications were made, according to blood pressure reference tables specific for age, sex, and height. Normal values were considered < 90th percentile, elevated blood pressure $\geq$ 90th to < 95th percentiles, and hypertension $\geq$ 95th percentile (16,17).

Quantification of serum levels of 25[OH]D

Prior to blood sample collection, the participants fasted 8 to 12 hours. The blood was drawn by a biochemistry specialist, following the standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Each blood sample was centrifuged at 3000 rpm for 10 min to obtain the serum, which was frozen at -70 °C on site and shipped on dry ice to the multidisciplinary laboratory of the medical school, until analysis. Vitamin D levels were measured by enzyme immunoassay, using the ELISA test (Inmunodiagnostik AG, Bensheim, Germany, Cat. 2154). The concentrations were classified according to the cutoff point established by the Clinical Practice Guidelines of the Endocrine Society as follows: < 20 ng/mL of 25-OH-D corresponded to deficient levels; 21 to 29 ng/mL to insufficient vitamin D; $\geq$ 30 to < 100 ng/mL to sufficient vitamin D; and $\geq$ 100 n/mL to possible vitamin D poisoning or excess vitamin D (18).

STATISTICAL ANALYSIS

To determine the optimal statistical test to be used, the normality of data was confirmed or ruled out, using the Kolmogorov-Smirnov test, and the equality of variances was confirmed,

using the Levene's test. Descriptive analyses were performed. The continuous data were presented as means $\pm$ standard deviations and the categorical variables were presented as numbers and percentages. A one-way analysis of variance was utilized to compare the continuous data between groups. For multiple comparisons, the Tukey's honest significant difference test was used. The chi-square test was utilized to compare the categorical variables between groups. Finally, the Pearson correlation coefficient was used to determine the relationship between 25(OH)D and blood pressure. We conducted a multiple regression analysis to identify the interaction of the independent variables (age, BMI and 25(OH)D levels) with the SBP and DBP. The SPSS v25.0 software was utilized for the statistical analysis and statistical significance was set at a $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 256 obese children, 6-12 years of age (123 [48.0 %] females and 133 [51.9 %] males), that met the selection criteria were included. The mean age was 8.7 ± 2.7 years, and the mean 25(OH)D level was 15.8 ± 8.8 ng/mL. The prevalence rates of 25(OH)D deficiency, insufficiency, and sufficiency were 60 [23.4 %], 134 [52.3 %], and 62 [24.2%], respectively. Additionally, 101 [39.4 %] of the children analyzed had normal blood pressure, 28 [10.9 %] had elevated blood pressure, and 127 [49.6 %] presented with hypertension. Table I summarizes the qualitative variable distribution in the entire study population, according to the levels of 25(OH)D. The prevalence of elevated blood pressure and hypertension, regarding SBP, was found to be significantly higher in the deficient and insufficient group vs the sufficient group.

Table II summarizes the mean values and quantitative variables, according to the serum levels of 25(OH)D. The SBP values in the deficient and insufficient groups were higher than those of the sufficient group, with statistical significance.

Regarding the correlations between 25(OH)D levels and blood pressure, a moderate negative correlation was found between 25(OH)D levels and SBP ($r = -0.54$ and $p = 0.03$), and no correlation was found with DBP ($r = -0.08$ and $p = 0.16$). When analyzed by sex, a strong and significant inverse correlation between 25(OH)D levels and SBP was exclusively observed in males ($r = -0.85$ and $p \leq 0.001$); no correlation was found in relation to female sex (systolic, $r = -0.16$ and $p = 0.67$; diastolic, $r = -0.15$ and $p = 0.812$). Figure 1 presents scatter plots of 25(OH)D, with values of SBP and DBP, respectively.

Finally, a multiple regression analysis was conducted, predicting the SBP values. The overall model accounted for approximately 10.2 % of the variance in SBP values ($F(7, 357) = 18.322$, $p = 0.001$), with BMI and 25(OH)D levels as significant predictors (Table III).

DISCUSSION

The present study examined the relationship between serum 25(OH)D levels and BP in schoolchildren with obesity. The results

Table I. Distribution of qualitative variables according to the levels of 25(OH)D in schoolchildren with obesity

Variables		Total (n = 256)	25(OH)D levels			
			Deficient (n = 60)	Insufficient (n = 134)	Sufficient (n = 62)	p
Sex	Female	123 (48.0 %)	20 (16.2 %)	64 (52.03 %)	39 (31.7 %)	0.185
	Male	133 (51.9 %)	40 (30.07 %)	70 (52.63 %)	23 (17.2 %)	
Diastolic blood pressure	Normal	103 (40.2 %)	39 (37.8 %)	22 (21.35 %)	42 (40.7 %)	0.192
	Elevated	64 (25 %)	12 (18.7 %)	39 (60.9 %)	13 (20.3 %)	
	Hypertension	89 (34.7 %)	9 (10.1 %)	73 (82.02 %)	7 (7.8 %)	
Systolic blood pressure	Normal	87 (33.9 %)	10 (11.4 %)	25 (28.7 %)	52 (59.7 %)	0.001
	Elevated	33 (12.8 %)	11 (33.3 %)	15 (45.4 %)	7 (21.2 %)	
	Hypertension	136 (53.1 %)	39 (28.6 %)	94 (69.1 %)*	3 (2.2 %) ^{†‡}	

Data are shown as n (%). The chi-square test was used. * $p \leq 0.05$ when deficient vs insufficient, [†]deficient vs sufficient, and [‡]insufficient vs sufficient were compared. Deficient: 25(OH)D level < 20 ng/mL; insufficient: 25(OH)D level = 21 to 29 ng/mL; sufficient: 25(OH)D level $\geq$ 30 ng/mL (23).

Table II. Distribution of quantitative variables, according to the levels of 25(OH)D in schoolchildren with obesity

Variables	Total (n = 256)	25(OH)D levels			
		Deficient (n = 60)	Insufficient (n = 134)	Sufficient (n = 62)	p
Age	8.7 $\pm$ 2.7	7.8 $\pm$ 1.9	8.6 $\pm$ 1.7	9.2 $\pm$ 1.9	0.192
Weight (kg)	51.6 $\pm$ 15.7	53.7 $\pm$ 14.5	51.6 $\pm$ 15.7	50.0 $\pm$ 14.5	0.166
Height (cm)	139.8 $\pm$ 12.1	140.5 $\pm$ 10.1	139.2 $\pm$ 12.1	140.0 $\pm$ 14.0	0.669
BMI	25.4 $\pm$ 4.5	25.8 $\pm$ 3.3	25.2 $\pm$ 4.3	25.5 $\pm$ 3.7	0.312
SBP (mmHg)	115.7 $\pm$ 13.9	116.7 $\pm$ 16.3	114.8 $\pm$ 14.5	92.1 $\pm$ 13.0 ^{†‡}	< 0.001
DBP (mmHg)	70.6 $\pm$ 10.4	72.6 $\pm$ 9.0	70.9 $\pm$ 10.3	69.0 $\pm$ 7.6	0.659
25 (OH) D (ng/mL)	15.8 $\pm$ 8.8	13.34 $\pm$ 3.5	23.01 $\pm$ 4.5*	39.5 $\pm$ 10.8 ^{†‡}	< 0.001

Data are shown as mean $\pm$ standard deviation (ANOVA, Tukey's post-hoc). BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

* $p \leq 0.05$ when deficient vs insufficient; [†]deficient vs sufficient, and [‡]insufficient vs sufficient were compared. Deficient: 25(OH)D level < 20 ng/mL; insufficient: 25(OH)D level = 21 to 29 ng/mL; sufficient: 25(OH)D level $\geq$ 30 ng/mL (23).

showed a significant correlation between SBP and 25(OH)D levels in the school-age boys. When analyzing the variables in multiple regression, the significant predictor variables were 25 (OH) D levels and BMI. There was no correlation in girls or with DBP. Our results are consistent with previous studies that identified an association between 25(OH)D deficiency and hypertension. For example, in a representative sample of 6275 children and adolescents (1-21 years of age) from the National Health and Nutrition Examination Survey, Kumar et al. found an association between 25(OH)D insufficiency/deficiency and high systol-

ic blood pressure, with a 2.24-fold greater risk of developing high systolic blood pressure. Kao et al. found a 4-fold greater increase in the OR of having high BP for children in the lowest 25(OH)D quintile, compared with those in the highest quintile, and it remained significant after BMI adjustment (10). Recent research performed on 6091 Chinese children and adolescents identified a significant negative correlation between SBP and 25(OH)D levels. When analyzed by sex, it remained significant only in girls, contrary to what we found. Nutritional status was not analyzed (19). In the same study, those authors found a clearly

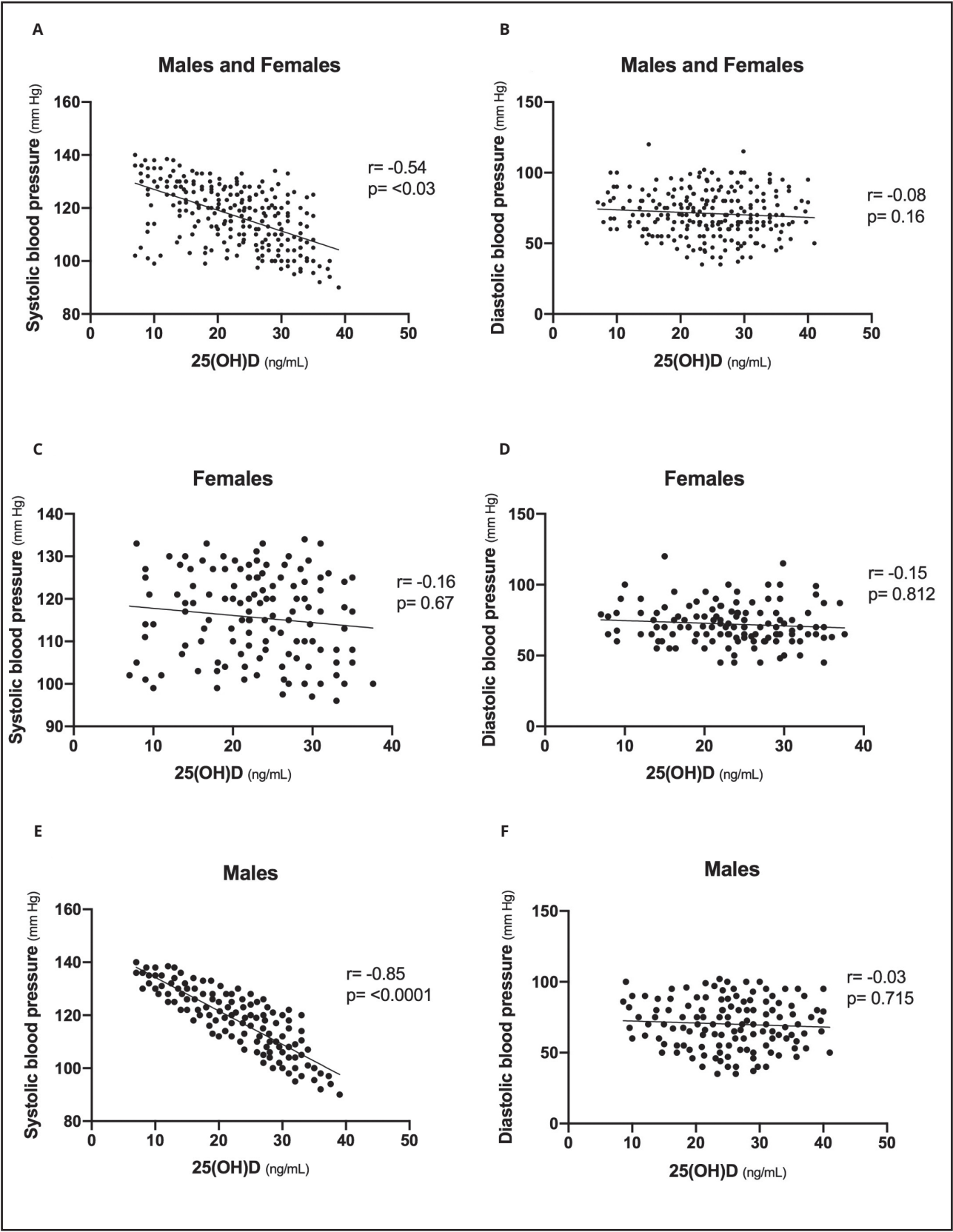


Figure 1.
Scatter plots of 25(OH)D.

Table III. Multiple regression of SBP

R² = 0.102		p ANOVA < 0.001	
Variable	B coefficient	p	
Age	1.542	0.081	
25 (OH) D	-0.303	0.037	
BMI	1.073	< 0.001	
Sex	1.212	0.5	

BMI: body mass index. **p* < 0.05.

higher prevalence of hypertension in girls with inadequacy and deficiency of 25(OH)D status than in girls with adequate status, which was not observed in boys. In comparison with our results, we found a higher prevalence of elevated blood pressure and hypertension in the groups with insufficiency and deficiency of 25(OH)D, and when solely analyzing by sex, there was a significant correlation in boys. More research must be carried out on the pediatric population, to determine whether sex affects 25(OH)D status, and how that status influences blood pressure.

The link between low serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular risk, in children and adolescents, has been described in observational studies, identifying an association with endothelial dysfunction, increased arterial stiffening, and an increase in intima-media thickness. A negative correlation between 25(OH)D levels and SBP and DBP values has also been found, as well as suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone (PTH), which diminishes sympathetic activity and stabilizes calcium transport in the vascular smooth muscle. An inverse association of 25(OH)D with systemic markers of oxidative stress has also been described (6,10,11,20,21).

Interventional studies supplying vitamin D have had inconsistent results, mainly because of the doses given, supplementation duration, and the cutoff points used for vitamin D deficiency. For example, a randomized clinical trial conducted by Dong et al. randomly assigned adolescents to the control group (400 IU/day of vitamin D3) or the experimental group (2000 IU/day of vitamin D3) for 16 weeks. They found that optimal vitamin D status was achieved after 16 weeks of 2000 IU/day of vitamin D3, favorably improving aortic stiffness in black youths (20).

Regarding nutritional status, we found that vitamin D insufficiency or deficiency was clearly a frequent issue in the obese population. Such findings have already been described in observational and interventional studies performed on adult and pediatric populations, in which an inverse association between adiposity (total and central) and vitamin D levels has been found. A study conducted on prepubertal Chilean children found that those with suboptimal serum 25(OH)D had a higher risk (2 or 3-fold) for obesity (22). Another study carried out on Spanish children reported higher body weight, BMI, waist measurement, and waist-to-height ratio in the group of children with vitamin

D insufficiency, compared with the group with adequate levels of vitamin D (23). The mechanisms related to vitamin D and obesity have been described as follows: vitamin D deficiency increases PTH levels, leading to an intracellular calcium flux in adipocytes, enhancing lipogenesis and promoting weight gain (21). However, obesity may also be the consequence of poor vitamin D status, since vitamin D is sequestered in a larger body pool of adipose tissue in obese individuals, leading to less bioavailable 25(OH)D in the circulation (24). Other associated factors are low sun exposure and sedentary activities in obese children (25).

Importantly, the prevalence of elevated systolic-diastolic blood pressure and hypertension in our study population was present in half of the children with obesity. A study performed on children and adolescents (2-18 years of age) attending a pediatric weight management clinic identified elevated blood pressure and stage I hypertension in 14 % and 25 % of the cases, respectively (26), whereas a study conducted on obese Spanish schoolchildren, 4-6 years of age, reported a prevalence of elevated blood pressure and hypertension of 12.3 % and 18.2 %, respectively (27). In their study, Yang et al. found that the status of overweight and obesity doubled the risk of high blood pressure (28). In another study performed on adolescents, those authors reported that obesity rates were highest among African American and Hispanic adolescents, and that the Hispanic youths had the highest rates of hypertension (12). A study conducted on Chinese children reported that boys presenting with adiposity had a greater risk of high blood pressure than girls (28). A recent study performed on Hungarian children (8624) identified a greater frequency of high BP in children with obesity, with an OR of 3.6 (29). Obesity is a well-known modifiable risk factor that has been associated with hypertension in children and adolescents, and factors such as race could also be important.

Among the limitations of our study is the fact that we did not measure other factors that could contribute to 25(OH)D levels, in relation to cardiometabolic disorders, such as sun exposure, pubertal stage, skin phototype, vitamin D intake, physical activity, and seasonal variations. However, Colima has a predominantly sub-humid warm climate (86%) with an average annual temperature of 25 °C (max 30°, min 18°), as described by the National Institute of Statistics and Geography (30), so we believe that the time the serum was taken did not affect the serum 25(OH)D levels.

CONCLUSION

To the best of our knowledge, this is the first Mexican study to evaluate the association between BP and serum 25(OH)D levels in school-age children with obesity, in which 25(OH)D levels had an inverse correlation with SBP. Therefore, clinical trials should be conducted to demonstrate whether vitamin D supplementation could be a therapeutic option in children that present with BP values ≥ 90 percentile and vitamin D insufficiency or deficiency.

REFERENCES

- De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med* 2019;17:1-13. DOI: 10.1186/s12967-019-1919-y
- Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: A worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med* 2019;17:1-20. DOI: 10.1186/s12916-019-1449-8
- Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Resultados nacionales. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. DOI: 10.21149/11013
- Flores ME, Rivera-Pasquel M, Valdez-Sánchez A, De la Cruz-Góngora V, Contreras-Manzano A, Shamah-Levy T, et al. Vitamin D status and its relation to insulin resistance in a Mexican pediatric population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:481-6. DOI: 10.1515/jpem-2019-0510
- Flores Ruelas Y, Del Toro Equihua M, Jiménez Solís NA, Baltazar Rodríguez LM, Delgado Enciso I, Sánchez Ramírez CA. Vitamin D status and its relation to insulin resistance in a Mexican pediatric population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:481-6. DOI: 10.1515/jpem-2019-0510
- Marquina C, Mousa A, Scragg R, Courten B De. Vitamin D and cardiometabolic disorders: a review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms. *Obes Rev* 2018;20:1-16.
- Savastio S, Pozzi E, Tagliaferri F, Degrandi R, Cinquatti R, Rabbone I, et al. Vitamin D and cardiovascular risk: Which implications in children? *Int J Mol Sci* 2020;21:2-16. DOI: 10.3390/ijms21103536
- Abboud M, Al Anouti F, Papandreou D, Rizk R, Mahboub N. Vitamin D status and blood pressure in children and adolescents: a systematic review of observational studies. *Syst Rev* 2021;10:1-30. DOI: 10.1186/s13643-021-01584-x
- Fiamenghi VI, Mello ED de. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)* 2020;15:1-7.
- Kao K, Abidi N, Ranasinha S, Brown J, Rodda C, McCallum Z, et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health* 2015;51:1207-13. DOI: 10.1111/jpc.12935
- Atabek ME, Eklioglu BS, Akyürek N, Alp H. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:661-6. DOI: 10.1515/jpem-2013-0379
- Cheung EL, Bell CS, Samuel JP, Poffenbarger T, McNiecer Redwine K, Samuels JA. Race and Obesity in Adolescent Hypertension. *Pediatrics* 2017;139:1-11. DOI: 10.1542/peds.2016-1433
- 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;85:660-7. DOI: 10.2471/BLT.07.043497
- Negida A. Sample Size Calculation Guide - Part 7: How to Calculate the Sample Size Based on a Correlation. *Adv J Emerg Med* 2020;4:1-34.
- Cheraghi N, Dai H, Raghuveer G. Vitamin D deficiency is associated with atherosclerosis-promoting risk factor clustering but not vascular damage in children. *Med Sci Monit* 2012;18:1-8. DOI: 10.12659/MSM.883593
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140:1-50. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
- Luis D, Pompozzi A, Deregibus MI. Hipertensión arterial en niños y adolescentes: ¿Cómo hacemos el diagnóstico? *Med Infant* 2019;26:177-88.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
- Xiao P, Dong H, Li H, Yan Y, Cheng H, Liu J, et al. Adequate 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with various cardiometabolic risk factors in Chinese children, especially obese children. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:1-11. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000846
- Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y, et al. A 16-Week Randomized Clinical Trial of 2000. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4584-91. DOI: 10.1210/jc.2010-0606
- Snijder MB, Dam RM Van, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119-23. DOI: 10.1210/jc.2005-0216
- Cediel G, Corvalán C, Aguirre C, Romaña DL De, Uauy R. Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal Chilean children. *Int J Obes* 2016;40:147-52. DOI: 10.1038/ijo.2015.148
- Rodríguez-Rodríguez E, Lombán B, López-Sobaler A, Ortega R. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:461-7. DOI: 10.1038/ejcn.2010.26
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity 1-3. *Am J Clin Nutr* 2018;77:690-3.
- Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on. *Intern Med J* 2009;39:256-8. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.01900.x
- MacDonald K, Godziuk K, Yap J, LaFrance R, Ansarian M, Haqq A, et al. Vitamin D Status, Cardiometabolic, Liver, and Mental Health Status in Obese Youth Attending a Pediatric Weight Management Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:462-6. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001598
- Martin-Espinoza N, Díez-Fernández A, Sánchez-López M, Rivero-Merino I, Lucas-De La Cruz L, Solera-Martínez M, et al. Prevalence of high blood pressure and association with obesity in Spanish schoolchildren aged 4-6 years old. *PLoS One* 2017;12:1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0170926
- Yang Y, Dong B, Wang S, Dong Y, Zou Z, Fu L, et al. Prevalence of high blood pressure subtypes and its associations with BMI in Chinese children: a national cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2017;17:2-9. DOI: 10.1186/s12889-017-4522-2
- Emese JA, Valéria HE, Miklós I, Attila C, Tibor K, Zoltán M, et al. Prevalence of hypertension in overweight and obese Hungarian children and adolescents. *Orv Hetil* 2020;161:151-60.
- National Institute of Statistics and Geography. Clima. Colima [Internet]. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <http://www.cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/col/territorio/clima.aspx?tema=me&e=06>. Accessed 14 dec 2017.



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Potential molecular mechanism of the Xiexin capsule in the intervention of dyslipidemia based on bioinformatics and molecular docking

Posible mecanismo molecular de la cápsula Xiexin en la intervención de la dislipidemia basada en la bioinformática y el acoplamiento molecular

Kunpeng Yao¹, Huzhi Cai², Yating Wang³, Shuo Cheng³, Qili Liu¹, Daoping Zhang¹, Qingyang Chen², Xinyu Chen^{1,2}

¹Hunan University of Chinese Medicine. Changsha, Hunan. People's Republic of China. ²The First Affiliated Hospital. Hunan University of Chinese Medicine. Changsha, Hunan. People's Republic of China. ³School of Chinese Medicine. Beijing University of Chinese Medicine. Beijing, People's Republic of China

Abstract

Objective: bioinformatic methods and molecular docking technology were used to predict the active components, targets, and related biological pathways of the Xiexin capsule in the intervention for dyslipidemia, exploring its mechanism.

Methods: the active components and targets of the Xiexin capsule were screened by the TCMSP (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform) database, Genecards (The Human Gene Database), OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), PharmGkb (Pharmacogenomics Knowledge Base database), TTD (Therapeutic Target Database), and Drugbank platforms were used to search the disease targets of dyslipidemia. The Cytoscape 3.8.0 software was used to construct the 'component-target' network diagram, and the STRING (functional protein association networks) platform was used to analyze protein-protein interaction (PPI). Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics (KEGG) enrichment analyses were performed by R language data packets to predict the mechanism of action. The AutoDockVina and PyMol software were used to dock the key active components in the Xiexin capsule and the core proteins in PPI.

Results: a total of 66 effective components were screened, involving 114 targets; 87 key active compounds were screened from the 'drug-component-target' diagram. The PPI network mainly involved core proteins such as PTGS2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2), PTGS1 (prostaglandin-endoperoxide synthase 1), and HSP90AA1 (heat shock protein 90 alpha family class A member 1). GO and KEGG enrichment analysis results of common targets mainly involved hormone-mediated signaling pathway, steroid hormone response, lipid transport and metabolism, regulation of cholesterol storage, cyclooxygenase pathway, and other biological pathways, as well as MM PPAR (peroxisome proliferators-activated receptor) signaling pathway, IL-17 (interleukin 17) signaling pathway, PI3K-Akt (*protein kinase b*) signaling pathway, FcεRI signaling pathway, and other related pathways. Molecular docking verification showed that quercetin had the best binding with the core target protein HSP90AA1, and HSP90AA1 was the target protein with the best binding activity for the key chemical components in Xiexin capsules.

Conclusion: the main chemical components in the Xiexin capsules may participate in the regulation of PPAR and other signaling pathways by regulating key genes such as ESR1 (estrogen receptor 1), MAPK14 (mitogen-activated protein kinase 14), and HSP90AA1, to exert the pharmacological effect of the intervention on dyslipidemia.

Keywords:

Xiexin capsule.
Dyslipidemia.
Bioinformatics. Molecular mechanism.

Received: 25/10/2021 • Accepted: 24/12/2021

Kunpeng Yao and Huzhi Cai are co-first authors. Qingyang Chen and Chen Xinyu are co-authors for communication.

Data availability: the data for this study can be provided by the corresponding author (chenxinyuchen@163.com).

Authors' contributions: K. Yao and H. Cai designed the study, analyzed the data, and wrote the manuscript. Y. Wang and S. Cheng analyzed the data. Q. Liu and D. Zhang revised the manuscript. Q. Chen and X. Chen gave guidance and financial support. All authors read and approved the final manuscript.

Funding statement: this work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81704061 81173213), R & D plan for key areas of Hunan Provincial Department of Science and Technology (2019SK2321), Hunan Science and Technology Talent Lifting Project (2020TJ-N01), Hunan Development and Reform Commission Innovation Guidance Project (Hunan Development and Reform Investment 2019-412), Special Project for the Construction of "Four Seasons Adjusting Yang" Key Laboratory of Mental Diseases in Hunan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, The "Double First-Class" Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province. Conflicts of interest: there are no conflicts of interest among these authors.

Yao K, Cai H, Wang Y, Cheng S, Liu Q, Zhang D, Chen Q, Chen X. Potential molecular mechanism of the Xiexin capsule in the intervention of dyslipidemia based on bioinformatics and molecular docking. Nutr Hosp 2022;39(3):569-579

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03918>

Correspondence:

Chen Xinyu & Qingyang Chen. Hunan University of Chinese Medicine. Yuelu District. Changsha, Hunan 410007. People's Republic of China
e-mail: chenxinyuchen@163.com; drs1024@sina.cn

Resumen

Objetivo: se utilizaron métodos bioinformáticos y técnicas de acoplamiento molecular para predecir los componentes efectivos, los objetivos y las vías biológicas relacionadas de la cápsula Xiexin en la intervención de la dislipidemia y explorar su mecanismo.

Métodos: los componentes activos y los objetivos de la cápsula Xiexin fueron seleccionados por la base de datos TCMSP. Se utilizaron las plataformas Genecards, OMIM, PharmGkb, TTD (Therapeutic Target Database) y Drugbank para buscar las dianas de la enfermedad en la dislipidemia. El diagrama reticular “componente-diana” fue construido por el software Cytoscape 3.7.0, y la interacción proteína-proteína (PPI) fue analizada por la plataforma STRING. Los análisis de enriquecimiento de Gene Ontology (GO) y Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics (KEGG) se realizaron mediante paquetes de datos en lenguaje R para predecir el mecanismo de acción. El software AutoDockVina y PyMol se utilizó para unir los componentes activos clave de la cápsula Xiexin y las proteínas clave de la PPI.

Resultados: se seleccionaron 65 componentes activos y 114 dianas. Veintitrés compuestos activos clave fueron seleccionados a partir de la tabla “componentes farmacéuticos-dianas”. Las redes PPI incluyen principalmente proteínas básicas como PTGS2, PTGS1 y HSP90AA1. Los resultados del análisis de enriquecimiento de GO y KEGG en los objetivos comunes se refieren principalmente a la vía de señalización mediada por esteroides, la respuesta hormonal esteroidea, el transporte y metabolismo lipídicos, la regulación del almacenamiento de colesterol, la vía de la ciclooxigenasa y otras vías biológicas, así como la vía de señalización de PPAR, la vía de señalización de IL-17, la vía de señalización de PI3K-Akt, la vía de señalización de FcεRI y otras vías relacionadas. La prueba de acoplamiento molecular mostró que la quercetina se une mejor a la proteína diana central HSP90AA1, que es la proteína diana con la mejor actividad de unión de los componentes químicos clave de la cápsula Xiexin.

Conclusión: los principales componentes químicos de la cápsula Xiexin pueden participar en la regulación de la PPAR y otras vías de señalización mediante la regulación de genes clave como ESR1, MAPK14 (mitogen-activated protein kinase 14), HSP90AA1, por lo que pueden desempeñar un papel farmacológico en la intervención de la dislipidemia.

Palabras clave:

Cápsula Xiexin.
Dislipidemia.
Bioinformática. Mecanismo molecular.

INTRODUCTION

Dyslipidemia refers to the abnormal quality and quantity of lipid substances in plasma, the increase of cholesterol and/or triglyceride in plasma, and the decrease of high-density lipoprotein (1). Lipid exists in the form of binding lipoprotein in plasma, circulating and metabolizing through the intestinal tract and liver through exogenous/endogenous metabolic pathways, respectively, which is closely related to energy supply and atherosclerosis (2). At present, it is believed that a variety of acute and chronic diseases are closely related to dyslipidemia, such as acute pancreatitis, coronary heart disease, cerebral infarction, and fundus changes of hyperlipidemia (3-6). There is no name for dyslipidemia in TCM, but pathological products such as phlegm turbidity and blood stasis are quite similar to dyslipidemia, especially blood turbidity. For a variety of diseases, such as chest obstruction, heartache, syncope, stroke, etc., there is a syndrome of phlegm turbidity accumulation/blood stasis stagnation, and its pathogenicity is obvious (7,8).

At present, the drugs used in clinical intervention of dyslipidemia mainly include HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) (reductase inhibitors, phenoxy aromatic acids, nicotinic acid, cholic acid chelating agents, intestinal cholesterol absorption inhibitors, n-3 fatty acid preparations, etc. (9-13). The most widely used class is statins, which can reduce serum cholesterol and low-density lipoprotein, and also reduce triglycerides to a certain extent. However, some patients still have an intolerance to the above six lipid-lowering drugs, drug resistance, or poor compliance, which affect the prognosis of patients (14-17).

A Chinese herbal compound has great potential in the intervention of dyslipidemia. It has the characteristics of extensive effect, low toxicity and side effects, and stable curative effect (18). Its advantages in improving prognosis cannot be ignored. Bioinformatics is the result of integrating medicine, computer science, statistics, and other multidisciplinary theories and research methods, which can better analyze and predict the molecular mechanism of traditional Chinese medicine compound intervention in

diseases, which is consistent with the multi-target, multi-channel, and multi-faceted treatment of traditional Chinese medicine (11,19,20). Therefore, bioinformatics can further effectively guide the connotation mining and new drug research and development of traditional Chinese medicine prescriptions to enrich the theory of traditional Chinese medicine and promote clinical development.

Based on this, this paper uses bioinformatic methods to study the potential molecular mechanism of the Xiexin capsule in the intervention of dyslipidemia from an overall perspective, taking the hospital preparation of the Xiexin capsule in the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine as the starting point and provides some reference for subsequent research (Fig. 1).

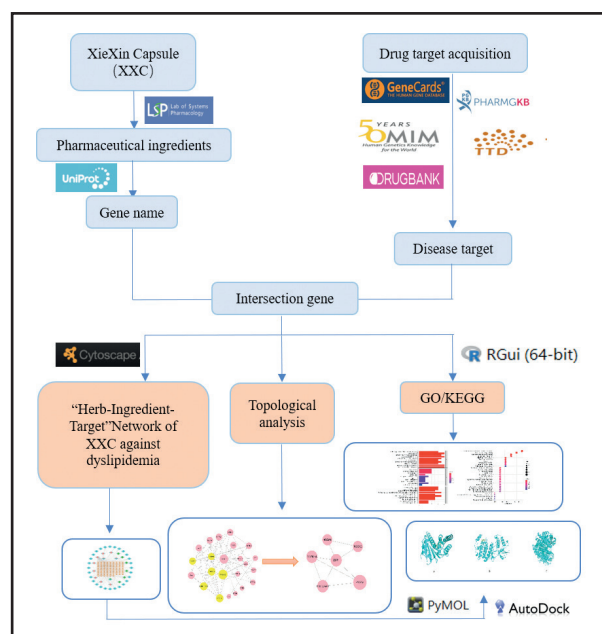


Figure 1.

low diagram of the study (XXC: xiexin capsules).

METHODS

SELECTION OF EFFECTIVE COMPONENTS AND PREDICTION OF TARGETS OF THE XIEXIN CAPSULE

The Xiexin capsule is a hospital preparation of the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine. It is composed of three herbs: *Rheum officinale* Baill, *Scutellaria baicalensis* Georgi, and *Coptis chinensis* Franch. The effective components and corresponding targets of the above three Chinese medicines were searched by the TCMSP database (<https://tcmspw.com/tcmsp.php>). Oral bioavailability (OB) and drug-likeness (DL) are two important indexes used to evaluate the gastrointestinal absorption of Chinese herbal medicines and the possibility of becoming potential drugs; OB refers to the speed and extent of the drug being absorbed into the human circulation, which describes the percentage of oral drug absorbed from the gastrointestinal tract and through the liver to the circulating blood. DL refers to the similarity between compounds and known drugs. Drug-like compounds are not drugs, but may become drugs. According to the official recommended screening criteria, $OB \geq 30\%$ and $DL \geq 0.18$ were used as screening conditions (21,22). Use the UniProt database (<https://www.uniprot.org/>) to obtain the official target gene name.

THERAPEUTIC TARGETS FOR DYSLIPIDEMIA

Using “hyperlipidemia”, “hypertriglyceridemia” and “hypercholesterolemia” as keywords, the Genecards (<https://www.genecards.org/>), OMIM (<https://omim.org/>), PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>), TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>), and DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) disease databases were searched to obtain the disease targets of dyslipidemia. DrugBank was first searched for indications and the corresponding disease targets of drugs were obtained according to the search results. The disease targets obtained in Genecards were filtered according to a relevance score ≥ 1 .

CONSTRUCTION OF COMPONENT-TARGET MAP

To understand the interaction between the predicted targets of the main active components of the Xiexin capsule and the targets of dyslipidemia, the predicted targets of the Xiexin capsule and the related targets of dyslipidemia were crossed using the Perl software to obtain the key genes of drug-disease and the intersection of drug targets and disease genes. The drug target-disease intersection was aggregated into a file and imported into Cytoscape 3.8.0 software to construct the component-target network diagram by using its Network Analyzer function.

PPI NETWORK CONSTRUCTION AND TOPOLOGY ANALYSIS

The obtained intersection target genes were imported into the String platform (<https://string-db.org/>), species was set as ‘*Homo sapiens*’, the combined score (the lowest interaction score) was set to 0.4, and the free nodes were removed to obtain the protein interaction network diagram. Thus we can get the core genes of the Xiexin capsule in the treatment of dyslipidemia. The Cytoscape 3.8.0 software was used to download CytoNCA, and further topology analyses were carried out according to network centrality.

GO AND KEGG ENRICHMENT ANALYSIS

DOSE, cluster profiler, enrichment plot, path view, and other related packages of R language were used to perform gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto gene and genome encyclopedia (KEGG) pathway enrichment analysis on the overlapping genes. GO function enrichment analysis described the possible forms of molecular functions of gene products, involved biological processes, and the cellular environment. KEGG pathway enrichment analysis refers to the most significant biological process obtained by classifying known genome annotation information. It can predict the potential mechanism of the Xiexin capsule active ingredients in the intervention of dyslipidemia. The first 10 items of significantly enriched BP (biological process), CC (cell component), and MF (molecular function) were selected to draw the histogram. The first 30 pathways with significant enrichment were selected to draw the bubble diagram.

MOLECULAR DOCKING

Select the top 3 active compounds in drug-component-target as small molecule ligands: quercetin, wogonin, baicalein. Molecular docking was performed with the first three target proteins of the six key targets obtained after PPI network topology analysis, namely ESR1 (estrogen receptor 1), MAPK14, and HSP90AA1. The SDF file of the 2D structure of the active ingredient was downloaded from the PubChem CID database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), and the 2D structure of the core gene-related proteins was downloaded from the PDB database (<http://www1.rcsb.org/>). The ligands and non-protein molecules (such as water molecules) in the target proteins were removed by PyMOL software and then saved as the PDB format file. AutoDock Tools 1.5.6 software was used to hydrogenate the crystal structure and calculate the charge of the protein. All ligand and receptor files were stored in PDB format. The Autodock Vina software was used for molecular docking, and the lowest binding energy was calculated. The PyMol software was used to generate a molecular docking model diagram.

RESULTS

SELECTION OF EFFECTIVE COMPONENTS AND PREDICTION OF TARGETS OF THE XIEXIN CAPSULE

In the TCMSP database, 66 compounds were screened under the conditions of OB $\geq$ 30 % and DL $\geq$ 0.18, including 16 *Rheum officinale* Baill, 36 *Scutellaria baicalensis* Georgi, and 14 *Coptis chinensis* Franch. Uniprot database was used to standardize the corresponding targets of effective components, and 'Reviewed' and 'Human' were selected to download the standard target name. By matching and deleting duplicate values, 114 targets were finally obtained.

THERAPEUTIC TARGETS FOR DYSLIPIDEMIA

Genecards, OMIM, PharmGkb, TTD, and Drugbank disease databases were, and the number of dyslipidemia targets was, 897, 13, 580, 16, and 68 after screening and removing the repeated values. The intersection of drug targets and disease targets was 87 (Fig. 2).

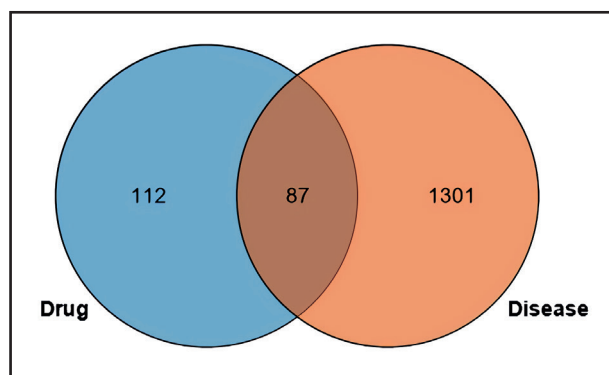


Figure 2.

Crossplot of action targets and dyslipidemia targets of the Xiexin capsule. The orange circle is the disease target, the blue circle is the drug target, and the intersection part is the common target of drugs and diseases.

CONSTRUCTION OF COMPONENT-TARGET MAP

The intersection of predicted targets of the Xiexin capsule and related targets of dyslipidemia was imported into the Cytoscape 3.8.0 software, and its Network Analyzer function was used to construct a component-target network diagram. We adjusted area size, color depth, and sorting of nodes (target genes) in the network to some degree. The combined score is represented by the size of the line, and the drug-component-disease target diagram was finally obtained (Fig. 3). A total of 132 nodes, 384 edges was obtained. It can

be seen from the figure that the active ingredients of MOL000098 contain the most relevant target genes (67), and the active ingredients MOL000173, MOL002714, MOL000449, and MOL001689 are related to 17, 15, 13, and 12 targets, respectively. Among them, PTGS2 is the largest number of effective components corresponding to target genes(40), followed by PTGS1 (36), HSP90AA1 (35), NCOA2 (nuclear receptor coactivator 2) (28), and NOS2 (23).

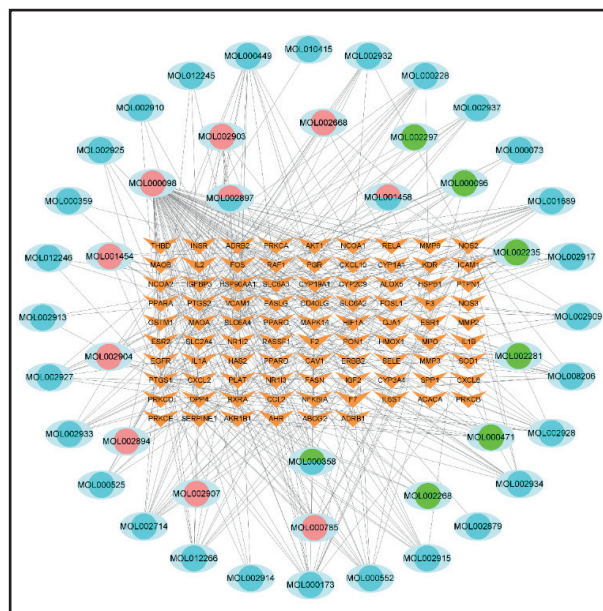


Figure 3.

Drug-Component-Target diagram of the Xiexin capsule. The brown part represents the target, and the concentric circles represent the effective components of the drug. Blue is *Scutellaria baicalensis* Georgi, green is *Rheum officinale* Baill, and apricot is *Coptis chinensis* Franch.

PPI NETWORK CONSTRUCTION AND TOPOLOGY ANALYSIS

The selected Xiexin capsule and 87 common targets of dyslipidemia were submitted to the STRING platform. The species first located '*Homo sapiens*', the combined score (the lowest interactive score) was set to 0.4, and the free nodes were removed to obtain the PPI network of the Xiexin capsule. The reader may visualize the files generated by the STRING database through Cytoscape 3.8.0 (Fig. 4). The network involves 23 nodes and 63 edges, in which the nodes represent the target gene and the edges represent the interaction between the target genes. CytoNCA of Cytoscape 3.8.0 was used for topological analysis, and relevant indicators were selected: betweenness centrality (BC), closeness centrality (CC), degree centrality (DC), eigenvector centrality (EC), local average connectivity (LAC), and network centrality (NC). Gene-related indicators were screened, and genes greater than the median of all indicators (BC > 8.63, CC > 0.5, DC > 6, EC > 0.21, LAC > 2.3, NC > 3.6) were selected for subsequent analysis. After one screening,

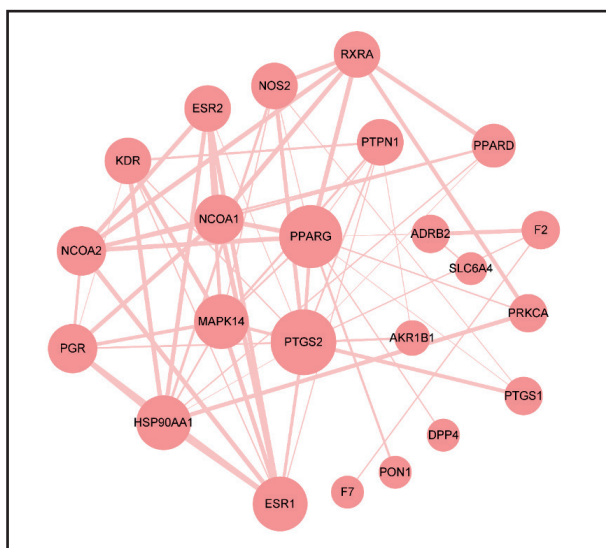


Figure 4.

PPI network diagram of Xiexin capsule intervention dyslipidemia targets.

six core genes were finally obtained and sorted according to DC. The core genes were ESR1, MAPK14, HSP90AA1, PTGS2, NCOA2, and NCOA1 (nuclear receptor coactivator 1) (Fig. 5).

GO AND KEGG ENRICHMENT ANALYSIS

DOSE, cluster profiler, enrichment plot, path view, ggplot2, and other related programs of R language were used to conduct gene enrichment analysis on 87 potential targets of Xiexin capsules, and 969 GO enrichment entries were obtained, including 867 bi-

ological processes (BP), 4 cellular components (CC), and 98 molecular functions (MF). The top 10 GO entries of BP, CC, and MF were selected to draw the histogram, and the top 30 entries of KEGG were selected to draw the bubble diagram (Fig. 6 and Fig. 7). Bioprocess enrichment showed that hormone-mediated signaling pathways, steroid hormone response, lipid transport and metabolism, cholesterol storage regulation, cyclooxygenase pathway, and other biological processes played an important role in the intervention with the Xiexin capsule in dyslipidemia. KEGG enrichment analysis showed that the main pathways related to dyslipidemia were the PPAR signaling pathway, IL-17 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and FcεRI signaling pathway (Fig. 8 and Fig. 9).

MOLECULAR DOCKING

The first three main active compounds in the “Drug-Component-Target” network with the closest interaction with the target were selected as small molecule ligands: MOL000098 (quercetin), MOL000173 (wogonin), and MOL002714 (baicalein). Molecular docking was performed with the first three core target proteins obtained after PPI network topology analysis, namely ESR1, MAPK14, and HSP90AA1. Molecular docking was performed using the Autodock Vina software and the minimum binding energies of each protein to small molecular ligands were calculated (Table I). The smaller the binding energy, the greater the affinity between the receptor and the ligand, and the more stable the spatial conformation. We used the PyMol software for visualization (Fig. 10). The results showed that the binding energy of each compound to protein was less than -4.0 kcal·mol⁻¹, indicating that each compound could bind to protein closely. Baicalein had the highest affinity with ESR1, wogonin had the highest affinity with MAPK14, quercetin had the highest affinity with HSP90AA1.

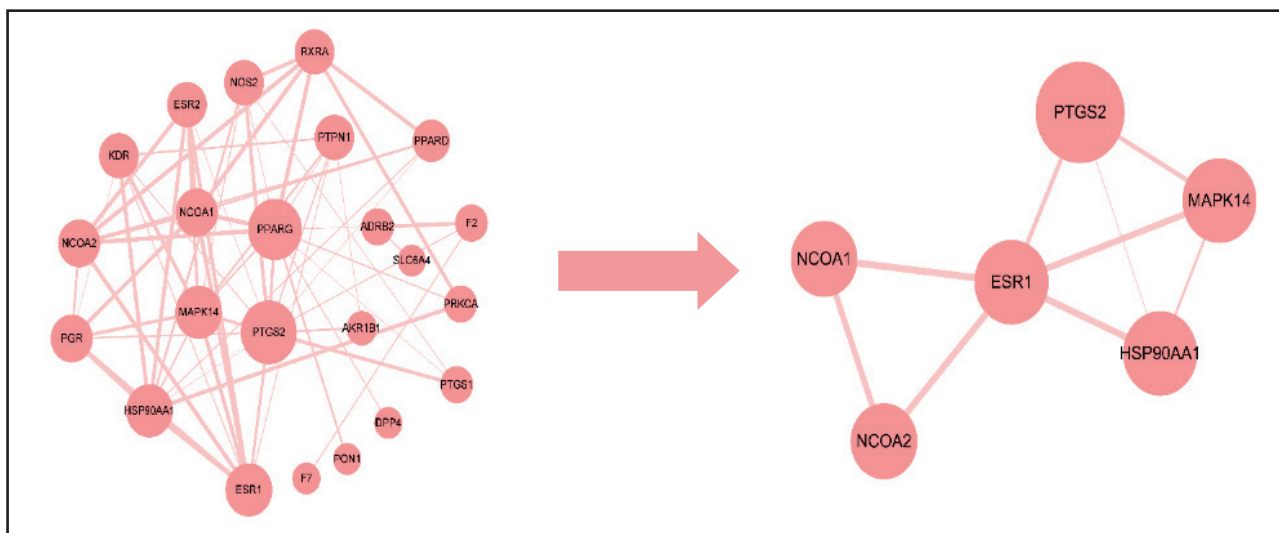


Figure 5.

Topological analysis of intersection genes.

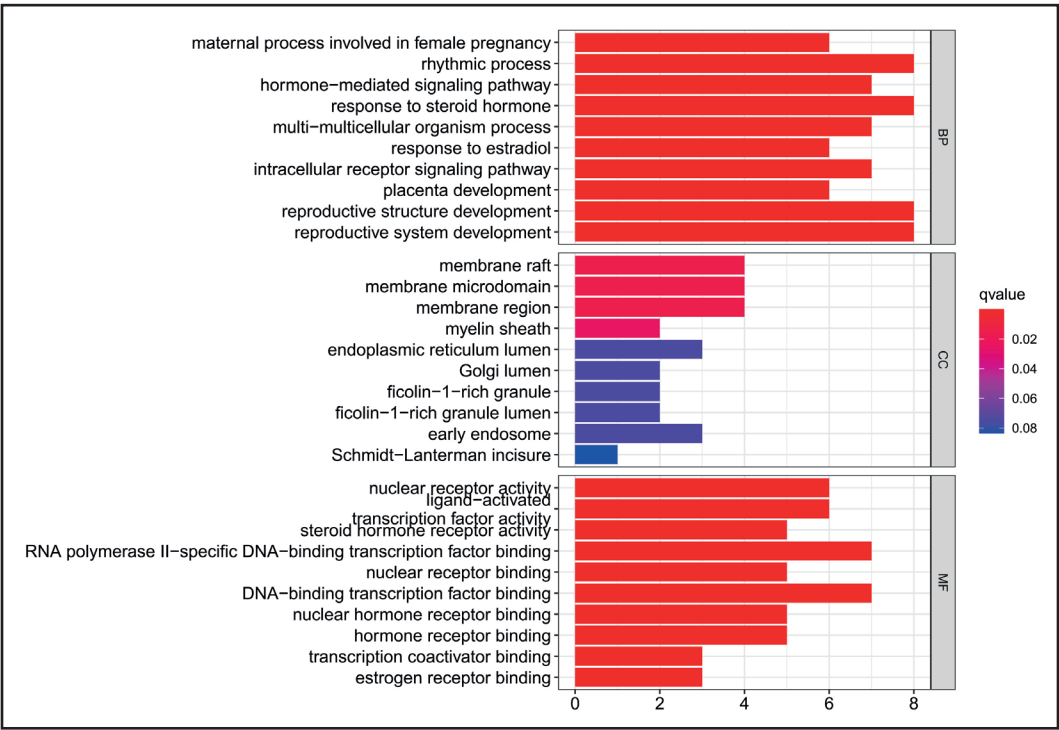


Figure 6.
GO enrichment analysis of Xiexin capsule on dyslipidemia.

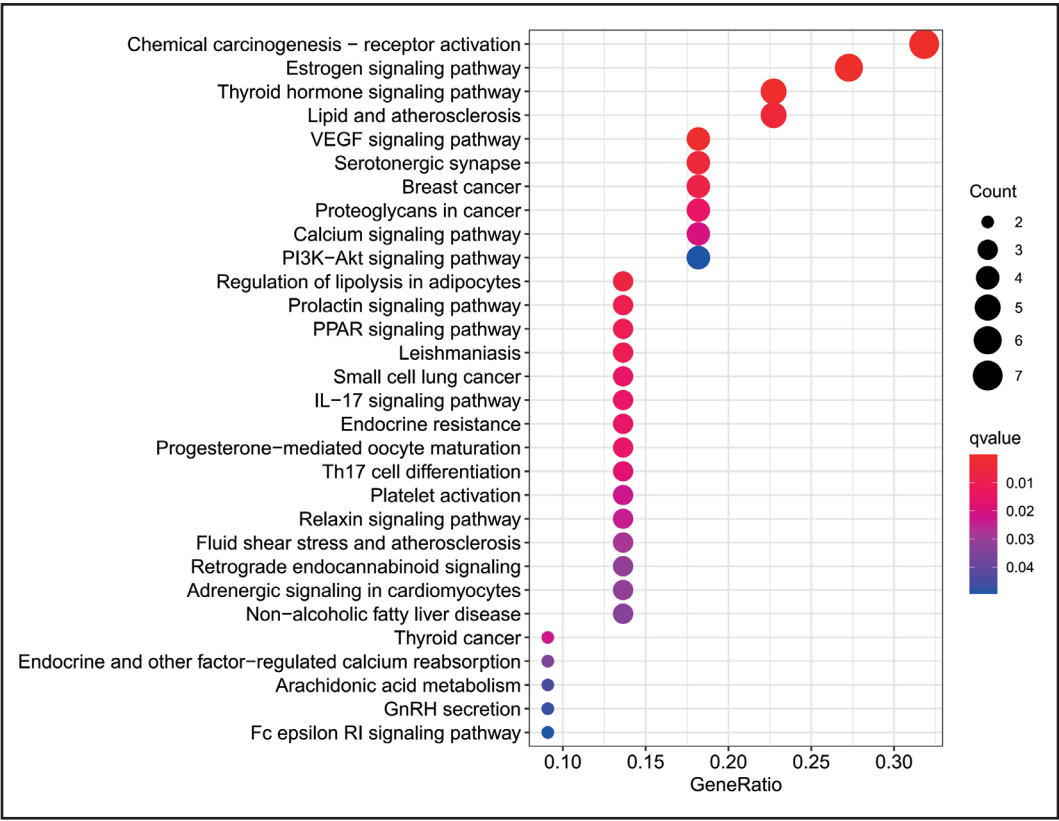


Figure 7.
KEGG enrichment analysis of Xiexin capsule on dyslipidemia.



Table I. Binding energy of main active ingredients with the target protein

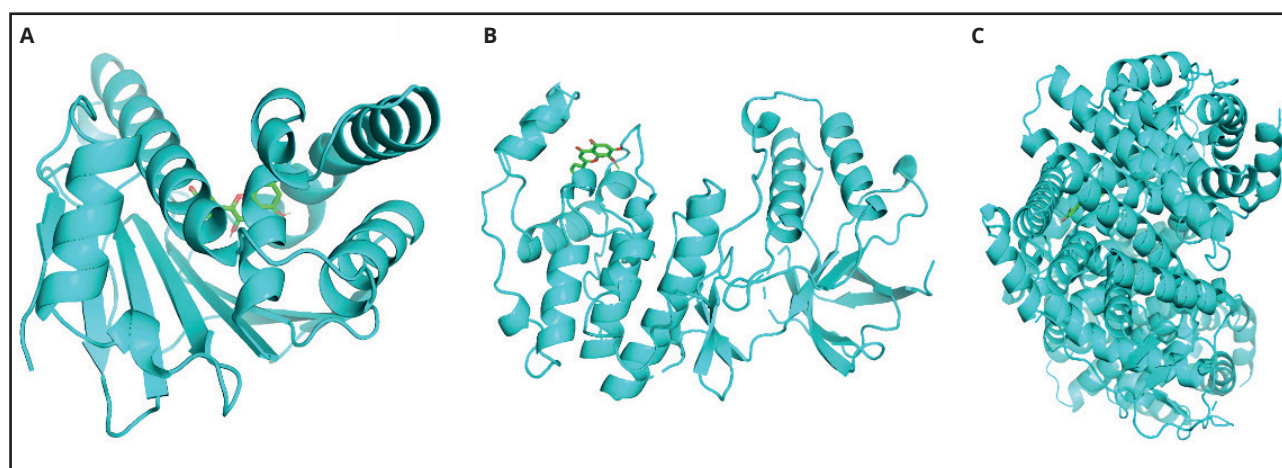
Active ingredient	CAS ID	Lowest binding energy (kcal·mol ⁻¹)		
		ESR1	MAPK14	HSP90AA1
Quercetin	117-39-5	-8.3	-7.9	-9.2
Wogonin	632-85-910-29-7	-6.0	-8.1	-8.7
Baicalein	491-67-8	-8.5	-4.7	-1.8

DISCUSSION

MODERN SCIENTIFIC CONNOTATION OF COMPATIBILITY OF THE XIEXIN CAPSULE

The Xiexin capsule is a hospital preparation developed by Professor Chen Xinyu in the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, which has been used safely for more than 10 years. The main components are *Rheum officinale* Baill, *Coptis chinensis* Franch, and *Scutellaria baicalensis* Georgi. The traditional Chinese medicine compound was born in Zhongjing Xiexin Decoction (Synopsis of Golden Chamber) cloud: lack of heart qi, vomiting, bleeding, Xiexin Decoction. Professor Chen Xinyu believes that dyslipidemia is closely related to the evil of blood turbidity. Blood turbidity can be caused by an imbalance of cooling and heat in the blood, or by cold coagulation, or heat accumulation. Blood turbidity is deposited in the wall of the pulse, blocking the wall of the pulse, and qi and blood stasis. It can lead to phlegm turbidity, blood stasis, daily heat, or cold

knots, circulation, and malignant causality. Therefore, Professor Chen Xinyu from the “fire evil” point of view, “Qingfa” argument, uses Xiexin capsule to reduce fire evil and clear blood turbidity. This study found that the main key active ingredients in the Xiexin capsule were quercetin, wogonin, baicalein, stigmasterol, acacetin, etc. Through the synergistic effect of the traditional Chinese medicine compound, it may activate the PPAR signaling pathway, the IL-17 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, FcεRI signaling pathway, and then regulate downstream related targets to intervene in dyslipidemia, which is in line with the principle of syndrome differentiation and treatment of traditional Chinese medicine. Huanglian is the monarch in the prescription, purging the heart and solid fire, treating the root of the disease, eliminating evil fire is turbid and clear. Modern pharmacology shows that berberine in *Coptis chinensis* Franch can reduce the levels of serum total cholesterol, triglyceride, and low-density lipoprotein in animal models. The mechanism is to activate the PPAR signaling pathway and regulate the mRNA and protein expression of low-density lipoprotein receptor (LDLR) and cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1 [cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1]) (23-25). *Scutellaria*, *Rheum officinale* Baill as the subject medicine, *scutellaria*’ bitter to dry wet, cold to win the heat, with *Coptis* heart and purging heart fire. Badawy found that the levels of oxidative stress, apoptosis, and inflammatory response in cisplatin-induced nephrotoxicity rats were decreased by using wogonin, and the inflammatory response in the process of renal damage was well inhibited (26). By activating the PPAR signaling pathway and IL-17 signaling pathway, the downstream PPAR-γ was up-regulated, while the activities of IL-1β, TNF-α (tumour necrosis factor α), NF-κB (nuclear factor kappa B), and caspase-3 were inhibited to varying degrees (27). Li further confirmed that wogonin can increase the expression of PPAR-γ, inhibit the expression of TNF-α and IL-6, and also has a significant anti-inflammatory effect in alcoholic liver disease animal models.

**Figure 10.**

Molecular docking pattern of the main compounds of the Xiexin capsule with key targets. Figure A is the binding pattern of HSP90AA1 with quercetin, figure B is the binding pattern of MAPK14 with wogonin, figure C is the binding pattern of HSP90AA1 with baicalein.

Rheum officinale Baill bitter cold, good at heat down, auxiliary Huanglian to dissipate the heat of the heart and diaphragm, and blood stasis, disease care, clear blood turbidity to eliminate chronic illness (28). Through the analysis of *Rheum officinale* Baill extract, it is found that the stilbene compound deoxy radish sulfur contained in *Rheum officinale* Baill extract can significantly reduce the expression of inflammatory/apoptosis-related proteins such as NF- κ B, PTGS2, and iNOS, and its role involves a series of signaling pathways such as PI3K-Akt/MAPK/IL-17 (29). An animal study showed that the Xiexin Decoction increased the mRNA levels and activities of key enzymes for short-chain fatty acid synthesis such as acetate kinase (ACK) and methylmalonyl CoA decarboxylase (MMD), thereby increasing the production of short-chain fatty acids by intestinal microflora, further improving insulin sensitivity and reducing fat accumulation (30).

REGULATORY NETWORK OF THE XIEXIN CAPSULE ON DYSLIPIDEMIA

Based on the previous studies of the research group, the Xiexin capsule has a significant effect on the intervention of dyslipidemia. However, its potential molecular mechanism is not clear. The results showed that the active components of Xiexin capsule may regulate ESR1, MAPK14, HSP90AA1, PTGS2, NCOA2, NCOA1, and other targets by activating/inhibiting the PPAR signaling pathway, IL-17 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and Fc ϵ RI signaling pathway, and then play an intervention role in dyslipidemia. Based on the above studies, it is speculated that the Xiexin capsule may intervene in dyslipidemia through two aspects. First, it directly regulates the related pathways of lipid metabolism disorders, such as the PPAR signaling pathway, and mediates downstream ApoA, CETP, PLTP, MTP, and other proteins, as well as LDLR, LRP/LCAT, and other receptors and enzymes, thereby directly regulating the generation and metabolism of lipids. On the other hand, it may activate/inhibit oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis-related pathways such as IL-17 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and Fc ϵ RI signaling pathway by participating in the oxidative and inflammatory reactions of cells in the body, and further, affect the downstream Bcl-2/Caspase9/p53/NF- κ B/PTGS2/iNOS/ERK and other related proteins. After the formation of lipid accumulation, it can reduce the level of inflammatory infiltration in the blood vessel, delay the formation and development of atherosclerotic plaques, and reduce cell apoptosis, and ultimately prevent and treat atherosclerosis. Through literature review, it is found that peroxisome proliferators-activate receptors (PPAR) are nuclear hormone receptors activated by fatty acids and their derivatives. The essence of PPAR is a ligand-dependent transcriptional regulator that regulates intracellular lipid metabolism, including three subtypes: PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ (31,32). PPAR α mainly regulates lipid metabolism in the liver and skeletal muscle, then affecting clearing circulation or intracellular lipids. PPAR β/δ regulates lipid oxidation, and PPAR γ is involved in adipocyte differentiation and sugar uptake (33,34). In the early studies, by

comparing the gene array analysis of high-fat diet and normal diet animals, it was found that the serum cholesterol of animal models with a long-term high-fat diet increased, and the PPAR signaling pathway was activated. The downstream gene expressions of LPL (lipoprotein lipase), PPAR α , PPAR γ , CD36, AQP7 (aquaporin 7), CPT1b (carnitine palmitoyltransferase 1B), and FABP2 (fatty acid binding protein 2) were significantly up-regulated (35,36). The expression of PPAR α , CYP7A1, APOB, APOE, and HMGCS1 mRNA was increased in the animal model by drug intervention, which indicated that the PPAR signaling pathway was activated in the process of lipid metabolism, and the downstream genes of PPAR α , CYP7A1, APOB, APOE, and HMGCS1 were regulated, which promoted the conversion of cholesterol to bile acid, and reduced the level of cholesterol in the serum by increasing the excretion of bile acid (37). In the process of clinical diagnosis and treatment, the control of blood lipids is not the ultimate goal, and the prevention and treatment of long-term complications such as atherosclerosis, non-alcoholic liver disease, cerebrovascular disease, and kidney disease are more valuable (38). IL-17, PI3K-Ak, Fc ϵ RI, and other signaling pathways are involved in the occurrence and development of several complications of dyslipidemia in terms of inflammatory response and apoptosis. Recent studies have shown that the above pathways may improve lipid clearance and metabolism by reducing the inflammatory response and adjusting intestinal flora (39-42). A drug study on atorvastatin found that the levels of blood lipid-related proteins, including TC (total cholesterol) (t9, LDL (low density lipoprotein), HDL (high-density lipoprotein), and TG, were improved to varying degrees by using lipid-lowering drugs to intervene in patients with hyperlipidemia. Accordingly, the downstream genes of the IL-17 pathway, such as CRP (C-reactive protein), MCP-1 (macrophage chemoattractant protein 1), IL-1 β , IL-6, and TNF- α , are reduced, suggesting that the regulation of dyslipidemia may require the mediation of anti-inflammatory pathways (43).

CONCLUSION

Based on the results of this study and the review of the relevant literature, it is speculated that Xiexin plays a role against dyslipidemia through two mechanisms. On the one hand, the PPAR signaling pathway is activated to regulate downstream targets such as ApoA, CETP, PLTP, MTP, CYP7A1, and peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase (ACOX), thus directly participating in the process of lipid-binding/transport/metabolism. On the other hand, by activating/inhibiting the IL-17 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and Fc ϵ RI signaling pathway, the downstream targets of ESR1, MAPK14, HSP90AA1, PTGS2, NCOA2, NCOA1, CRP, MCP-1, IL-1 β , IL-6, and TNF- α are regulated, and then intervene to improve inflammatory response, reduce apoptosis and regulate the intestinal flora, thereby indirectly interfering with dyslipidemia and preventing long-term target organ complications (Fig. 11).

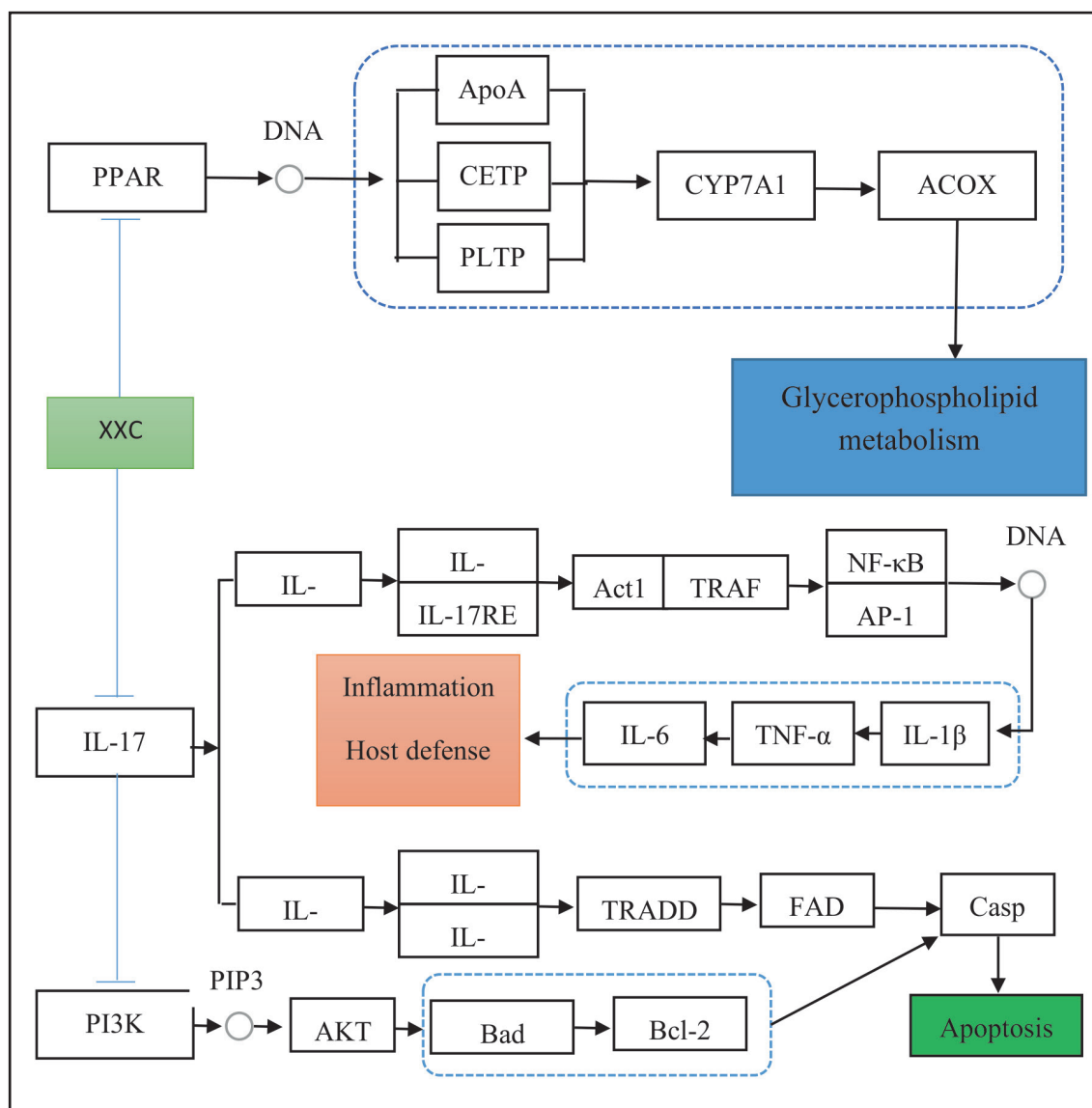


Figure 11.

Potential mechanism prediction of the Xiexin capsule on dyslipidemia (ACOX: peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase; XXC: xiexin capsules).

REFERENCES

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest* 2003;33(12):1051-69. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2003.01263.x
- Okazaki H, Gotoda T, Ogura M, Ishibashi S, Inagaki K, Daida H, et al. Current Diagnosis and Management of Primary Chylomicronemia. *J Atheroscler Thromb* 2021;28(9):883-904. DOI: 10.5551/jat.RV17054
- Miao J, Zang X, Cui X, Zhang J. Autophagy, Hyperlipidemia, and Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:237-264. DOI: 10.1007/978-981-15-4272-5_18
- Kraft P, Schuhmann MK, Garz C, Jandke S, Urlaub D, Menci S, et al. Hypercholesterolemia induced cerebral small vessel disease. *PLoS One* 2017;12(8):e0182822. DOI: 10.1371/journal.pone.0182822
- Choudhuri S, Roy PK, Mitra B, Sen S, Sarkar R, Das M, et al. Hyperlipidemia-Mediated Increased Advanced Lipoxidation End Products Formation, an Important Factor Associated with Decreased Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activity in Mild Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Can J Diabetes* 2017;41(1):82-9. DOI: 10.1016/j.cjcd.2016.07.007
- Ma YL, Yao H, Yang WJ, Ren XX, Teng L, Yang MC. Correlation between Traditional Chinese Medicine Constitution and Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017:1896746. DOI: 10.1155/2017/1896746
- Hao P, Jiang F, Cheng J, Ma L, Zhang Y, Zhao Y. Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Disease: Evidence and Potential Mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(24):2952-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.041
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Zhang Q, Dong J, Yu Z. Pleiotropic use of Statins as non-lipid-lowering drugs. *Int J Biol Sci* 2020;16(14):2704-11. DOI: 10.7150/ijbs.42965

11. Zhang W, Huai Y, Miao Z, Qian A, Wang Y. Systems Pharmacology for Investigation of the Mechanisms of Action of Traditional Chinese Medicine in Drug Discovery. *Front Pharmacol* 2019;10:743. DOI: 10.3389/fphar.2019.00743
12. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(3):330-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.061
13. Michos ED, Sibley CT, Baer JT, Blaha MJ, Blumenthal RS. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(23):2058-64. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.045
14. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18(3):157-73. DOI: 10.1007/s40256-017-0259-7
15. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370(9601):1781-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60716-8
16. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res* 2019;124(2):328-50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782
17. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(20):2395-410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
18. Sham TT, Chan CO, Wang YH, Yang JM, Mok DK, Chan SW. A review on the traditional Chinese medicinal herbs and formulae with hypolipidemic effect. *Biomed Res Int* 2014;2014:925302. DOI: 10.1155/2014/925302
19. Hendrickx JO, van Gastel J, Leysen H, Martin B, Maudsley S. High-dimensionality Data Analysis of Pharmacological Systems Associated with Complex Diseases. *Pharmacol Rev* 2020;72(1):191-217. DOI: 10.1124/pr.119.017921
20. Yang M, Chen JL, Xu LW, Ji G. Navigating traditional chinese medicine network pharmacology and computational tools. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:731969. DOI: 10.1155/2013/731969
21. Xu X, Zhang W, Huang C, Li Y, Yu H, Wang Y, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability. *Int J Mol Sci* 2012;13(6):6964-82. DOI: 10.3390/ijms13066964
22. Tao W, Xu X, Wang X, Li B, Wang Y, Li Y, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal *Radix Curcumae* formula for application to cardiovascular disease. *J Ethnopharmacol* 2013;145(1):1-10. DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.051
23. Ma H, Hu Y, Zou Z, Feng M, Ye X, Li X. Antihyperglycemia and Antihyperlipidemia Effect of Protoberberine Alkaloids From *Rhizoma Coptidis* in HepG2 Cell and Diabetic KK-Ay Mice. *Drug Dev Res* 2016;77(4):163-70. DOI: 10.1002/ddr.21302
24. Ning N, He K, Wang Y, Zou Z, Wu H, Li X, et al. Hypolipidemic Effect and Mechanism of Palmatine from *Coptis chinensis* in Hamsters Fed High-Fat diet. *Phytother Res* 2015;29(5):668-73. DOI: 10.1002/ptr.5295
25. Kim CY, Chung KS, Cheon SY, Lee K, Ham I, Choi HY, et al. Hypolipidemic effects of HVC1 in a high cholesterol diet-induced rat model of hyperlipidemia. *Mol Med Rep* 2016;14(4):3152-8. DOI: 10.3892/mmr.2016.5615
26. Badawy AM, El-Naga RN, Gad AM, Tadros MG, Fawzy HM. Wogonin pre-treatment attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: Impact on PPAR- γ , inflammation, apoptosis and Wnt/ β -catenin pathway. *Chem Biol Interact* 2019;308:137-46. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.05.029
27. Gelinas DS, McLaurin J. PPAR- α expression inversely correlates with inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α in aging rats. *Neurochem Res* 2005;30(11):1369-75. DOI: 10.1007/s11064-005-8341-y
28. Li HD, Chen X, Yang Y, Huang HM, Zhang L, Zhang X, et al. Wogonin attenuates inflammation by activating PPAR- γ in alcoholic liver disease. *Int Immunopharmacol* 2017;50:95-106. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.06.013
29. Choi RJ, Chun J, Khan S, Kim YS. Desoxyrhapontigenin, a potent anti-inflammatory phytochemical, inhibits LPS-induced inflammatory responses via suppressing NF- κ B and MAPK pathways in RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2014;18(1):182-90. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.11.022
30. Xiao S, Zhang Z, Chen M, Zou J, Jiang S, Qian D, et al. Xiexin Tang ameliorates dyslipidemia in high-fat diet-induced obese rats via elevating gut microbiota-derived short chain fatty acids production and adjusting energy metabolism. *J Ethnopharmacol* 2019;241:112032. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112032
31. Grommes C, Landreth GE, Heneka MT. Antineoplastic effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *Lancet Oncol* 2004;5(7):419-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01509-8
32. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Kameda K, et al. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 2001;276(44):41245-54. DOI: 10.1074/jbc.M103241200
33. Goto T. A review of the studies on food-derived factors which regulate energy metabolism via the modulation of lipid-sensing nuclear receptors. *Biosci Biotechnol Biochem* 2019;83(4):579-88. DOI: 10.1080/09168451.2018.1559025
34. Palomer X, Barroso E, Zarei M, Botteri G, Vázquez-Carrera M. PPAR β / δ and lipid metabolism in the heart. *Biochim Biophys Acta* 2016;1861(10):1569-78. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.01.019
35. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Yu M, Xu J, Wang Z. Maternal high-fat diet modulates hepatic glucose, lipid homeostasis and gene expression in the PPAR pathway in the early life of offspring. *Int J Mol Sci* 2014;15(9):14967-83. DOI: 10.3390/ijms150914967
36. Zhou MC, Yu P, Sun Q, Li YX. Expression profiling analysis: Uncoupling protein 2 deficiency improves hepatic glucose, lipid profiles and insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice by modulating expression of genes in peroxisome proliferator-activated receptor signaling pathway. *J Diabetes Investig* 2016;7(2):179-89. DOI: 10.1111/jdi.12402
37. Pan L, Tian Y, Sun H, Wang Y, Liu G. TMT-based proteomics analysis reveals the efficacy of jiangzhuo formula in improving the lipid profiles of dyslipidemia rats. *J Ethnopharmacol* 2021;264:113390. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113390
38. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32(5):545-52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq472
39. Pérez MM, Martins LMS, Dias MS, Pereira CA, Leite JA, Gonçalves ECS, et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor axis elicits intestinal neutrophil migration, restrains gut dysbiosis and lipopolysaccharide translocation in high-fat diet-induced metabolic syndrome model. *Immunology* 2019;156(4):339-55. DOI: 10.1111/imm.13028
40. Matey-Hernandez ML, Williams FMK, Potter T, Valdes AM, Spector TD, Menni C. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiol Genomics* 2018;50(2):117-26. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00053.2017
41. Wang X, Ilarraza R, Tancowny BP, Alam SB, Kulka M. Disrupted Lipid Raft Shuttling of Fc ϵ psilonRI by n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Is Associated With Ligand of G Protein-Coupled Receptor 120 (GPR120) in Human Mast Cell Line LAD2. *Front Nutr* 2020;7:597809. DOI: 10.3389/fnut.2020.597809
42. Manti S, Leonardi S, Panasiti I, Arrigo T, Salpietro C, Cuppari C. Serum IL-10, IL-17 and IL-23 levels as "biomoral bridges" between dyslipidemia and atopy. *Cytokine* 2017;99:43-9. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.07.002
43. Zhao L, Zhao Q, Zhou Y, Zhao Y, Wan Q. Atorvastatin May Correct Dyslipidemia in Adult Patients at Risk for Alzheimer's Disease Through an Anti-Inflammatory Pathway. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 2016;15(1):80-5. DOI: 10.2174/1871527315999160111160143



Trabajo Original

Valoración nutricional

Desarrollo de ecuaciones antropométricas para predecir el porcentaje de grasa corporal total en niños y adolescentes chilenos

Development of anthropometric equations for predicting total body fat percentage in Chilean children and adolescents

Camilo Urrea-Albornoz¹, Marco Cossio-Bolaños¹, Luis Urzua-Alul², Anderson Márques de Moraes³, Evandro Lazari⁴, Wilbert Cossio Bolaños⁵, Luis Felipe Castelli Correia de Campos⁶, Cristian Luarte Rocha⁷, Rossana Gómez-Campos¹

¹Universidad Católica del Maule. Talca, Chile. ²Escuela de Kinesiología. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Chile. ³Faculdade de Educação Física. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, São Paulo. Brasil. ⁴Faculdade de Ciências Aplicadas – UNICAMP. Campinas, São Paulo. Brasil. ⁵Escuela de Estomatología. Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú. ⁶Universidad del Bío Bío. Chillán, Chile. ⁷Facultad de Educación. Universidad San Sebastián. Concepción, Chile

Resumen

Introducción: estudiar el porcentaje de grasa corporal (%GC) en niños y adolescentes es muy relevante, puesto que un elevado nivel de grasa corporal en la infancia y la adolescencia representa sobrepeso y obesidad.

Objetivo: identificar los indicadores antropométricos que se relacionan con el %GC y validar ecuaciones de regresión para predecir el %GC de niños y adolescentes a partir del uso de la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) como método de referencia.

Métodos: se diseñó un estudio descriptivo (transversal) en 1126 escolares (588 hombres y 538 mujeres) de la región del Maule (Chile). El rango de edad oscila desde los 6,0 hasta los 17,9 años. Se evaluaron el peso, la estatura, dos pliegues cutáneos (tricipital y subescapular) y la circunferencia de la cintura (CC). Se calcularon el índice de masa corporal (IMC), el índice ponderal (IP) y el índice cintura-estatura (ICE). Se evaluó el porcentaje de grasa corporal (%GC) por medio del escaneo DXA.

Resultados: las relaciones entre Σ (Tricipital + Subescapular), IP e ICE con el %GC (DXA) fueron de $R^2 = 52-54\%$ en hombres y $R^2 = 41-49\%$ en mujeres. Las ecuaciones generadas para los hombres fueron: $\%GC = 9,775 + [(0,415 * (Tr + SE)) + (35,084 * ICE) - (0,828 * edad)]$, $R^2 = 70\%$, y $\%GC = 20,720 + [(0,492 * (Tr + SE)) + (0,354 * IP) - (0,923 * edad)]$, $R^2 = 68\%$; y para mujeres: $\%GC = 8,608 + [(0,291 * (Tr + SE)) + (38,893 * ICE) - (0,176 * edad)]$, $R^2 = 60\%$, y $\%GC = 16,087 + [(0,306 * (Tr + SE)) + (0,818 * IP) - (0,300 * edad)]$, $R^2 = 59\%$.

Conclusión: este estudio demostró que la sumatoria de los pliegues cutáneos tricipital y subescapular, el IP y el ICE son adecuados predictores del %GC. Estos indicadores permitieron desarrollar dos ecuaciones de regresión aceptables en términos de precisión y exactitud para predecir el %GC en niños y adolescentes de ambos sexos.

Palabras clave:

Porcentaje de grasa corporal. DXA. Ecuaciones. Niños. Adolescentes.

Recibido: 05/04/2021 • Aceptado: 24/07/2021

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Urrea-Albornoz C, Cossio-Bolaños M, Urzua-Alul L, Márques de Moraes A, Lazari E, Cossio Bolaños W, Castelli-Correia LF, Luarte Rocha C, Gómez-Campos R. Desarrollo de ecuaciones antropométricas para predecir el porcentaje de grasa corporal total en niños y adolescentes chilenos. Nutr Hosp 2022;39(3):580-587

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03636>

Correspondencia:

Rossana Gómez Campos. Universidad Católica del Maule. Avenida San Miguel, 3605. Talca, Chile
e-mail: rossaunicamp@gmail.com

Abstract

Introduction: studying the percentage of body fat (%BF) in children and adolescents is very relevant, since a high level of body fat in childhood and adolescence represents overweight and obesity.

Objective: to identify the anthropometric indicators related to %BF and to validate regression equations to predict %BF in children and adolescents using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as a reference method.

Methods: a descriptive study (cross-sectional) was designed in 1126 schoolchildren (588 males and 538 females) from the Maule region (Chile). The age range ranged from 6.0 to 17.9 years. Weight, height, two skinfolds (tricipital and subscapular) and waist circumference (WC) were evaluated. Body mass index (BMI), triponderal mass index (TMI), waist height index (WHtR) were calculated. Body fat percentage (%BF) was assessed by DXA scanning.

Results: the relationships between (Tricipital + Subscapular), TMI and WHtR with %BF (DXA) ranged from $R^2 = 52\%$ to 54% in men, and from $R^2 = 41\%$ to 49% in women. The equations generated for men were: $\%BF = 9.775 + [(0.415 * (Tr + SE)) + (35.084 * WHtR) - (0.828 * age)]$, $R^2 = 70\%$, and $\%BF = 20.720 + [(0.492 * (Tr + SE)) + (0.354 * TMI) - (0.923 * age)]$, $R^2 = 68\%$, and for women: $\%BF = 8.608 + [(0.291 * (Tr + SE)) + (38.893 * WHtR) - (0.176 * age)]$, $R^2 = 60\%$, and $\%BF = 16.087 + [(0.306 * (Tr + SE)) + (0.818 * TMI) - (0.300 * age)]$, $R^2 = 59\%$.

Conclusion: this study showed that the sum of tricipital and subscapular skinfolds, IP and WHtR are adequate predictors of %BF. These indicators allowed the development of two regression equations acceptable in terms of precision and accuracy to predict %BF in children and adolescents of both sexes.

Keywords:

Body fat percentage.
DXA. Equations. Children.
Adolescents.

INTRODUCCIÓN

La infancia y la adolescencia son periodos donde se necesita una adecuada nutrición para alcanzar el máximo potencial de crecimiento. Durante estas etapas se puede observar un aumento dinámico de la masa grasa, así como de la masa libre de grasa, resultante del crecimiento corporal (1). En general los aumentos acentuados en el porcentaje de grasa corporal (%GC) en ambos sexos son similares en la infancia mientras que, durante la adolescencia, las diferencias son inminentes (2): las niñas ganan más grasa corporal mientras que los niños ganan masa muscular.

De hecho, el organismo humano requiere nutrientes esenciales en cantidades adecuadas para asegurar que el crecimiento celular, la proliferación y la diferenciación genética puedan desarrollarse sin obstáculos (3). Para ello es necesario mantener un equilibrio energético en la alimentación, pues un déficit energético puede traer como consecuencia la desnutrición, así como el exceso se refleja en el sobrepeso y la obesidad, respectivamente.

El análisis de la composición corporal *in vivo* se puede utilizar en niños y adolescentes para evaluar el crecimiento físico y el estado nutricional. Por ejemplo, las dimensiones e índices antropométricos tienen el potencial de proporcionar información importante sobre la composición corporal, tanto en adultos como en niños (4).

En consecuencia, estudiar el porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes es muy relevante, puesto que un elevado nivel de adiposidad corporal en la infancia y la adolescencia se refleja en sobrepeso y obesidad (5,6).

Hasta la fecha, varios estudios internacionales han evidenciado que, elevados niveles de grasa corporal en la infancia y adolescencia se han asociado con el sobrepeso y la obesidad, así como con un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles en la edad adulta, como la diabetes de tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (7-9). Incluso en los últimos años en Chile, la encuesta nacional de salud publicada ha detectado elevadas prevalencias de sobrepeso (39,8 %) y obesidad (31,2 %) (10), y estudios recientes han identificado riesgo metabólico (11) y elevados niveles de adiposidad corporal en los niños y adolescentes chilenos (12).

En consecuencia, a pesar de la importancia reconocida de medir el %GC en la población escolar chilena, hasta donde se sabe son escasos los estudios que proponen ecuaciones para estimar el %GC, limitándose a edades específicas (13,14); además, son nulos los estudios que proponen ecuaciones que abarquen un amplio rango de edades, desde la infancia hasta la adolescencia, respectivamente.

Por lo tanto, basados en investigaciones anteriores, en las que se han demostrado asociaciones de los pliegues cutáneos con el %GC en niños y adolescentes (15-17), y además, recientemente, otros estudios han evidenciado que los índices antropométricos son excelentes predictores de la adiposidad corporal (como el índice de masa corporal o IMC, el índice ponderal o IP, la circunferencia de la cintura o CC y el índice cintura-estatura o ICE) (18-20), este estudio supone que la inclusión de los pliegues cutáneos tricipital y subescapular, así como el IMC, el IP y el ICE en los modelos predictivos, podrían dar lugar al desarrollo de ecuaciones antropométricas para predecir el %GC de los niños y adolescentes chilenos.

Este estudio se propone los siguientes objetivos: a) identificar los indicadores antropométricos que se relacionan con el %GC y b) validar ecuaciones de regresión para predecir el %GC de niños y adolescentes a partir del uso de la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) como método de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA

Se diseñó un estudio descriptivo (transversal) de 1126 escolares (588 hombres y 538 mujeres) de la región del Maule (Chile). La selección de la muestra fue no probabilística (cuotas). El rango de edad oscila desde los 6,0 hasta los 17,9 años. Todos los escolares estaban matriculados en colegios municipales de nivel primario y secundario de cuatro provincias de la región del Maule (Curicó, Cauquenes, Linares y Talca).

Fueron incluidos en el estudio los niños y adolescentes que estaban en el rango de edad establecido y los que completaron las medidas antropométricas y el escaneo por DXA. Se excluyeron los escolares que habían presentado algún tipo de fractura ósea y estuvieron enyesados en los últimos tres meses, y a los que presentaban algún tipo de discapacidad física que les imposibilitara valerse por sí mismos al momento de las evaluaciones.

Los padres y/o tutores de los escolares estuvieron de acuerdo con los requisitos establecidos para el estudio y firmaron el consentimiento informado. Los niños y adolescentes firmaron el asentimiento y las condiciones de las evaluaciones que se realizaron en cada uno de sus colegios. El protocolo de medición antropométrica y del escaneo DXA se efectuó de acuerdo a las indicaciones del comité de ética de la Universidad Autónoma (238/2013) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial) para sujetos humanos.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las evaluaciones se efectuaron en un laboratorio de la universidad en horario escolar (de lunes a viernes). Se efectuó durante los meses de abril a junio y de agosto a noviembre del año 2017. Se registró la edad decimal de cada estudiante (fecha de nacimiento y fecha de evaluación). Se midieron el peso, la estatura, dos pliegues cutáneos (tricipital y subescapular) y la circunferencia de la cintura (CC) de acuerdo con las recomendaciones de Ross y Marfell-Jones (21).

El peso corporal (kg) se midió utilizando una balanza electrónica (Tanita, Reino Unido) con una escala de 0 a 150 kg y una precisión de 100 g. Para la estatura de pie se utilizó un estadiómetro portátil (Seca GmbH & Co. KG, Hamburgo, Alemania) con una precisión de 0,1 mm, de acuerdo con el plano de Francfort. La circunferencia de la cintura (cm) se midió en el punto medio entre las costillas inferiores y la parte superior de la cresta ilíaca con una cinta métrica Seca de metal graduada en milímetros, con una precisión de 0,1 cm. Los pliegues cutáneos tricipital y subescapular se midieron a través de un plicómetro Harpenden (British Indicators, UK), que ejerce una presión constante de 10 g·mm⁻² y con un rango de medición de 0 mm a 80 mm. Todas las medidas antropométricas se realizaron en dos oportunidades. El error técnico de medida (ETM) tuvo valores desde el 1,0 hasta el 1,9 %. Este proceso estuvo a cargo de dos los investigadores del estudio con capacitación en ISAK, nivel II.

Se calcularon tres índices antropométricos. El índice de masa corporal (IMC) se determinó por medio de la fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (m)}$; el índice ponderal con la fórmula: $IP = \text{peso (kg)} / \text{estatura}^3 \text{ (m)}$; y el índice cintura-estatura con la fórmula: $ICE = \text{circunferencia de la cintura (cm)} / \text{estatura (cm)}$.

El análisis de cuerpo total (DXA) consistió en escanear el cuerpo (sin cabeza) para ambos sexos. Las exploraciones se llevaron a cabo en un laboratorio utilizando un densitómetro. Se estimó el %GC a través de un equipo Lunar Prodigy (General Electric, Fairfield, CT, EE. UU.) con software ENCORE 2006. El procedimiento consistió en que los sujetos se deben acostar sobre la plataforma

de exploración (posición supina con los brazos y piernas extendidas en pronación). Los tobillos se sujetan junto a una cinta de velcro para asegurar el posicionamiento estándar. El equipo fue calibrado todos los días (antes de iniciar los escaneos) según las recomendaciones del proveedor.

El proceso de evaluación estuvo a cargo de uno los investigadores del estudio y se escaneó al 10 % de la muestra total dos veces (54 chicas y 60 chicos). El ETM entre ambas evaluaciones tuvo un intervalo de tres días y los valores oscilaron del 1,5 al 3,2 %.

NIVEL

La prueba de normalidad se verificó por medio de Kolmogorov-Smirnov. Se realizaron cálculos de estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, rango). Las comparaciones entre ambos sexos se efectuaron por medio de test t para muestras independientes. Para relacionar las variables e indicadores antropométricos con la referencia (DXA) se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson simple y múltiple. Se desarrollaron cuatro modelos de regresión simple y múltiple por pasos (dos para hombres y dos para mujeres). El proceso de selección de los modelos se llevó a cabo a partir de R^2 , error estándar de estimación (EEE), prueba de contraste de Durbin-Watson, tolerancia y factor de inflación de la varianza (FIV). Se calculó también el coeficiente de correlación de concordancia (CCC) de Lin (1989). El nivel de significancia adoptado fue de 0,05. Los cálculos se efectuaron en planillas de Microsoft Excel, en SPSS 16.0 y en MedCalc 11.1.0.

RESULTADOS

Las características antropométricas por rangos de edad y sexo se observan en la tabla I. Las comparaciones entre ambos sexos reflejaron diferencias significativas ($p < 0,05$). Los hombres presentaron valores superiores en relación a las mujeres en el peso a los 12 y 15-17 años; en la estatura, desde los 13 hasta los 17 años; en la CC, a los 10 años. Por el contrario, las mujeres presentaron valores superiores en comparación con los hombres en el pliegue tricipital desde los 11 hasta los 17 años, en el pliegue subescapular desde los 12 hasta los 17 años, en el Σ (Tr + SE) y %GC (DXA) desde los 6 a 9 años y desde los 12 hasta 17 años, y además, en el IP desde los 12 a los 17 años. No hubo diferencias significativas entre ambos sexos en el IMC y el ICE en todas las edades ($p > 0,05$).

Las correlaciones entre medidas e índices antropométricos con el %GC (DXA) de los niños y adolescentes chilenos de ambos sexos se pueden apreciar en la tabla II. En los hombres, los valores del coeficiente de correlación oscilaron desde $r = 0,13$ a $0,72$, mientras que en mujeres, desde $r = 0,03$ hasta $0,70$. Los mejores coeficientes de determinación se observan en ambos sexos en el pliegue tricipital y subescapular, Σ (R + SE), IP e ICE, respectivamente.

Tabla I. Características antropométricas de la muestra estudiada

Edad (años)	n	Peso (kg)		Estatura de pie (cm)		C. cintura (cm)		Pliegue TR (mm)		Pliegue SE (mm)		Σ TR + SE (mm)		% Grasa (DXA)		IMC (kg/m ²)		IP (kg/m ³)		ICE (i.e.)	
		X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE
<i>Hombres</i>																					
6,0-6,9	51	26,8	7,5	119,9	4,8	59,5	8,0	10,8	4,0	9,4	7,3	20,1*	10,9	27,4*	6,9	18,5	4,5	15,4	3,5	0,49	0,06
7,0-7,9	46	29,0	7,1	125,5	6,5	61,4	8,3	12,9	5,0	10,0	5,2	22,8*	8,7	28,8*	7,9	18,2	3,4	14,5	2,5	0,49	0,06
8,0-8,9	42	30,6	5,4	129,2	3,9	62,2	6,3	13,0	6,1	9,8	6,3	22,8*	11,9	28,2*	6,9	18,3	2,8	14,2	2,1	0,48	0,04
9,0-9,9	61	35,7	7,4	134,7	7,0	67,4	8,8	13,7	5,1	11,3	6,0	24,9*	10,5	31,6*	7,1	19,6	3,6	14,6	3,0	0,50	0,06
10,0-10,9	54	40,5	9,6	140,5	7,2	68,8*	8,0	16,7	6,2	13,8	7,7	30,5	13,3	33,4	6,8	20,3	3,4	14,4	2,1	0,49	0,05
11,0-11,9	45	45,6	12,4	146,1	6,4	70,9	11,6	15,0*	6,7	13,0	8,0	28,0	14,3	31,8	8,5	21,1	4,3	14,4	2,6	0,48	0,07
12,0-12,9	43	47,3*	9,5	153,6	7,5	68,8	8,5	12,0*	4,8	10,1*	4,7	21,3*	8,8	24,6*	6,6	20,1	3,0	13,0*	1,9	0,45	0,05
13,0-13,9	49	54,2	10,3	160,3*	6,3	72,1	9,1	12,9*	6,5	10,3*	6,0	23,2*	11,6	24,9*	8,0	21,1	3,6	13,2*	2,3	0,45	0,06
14,0-14,9	39	59,0	10,8	165,7*	8,4	74,3	8,0	11,4*	5,6	10,7*	5,9	22,1*	11,2	22,7*	8,2	21,4	3,2	12,9*	2,0	0,45	0,05
15,0-15,9	49	63,7*	9,0	169,9*	5,0	76,0*	7,4	10,8*	5,1	10,1*	5,0	20,9*	9,2	19,5*	5,8	22,0	2,9	13,0*	1,7	0,45	0,05
16,0-16,9	64	67,5*	11,2	171,1*	6,3	77,3*	8,4	10,8*	4,8	11,4*	5,7	22,1*	10,1	19,7*	6,3	23,0	2,9	13,4*	1,6	0,45	0,04
17,0-17,9	45	69,7*	11,5	171,2*	4,8	79,7*	7,9	11,3*	5,5	11,8*	4,4	23,1*	8,3	21,5*	7,2	23,8	3,6	13,9*	2,1	0,47	0,05
<i>Mujeres</i>																					
6,0-6,9	39	25,7	5,4	119,8	6,1	58,7	6,0	12,5	3,7	10,0	4,0	22,5	7,0	32,8	6,2	17,9	3,2	15,0	2,8	0,49	0,04
7,0-7,9	47	29,5	5,6	126,4	5,7	61,3	7,1	14,8	4,7	12,2	6,7	27,0	10,5	33,5	5,2	18,3	2,7	14,5	2,0	0,48	0,05
8,0-8,9	43	32,4	7,3	129,2	6,5	64,0	8,0	14,8	4,9	13,5	7,7	28,3	11,6	35,0	6,4	19,2	3,2	14,9	2,3	0,50	0,05
9,0-9,9	43	38,2	10,3	138,0	8,0	67,1	10,7	15,4	5,7	13,8	7,5	29,3	12,4	34,8	7,0	19,8	3,6	14,3	2,2	0,49	0,07
10,0-10,9	44	39,2	8,5	141,6	8,2	64,5	8,6	14,8	4,7	11,7	6,3	26,5	10,4	32,6	6,7	19,4	3,0	13,7	2,1	0,46	0,06
11,0-11,9	42	47,3	9,6	150,1	7,9	70,1	9,6	17,7	7,2	14,1	7,1	31,8	12,3	33,7	7,2	20,9	3,8	14,0	2,7	0,47	0,06
12,0-12,9	47	53,5	10,7	155,1	6,0	70,7	9,0	14,7	4,2	14,2	7,0	28,9	8,8	33,0	6,2	22,1	3,6	14,2	2,2	0,46	0,05
13,0-13,9	41	55,2	9,6	156,7	6,1	69,9	6,9	14,7	4,5	13,2	5,5	27,9	8,3	31,3	5,4	22,4	3,4	14,3	2,2	0,45	0,04
14,0-14,9	49	58,8	11,4	158,7	8,0	73,8	8,9	16,5	5,4	16,1	7,5	32,5	12,1	33,0	5,7	23,2	3,4	14,6	2,0	0,46	0,05
15,0-15,9	40	58,3	11,5	157,5	4,4	72,9	9,1	16,6	4,8	16,4	6,8	33,1	11,0	33,1	6,2	23,5	4,3	14,9	2,7	0,46	0,06
16,0-16,9	53	59,6	10,8	159,4	5,9	74,4	7,8	17,2	4,3	16,6	7,0	33,8	9,8	34,1	5,7	23,4	3,7	14,7	2,4	0,47	0,05
17,0-17,9	50	59,3	11,7	157,1	4,5	75,2	9,0	18,9	5,9	18,8	7,0	37,8	11,5	35,4	4,7	23,9	3,9	15,2	2,3	0,48	0,05

C: circunferencia; TR: tricipital; SE: subescapular; ICE: índice cintura-estatura; IMC: índice de masa corporal; IP: índice ponderal; X: promedio; DE: desviación estándar. *Diferencia significativa en relación a las mujeres ($p < 0,05$).

Tabla II. Relación entre indicadores antropométricos y % de grasa corporal determinado por DXA como método de referencia

Indicadores	Chicos				Chicas			
	R	R ²	EEE	p	R	R ²	EEE	p
Edad (años)	0,42	0,18	7,74	0,000	0,02	0,00	6,10	0,698
Peso (kg)	0,13	0,02	8,47	0,001	0,33	0,11	5,76	0,000
Estatura (cm)	0,38	0,14	7,91	0,000	0,03	0,00	6,10	0,490
C. cintura (cm)	0,25	0,06	8,28	0,001	0,55	0,31	5,09	0,001
Pliegue TR (cm)	0,74	0,55	5,72	0,000	0,61	0,37	4,85	0,000
Pliegue SE (cm)	0,61	0,37	6,78	0,000	0,65	0,42	4,64	0,000
Σ (TR + SE) (mm)	0,72	0,52	5,94	0,000	0,70	0,49	4,37	0,000
IMC (kg/m ²)	0,29	0,09	8,17	0,000	0,56	0,31	5,07	0,000
IP (kg/m ³)	0,59	0,34	6,92	0,000	0,64	0,41	4,68	0,000
ICE (i. e.)	0,72	0,51	5,97	0,000	0,66	0,43	4,59	0,000

C: circunferencia; TR: tricipital; SE: subescapular; ICE: índice cintura-estatura; IMC: índice de masa corporal; IP: índice ponderal; EEE: error estándar de estimación.

Tabla III. Ecuaciones antropométricas que predicen el porcentaje de grasa corporal para escolares de ambos sexos

Modelos	Ecuaciones	R	R²	EEE	Durbin-Watson		T	VIF
Chicos								
1	%G = 9,775 + [(0,415 * (Tr + SE)) + (35,084 * ICE) - (0,828 * edad)]	0,84	0,70	4,71	1,83	TR + SB	0,46	2,19
						ICE	0,42	2,39
						Edad	0,86	1,17
2	%G = 20,720 + [(0,492 * (Tr + SE)) + (0,354 * IP) - (0,923 * edad)]	0,83	0,68	4,83	1,89	TR + SB	0,61	1,64
						IP	0,58	1,73
						Edad	0,92	1,08
Chicas								
3	%G = 8,608 + [(0,291 * (Tr + SE)) + (38,893 * ICE) - (0,176 * edad)]	0,78	0,60	3,86	1,88	TR + SB	0,54	1,84
						ICE	0,59	1,7
						Edad	0,77	1,29
4	%G = 16,087 + [(0,306 * (Tr + SE)) + (0,818 * IP) - (0,300 * edad)]	0,77	0,59	3,90	1,87	TR + SB	0,57	1,74
						IP	0,63	1,58
						Edad	0,88	1,13

TR: tricipital; SE: subescapular; ICE: índice cintura-estatura; T: tolerancia; VIF: factor de inflación de la varianza.

Las ecuaciones para predecir el %GC en escolares de ambos sexos se describen en la tabla III. Los mejores modelos predictivos en ambos sexos se basaron en la combinación del Σ (TR + SE), la edad, el ICE y el IP. El coeficiente de determinación en los hombres reflejó un 70 % para la ecuación 1, y un 68 % para la ecuación 2. En las mujeres, para la ecuación 3 fue del 60 % y para la ecuación 4 del 59 %. En las cuatro ecuaciones generadas, los valores del EEE oscilan de 3,86 a 4,83; los valores de la tolerancia oscilan entre 0,42 y 0,92, los valores de Durbin-Watson de 1,83 a 1,89, y los valores VIF fueron inferiores a 2,39 en todos los casos.

Los valores que definen el grado de acuerdo entre la ecuación de referencia (DXA) con las ecuaciones desarrolladas se observan en la tabla IV. No hubo diferencias significativas entre la referencia y las ecuaciones propuestas para ambos sexos ($p > 0,05$). Los valores de CCC para las ecuaciones de hombres fueron ligeramente superiores (0,82 y 0,81) en relación a las mujeres (0,75 y 0,74); consecuentemente, estos valores se reflejan en la precisión y exactitud aunque, en general, las cuatro ecuaciones indican valores aceptables en términos de dispersión y proximidad al valor real de DXA.

DISCUSIÓN

El estudio tuvo como objetivo inicial identificar los indicadores antropométricos que se relacionan con el %GC en los niños y adolescentes chilenos. Los resultados han evidenciado relaciones de moderadas a alta con el Σ de los pliegues (TR + SE), IP e ICE en ambos sexos. Estos hallazgos son consistentes con estudios anteriores que han utilizado los pliegues cutáneos en diversas poblaciones (23,24) e indicadores de adiposidad corporal como el IP e ICE en niños y adolescentes (20,25).

De hecho, hace más de 40 años, algunos estudios clásicos ya habían alertado de que las mediciones del grosor de los pliegues cutáneos debían usarse para monitorear la obesidad

en los niños y adolescentes debido a que tienen la ventaja de ser relativamente precisos, reproducibles, móviles, económicos y seguros (26); además, varios informes recientes destacan la importancia del uso del IP e ICE en los niños y adolescentes para determinar el exceso de peso corporal (27,28).

Por otro lado, las relaciones entre el %GC determinado por DXA y la CC y el IMC fueron bajas, a pesar de que varios estudios han reportado relaciones de moderadas a altas (29-31). De hecho, los patrones antropométricos son específicos para cada población y están estrechamente relacionados con la nutrición, la composición genética, las características ambientales, las condiciones sociales y culturales, el estilo de vida y el estado funcional y de salud (32), por lo que los componentes corporales, independientemente del tipo de población, son modificables por la edad, el sexo y el grupo étnico (33), respectivamente.

En consecuencia, tanto los pliegues cutáneos como los índices antropométricos (IP e ICE) se caracterizan por ser económicos, portátiles y factibles para el uso en evaluaciones de campo, por lo que su aplicabilidad a grandes poblaciones es una necesidad, especialmente donde la tecnología sofisticada es limitada (34).

Desde esa perspectiva, desarrollamos como segundo objetivo la validación de ecuaciones de regresión para predecir el %GC de niños y adolescentes chilenos, usando la DXA como método de referencia.

Se generaron 2 ecuaciones para predecir el %GC de cada sexo, donde los predictores fueron el Σ (TR + SE), el IP, el ICE y la edad. Los modelos que usaron Σ (TR + SE), ICE y edad reflejaron levemente un mayor coeficiente de determinación en relación al modelo que utilizó el IP ($R^2 \geq 1$ a 2 %).

En general, ambos modelos reflejaron un R^2 del 68 al 70 % en los hombres y del 59 al 60 % en las mujeres. Además, los EEE fueron inferiores al 4,8 %, los valores de tolerancia fueron inferiores a 0,92 y no se observó inflación en ningún modelo. Incluso la precisión y la exactitud fueron adecuadas según el índice de Lin (22), lo que garantiza la robustez de los modelos predictivos propuestos (35).

Tabla IV. Valores del índice de reproducibilidad deseable (DRI) para la concordancia entre DXA y las ecuaciones propuestas

Ecuaciones	Porcentaje GC		test t	p	Diferencia de media con DXA		IRD		
	X	DE			X	DE	CCC	Precisión	Exactitud
Hombres									
DXA	26,226	8,5346							
Ecuación 1	26,215	7,1204	-0,0571	0,9545	-0,01107	4,698	0,8213	0,8348	0,9838
Ecuación 2	26,228	7,0464	0,0071	0,9943	0,00141	4,820	0,8104	0,8253	0,9820
Mujeres									
DXA	33,561	6,0961							
Ecuación 1	33,563	4,7245	0,0117	0,9906	0,00195	3,853	0,7505	0,775	0,968
Ecuación 2	33,565	4,6959	0,0187	0,9851	0,00314	3,890	0,7445	0,770	0,967

GC: grasa corporal; CCC: coeficiente de correlación de acuerdo; P: probabilidad; DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo; DXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

Las nuevas ecuaciones de predicción basadas en pliegues cutáneos, IP e ICE presentadas en este estudio mostraron coeficientes de determinación similares a los de otras investigaciones internacionales (36), aunque algunos reportes han evidenciado valores relativamente superiores (37,38) a los descritos en este estudio, por lo que estas diferencias podrían deberse a las variaciones metodológicas en el proceso de recolección de datos o al modelo y versión de software del fabricante (39).

El hecho de incluir en los modelos predictivos la edad, el ICE y el IP de cada sexo ha permitido ajustar mejor las variaciones de estatura durante la etapa del crecimiento y el desarrollo somático pues, en los últimos años, los aumentos seculares positivos de la CC, la estatura y el peso corporal de los niños y adolescentes han sido mayores (40), por lo que las ecuaciones predictivas deben actualizarse constantemente.

Algunas fortalezas deben destacarse en este estudio, puesto que es una de las primeras investigaciones en que se proponen ecuaciones de predicción del %GC en una muestra representativa de escolares chilenos de 6 a 17,9 años; además, tales ecuaciones pueden servir como herramienta valiosa para el ámbito clínico y epidemiológico, y pueden utilizarse en el ámbito escolar a nivel primario y secundario. También es necesario destacar algunas limitaciones, dado que se midieron únicamente dos pliegues cutáneos, por lo que futuros estudios deben incluir pliegues cutáneos de otras regiones corporales y explorar el %GC según la maduración biológica.

Este estudio demostró que el sumatorio de los pliegues cutáneos tricipital y subescapular, el IP y el ICE son adecuados predictores del %GC. Estos indicadores permitieron desarrollar dos ecuaciones de regresión aceptables en términos de precisión y exactitud para predecir el %GC en niños y adolescentes de ambos sexos. Estos resultados sugieren su uso y aplicación en el ámbito escolar de Chile.

BIBLIOGRAFÍA

- Chwalczyńska A, Rutkowski T, Jędrzejewski G, Wójtowicz D, Sobiech KA. The Comparison of the Body Composition of Children at the Early School Age from Urban and Rural Area in Southwestern Poland. *Biomed Res Int* 2018;4:1-9. DOI: 10.1155/2018/9694615
- Santos LP, Santos IS, Matijasevich A, Barros AJD. Changes in overall and regional body fatness from childhood to early adolescence. *Sci Rep* 2019;9:1888. DOI: 10.1038/s41598-019-38486-x
- Zemel B. Body Composition During Growth and Development, Chapter 18. En: Editor(s): Noël Cameron, Barry Bogin, *Human Growth and Development* (Second Edition). Academic Press; 2012. p. 461-86. DOI: 10.1016/B978-0-12-383882-7.00018-0
- Katzmarzyk PT, Shen W, Baxter-Jones A, Bell JD, Butte NF, Demerath EW, et al. Adiposity in children and adolescents: correlates and clinical consequences of fat stored in specific body depots. *Pediatr Obes* 2012;7(5):e42-61. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00073.x
- López-Sánchez GF, Sgroi M, D'Ottavio S, Díaz-Suárez A, González-Villora S, Veronese N, et al. Body Composition in Children and Adolescents Residing in Southern Europe: Prevalence of Overweight and Obesity According to Different International References. *Front Physiol* 2019;10:130. DOI: 10.3389/fphys.2019.00130
- Hudda MT, Fewtrell MS, Haroun D, Lum S, Williams JE, Wells JCK, et al. Development and validation of a prediction model for fat mass in children and adolescents: meta-analysis using individual participant data. *BMJ* 2019;366:l4293. DOI: 10.1136/bmj.l4293
- Herman KM, Craig CL, Gauvin L, Katzmarzyk PT. Tracking of obesity and physical activity from childhood to adulthood: the Physical Activity Longitudinal Study. *Int J Pediatr Obes* 2009;4:281-8. DOI: 10.3109/17477160802596171
- Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Obesidad infantil: causas y consecuencias. *J Family Med Prim Care* 2015;4(2):187-92.
- Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med* 2019;17:212. DOI: 10.1186/s12916-019-1449-8
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Santiago: MINSAL; 2017 [acceso: 3 de junio de 2020]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Floody PD, Navarrete FC, Devia CP, Mayorga DJ, Salazar CM. Relationship in obese Chilean schoolchildren between physical fitness, physical activity levels and cardiovascular risk factors. *Nutrición hospitalaria* 2019;36(1):13-9.
- Cossio-Bolaños MA, Gómez-Campos R, Castelli Correia de Campos F, Sullá-Torres J, Urra-Albornoz C, Pires-Lopes V. Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):320-6.
- Vásquez F, Corvalán C, Gahagan S, Uauy R, Kain J. Predictive anthropometric models of total and truncal body fat in Chilean children. *Nutrition* 2020;77:110803. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110803
- Salazar G, Leyton B, Aguirre C, Anziani A, Weisstaub G, Corvalán C. Anthropometric and bioimpedance equations for fat and fat-free mass in Chilean children 7-9 years of age. *Br J Nutr* 2020;8:1-6.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau R, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Human biology* 1988;709-23.
- Boileau AR, Lohman TG, Slaughter MH. Exercise and body composition in children and youth. *Scan J Sports Sci* 1985;7:17-27.
- Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR. Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:549-58. DOI: 10.1038/sj.ijo.0800624
- Benfield LL, Fox KR, Peters DM, Blake H, Rogers I, Grant C, et al. Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2008;32:91-9. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803780
- Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martínez-González MA. Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016;8(8):512. DOI: 10.3390/nu8080512
- Peterson CM, Su H, Thomas DM, Heo M, Golnabi AH, Pietrobelli A, et al. Tri Ponderal Mass Index vs Body Mass Index in Estimating Body Fat During Adolescence. *JAMA Pediatr* 2017;171(7):629-36. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0460
- Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. En: MacDougall JD, Wenger HA, Geeny HJ. (Eds.), *Physiological testing of elite athlete*. London: Human Kinetics 1991;223:308-14.
- Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-68. DOI: 10.2307/2532051
- Noradilah MJ, Ang YN, Kamaruddin NA, Deurenberg P, Ismail MN, Poh BK. Assessing Body Fat of Children by Skinfold Thickness, Bioelectrical Impedance Analysis, and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry: A Validation Study Among Malay Children Aged 7 to 11 Years. *Asia Pac J Public Health* 2016;28(5 Suppl):74S-84S. DOI: 10.1177/1010539516641505
- González-Ruiz K, Medrano M, Correa-Bautista JE, García-Hermoso A, Prieto-Benavides DH, Tordecilla-Sanders A, et al. Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis, Slaughter Skinfold-Thickness Equations, and Dual-Energy X-ray Absorptiometry for Estimating Body Fat Percentage in Colombian Children and Adolescents with Excess of Adiposity. *Nutrients* 2018;14(10):1086. DOI: 10.3390/nu10081086
- Moselakgomo VK, Van Staden M. Diagnostic accuracy of tri-ponderal mass index and body mass index in estimating overweight and obesity in South African children. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2019;11(1):e1-e7. DOI: 10.4102/phcfm.v11i1.1949
- Freedman DS, Ogden CL, Blanck HM, Borrud LG, Dietz WH. The abilities of body mass index and skinfold thicknesses to identify children with low or elevated levels of dual-energy X-ray absorptiometry-determined body fatness. *J Pediatr* 2013;163(1):160-6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.093
- Bojanic D, Ljubojevic M, Krivokapic D, Gontarev S. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents. *Nutr Hosp* 2020;37(4):786-93. DOI: 10.20960/nh.03006

28. Cossio-Bolaños M, Vidal Espinoza R, Sulla Torres J, Gatica Mandiola P, Castelli Correia de Campos LF, Cossio Bolaños W, et al. Índice de masa corporal versus Índice ponderal para evaluar el estado nutricional de adolescentes de altitud moderada del Perú. *Nutr Clín Diet Hosp* 2020;40(3):92-8.
29. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132(2):204-10. DOI: 10.1016/S0022-3476(98)70433-0
30. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finer N, Whincup P, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. *Eur Heart J* 2010;31(24):3063-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq355
31. Filgueiras MS, Vieira SA, Fonseca PCA, Pereira PF, Ribeiro AQ, Priore SE, et al. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. *Public Health Nutr* 2019;22(1):140-6. DOI: 10.1017/S1368980018002483
32. Sánchez-García S, García-Peña C, Duque-López MX, Juárez-Cedillo T, Cortés-Núñez AR, Reyes-Beaman S. Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population. *BMC Public Health* 2007;7:2. DOI: 10.1186/1471-2458-7-2
33. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124(18):1996-2019. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a
34. Scafoglieri A, Clarys JP, Cattrysse E, Bautmans I. Use of anthropometry for the prediction of regional body tissue distribution in adults: benefits and limitations in clinical practice. *Aging Dis* 2013;5(6):373-93.
35. Lin L. A note on the concordance correlation coefficient. *Biometrics* 2000;56:324-5.
36. Cossio-Bolaños M, de Arruda M, Sulla Torres J, Urrea Albornoz C, Gómez Campos R. Development of equations and proposed reference values to estimate body fat mass among Chilean children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):453-61.
37. Wendel D, Weber D, Leonard MB, Magge SN, Kelly A, Stallings VA, et al. Body composition estimation using skinfolds in children with and without health conditions affecting growth and body composition. *Ann Hum Biol* 2017;44(2):108-20. DOI: 10.3109/03014460.2016.1168867
38. Ortiz-Hernández L, Vega López AV, Ramos-Ibáñez N, Cázares Lara LJ, Medina Gómez RJ, Pérez-Salgado D. Equations based on anthropometry to predict body fat measured by absorptiometry in schoolchildren and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2017;93(4):365-73. DOI: 10.1016/j.jped.2016.08.008
39. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, De Souza MJ. The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:30-9. DOI: 10.1038/oby.2011.211
40. Pop RM, Tenenbaum A, Pop M. Secular Trends in Height, Body Mass and Mean Menarche Age in Romanian Children and Adolescents, 1936-2016. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(2):490. DOI: 10.3390/ijerph18020490



Trabajo Original

Valoración nutricional

The relationship between vitamin B₁₂ levels and electrocardiographic ventricular repolarization markers

La relación entre los niveles de vitamina B₁₂ y los marcadores electrocardiográficos de repolarización ventricular

Emre Yılmaz¹, Devrim Kurt¹, Aslı Vural¹, Ertan Aydın¹, Sencer Çamcı¹, Ercan Aydın²

¹Department of Cardiology, Giresun Üniversitesi, Giresun, Turkey. ²Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Cardiology Clinic, Trabzon, Turkey

Abstract

Background: it has been shown that vitamin B₁₂ deficiency, which can cause hematological and neuropsychiatric disorders, may also be associated with cardiac autonomic dysfunction, heart rate variability, endothelial dysfunction, and a decrease in myocardial deformation.

Aims: the aim of our study is to evaluate the relationship between vitamin B₁₂ levels and electrocardiographic repolarization disorders, which are indicators of arrhythmogenic predisposition in healthy individuals.

Methods: our study population consisted of 214 healthy adults. Considering the distribution of vitamin B₁₂ levels and accepting 25 % and 75 % percentiles as the cut-off values, the participants were divided into 3 groups. Laboratory, echocardiography and electrocardiography (ECG) measurements were compared between three groups. ECG measurements were performed manually and Tpeak-Tend (Tp-e), Tp-e corrected (Tp-ec), QT and QT corrected (QTc) intervals were calculated.

Results: the patients in Group 1 (vitamin B₁₂ < 253 pg/ml) were found to have significantly higher QT and QTc dispersions, Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios when compared to those in Group 2 (253 pg/ml < vitamin B₁₂ < 436 pg/ml) and Group 3 (vitamin B₁₂ > 436 pg/ml). On the other hand, a negative significant correlation was detected between vitamin B₁₂ levels and Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ratios, QT and QTc dispersions.

Conclusion: a low level of vitamin B₁₂ in healthy individuals can be a significant indicator of arrhythmogenic susceptibility. A close follow-up of these subjects in terms of arrhythmogenic predisposition can be useful.

Keywords:

QT dispersion. Tpeak-Tend interval. Ventricular repolarization markers. Vitamin B₁₂.

Resumen

Fundamento: se ha demostrado que la deficiencia de vitamina B₁₂, que puede causar trastornos hematológicos y neuropsiquiátricos, también puede estar asociada con disfunción autonómica cardíaca, variabilidad de la frecuencia cardíaca, disfunción endotelial y disminución de la deformación miocárdica.

Objetivos: el objetivo de nuestro estudio es evaluar la relación entre los niveles de vitamina B₁₂ y los trastornos de repolarización electrocardiográfica que son indicadores de predisposición arritmogénica en individuos sanos.

Métodos: la población del estudio fue de 214 adultos sanos. Considerando la distribución de los niveles de vitamina B₁₂ y aceptando los percentiles del 25 % y 75 % como valores de corte, los participantes se dividieron en 3 grupos. Se compararon las mediciones de laboratorio, ecocardiografía y electrocardiografía (ECG) entre tres grupos. Las mediciones del ECG se realizaron manualmente y se calcularon los intervalos Tpeak-Tend (Tp-e), Tp-e corregido (Tp-ec), QT y QT corregido (QTc).

Resultados: se encontró que los pacientes del grupo 1 (vitamina B₁₂ < 253 pg/ml) tenían dispersiones QT y QTc, intervalo Tp-e, cocientes Tp-e/QT y Tp-e/QTc significativamente más altos cuando se compararon con los del grupo 2 (253 pg/ml < vitamina B₁₂ < 436 pg/ml) y el grupo 3 (vitamina B₁₂ > 436 pg/ml). Por otro lado, se detectó una correlación significativa negativa entre los niveles de vitamina B₁₂ y las relaciones Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, dispersiones QT y QTc.

Conclusión: el bajo nivel de vitamina B₁₂ en los individuos sanos puede ser un indicador significativo de susceptibilidad arritmogénica. Un seguimiento estrecho de estos sujetos en términos de predisposición arritmogénica podría ser útil.

Palabras clave:

Dispersión QT. Intervalo Tpeak-Tend. Marcadores de repolarización ventricular. Vitamina B₁₂.

Received: 13/12/2021 • Accepted: 13/02/2022

Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.

Yılmaz E, Kurt D, Vural A, Aydın E, Çamcı S, Aydın E. The relationship between vitamin B₁₂ levels and electrocardiographic ventricular repolarization markers. Nutr Hosp 2022;39(3):588-593

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03995>

Correspondence:

Ercan Aydın. Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Cardiology Clinic. Ka üstü, 61290 Yomra/ Trabzon, Turkey
e-mail: ercanaydin112@yahoo.com

INTRODUCTION

Vitamin B₁₂ is a water-soluble molecule that is essential for the hematological and neurological systems. Vitamin B₁₂ acts as a coenzyme of methyl-malonyl-Co-A mutase, which is involved in myelin synthesis as well as in lipid and carbohydrate metabolism and DNA synthesis (1).

It has been shown that autonomic dysfunction symptoms such as orthostatic hypotension can be observed before neurological and hematological findings. Effects of vitamin B₁₂ deficiency on sympathetic and parasympathetic systems may cause heart rate variability and autonomic dysfunction. Heart rate variability spectral analyses have shown that sympathetic and parasympathetic activities are decreased in patients with B₁₂ deficiency. Moreover, the interaction of vitamin B₁₂ deficiency with the sympathetic system seems to be more profound than that of the parasympathetic system (1-6).

Prolonged QT dispersions, Tp-e intervals and Tp-e/QT ratios, and corrected measurements of these parameters, were found to be associated with ventricular arrhythmias (3,4). However, the association of vitamin B₁₂ deficiency with repolarization disorders and arrhythmogenic susceptibility in adults is unclear. We believe that since vitamin B₁₂ deficiency leads to demyelination and autonomic dysfunction, it may be more closely associated with arrhythmogenic susceptibility and repolarization defects when compared to other vitamin disorders. The aim of our study was to evaluate the relationship between vitamin B₁₂ levels and repolarization parameters in healthy adults.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION AND PROCEDURE

Electronic data of 745 patients who applied to our outpatient clinic with the complaint of atypical chest pain between August 2019 and March 2021 were analyzed retrospectively. Routine biochemistry and hemogram tests as well as mineral, vitamin B₁₂ and hormone levels were evaluated. Echocardiographic and electrocardiographic measurements were analyzed from the electronic data system. Patients with coronary artery disease, structural heart defect, chronic heart failure, permanent pacemaker, atrial fibrillation or chronic arrhythmias were not included in the study. The subjects who use antiarrhythmic and/or any drug that may affect the QT interval, follow a vegetarian diet, have malnutrition, have a history of gastric or bowel resection, have a diagnosis of cobalamin absorption-metabolism-transport disorder and receive ongoing vitamin B₁₂ replacement therapy, and those with missing laboratory tests, ECG and echocardiographic information were also excluded from the study. Finally, 214 healthy individuals over the age of 18 were included in our study. Our study was designed and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, after approval from the local ethics committee.

BLOOD SAMPLES

A vitamin B₁₂ level below 200 pg/ml is considered deficiency (5,6). There are not enough publications in the literature evaluating the relationship between vitamin B₁₂ level and ECG parameters and determining the cutoff value, and the main purpose of our study was to determine the effects of B₁₂ level rather than B₁₂ deficiency on ECG. For this reason, the 200 pg/ml limit was not accepted as the cut-off value. Instead, 25 % and 75 % percentiles of vitamin B₁₂ levels were accepted as cut-off values, and the study population was divided into 3 groups. Group 1: vitamin B₁₂ level < 253 pg/ml; Group 2: 436 > vitamin B₁₂ level ≥ 253 pg/ml; Group 3: vitamin B₁₂ level ≥ 436 pg/ml.

ELECTROCARDIOGRAPHY

After the patients had rested for 10 minutes in the supine position, ECG recordings were obtained by placing electrodes in standard anatomical points with a speed of 25 mm/s and a width of 10 mm/mV (Cardiofax GEM, model 9022 K, Nihon Kohden, Tokyo, Japan). ECGs were recorded in our local online imaging program in order to improve the accuracy and reliability of our measurements. Callipers and magnifying lenses were used in the evaluation of manual ECG measurements, which was performed by two experienced cardiologists. One of the ECG evaluators was blinded to the demographic data of the patients and had no conflicts of interest, and the other was one of the authors of the study. The interobserver coefficient of variation was 2.12 %. Baseline ECG measurements such as heart rate (HR), PR interval, QRS interval, QT interval were obtained manually, and Bazett's formula ($cQT = QT\sqrt{R-R \text{ interval}}$) was used in the calculation of the QTc interval. The Tpeak-Tend (Tp-e) interval was measured as the interval between the end point of the T wave obtained during the measurement of the QT interval and the projection of the T-wave peak on the isoelectric line (Fig. 1). The average of

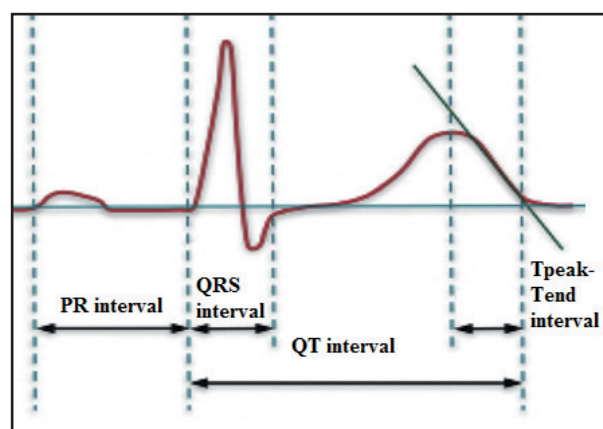


Figure 1.

The measurement of T-peak and T-end interval on ECG.

the values obtained separately from each derivation of the 12-lead ECG was used in the calculation. Dispersion was calculated as the difference between the maximum and minimum PR, QT, QTc, and Tp-e intervals. One measurement was taken from each derivation. However, when the image quality of a derivation was inadequate, at least two consecutive measurements were averaged in order to improve accuracy. ECGs were included in the study data if at least 8 of the 12 leads could be measured.

STATISTICAL ANALYSIS

The analysis was performed with the SPSS 22 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) software. Continuous and categorical variables were given as mean $\pm$ standard deviation and percentages (%), respectively. Normal distribution of continuous variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. The Chi-square test was used for categorical variables. One-way variance analysis or the independent samples t-test was used for the statistical analysis of the clinical data between the three groups. The Pearson's correlation coefficient was used for correlations and the Tukey test was used in the post-hoc analysis. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 214 subjects were included in the study. Their mean age was 58.09 ± 15.19 years, and 132 (61.68 %) were male. The demographic characteristics and laboratory findings of study participants are presented in table I. Considering the distribution of vitamin B₁₂ levels and accepting 25 % and 75 % percentiles as the cut-off values, the participants were divided into 3 groups. Groups 1, 2 and 3 consisted of 52 (24 %), 108 (50 %) and 54 (25 %) subjects, respectively. There was no significant difference between groups in terms of demographic characteristics and laboratory findings, except for vitamin B₁₂ levels.

The electrocardiographic evaluation is presented in table II. It was observed that the Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were significantly higher in Group 1 as compared to the other groups. An analysis of the dispersion data showed that QTd and QTcd were also significantly higher in Group 1 compared to the other groups. There was not a significant difference in terms of other ECG parameters between groups.

The correlation analysis of the ECG parameters that significantly differ between groups and vitamin B₁₂ levels is presented in table III. There was a moderately negative correlation between vitamin B₁₂ level and Tp-e interval as well as QTcd. It was also observed that vitamin B₁₂ level had a weak negative correlation with Tp-ec and Tp-e/QT ratios.

DISCUSSION

Our study results revealed that Tp-e interval, QT, QTc dispersions and Tp-e/QT, Tp-e/QTc ratios, which are predictors of arrhythmia, were significantly longer in healthy individuals with low vitamin B₁₂ levels. Moreover, a moderate correlation was found between Tp-e and QTcd parameters and vitamin B₁₂ level. To the best of our knowledge, it is the first study to investigate the association between vitamin B₁₂ level and arrhythmogenic potential.

Vitamin B₁₂ is found in animal products and food supplements. The leading causes of low vitamin B₁₂ are insufficient intake of foods containing vitamin B₁₂, cultural reasons, deficiency of intrinsic factor, and decreased intestinal absorption. Vitamin B₁₂ deficiency is most commonly seen in the elderly population and vegetarians (7,8). In our study, the difference in the vitamin B₁₂ levels of healthy individuals may have been due to differences in their eating habits and intestinal absorption.

Vitamin B₁₂ deficiency affects the activity of the sympathetic and parasympathetic systems leading to heart rate variability and cardiac autonomic dysfunction. In addition, it causes endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis via its effects on cellular metabolic pathways that inhibit homocysteine metabolism, lipid peroxidation, and free radical formation (9,10).

Table I. Demographic data and laboratory results of study patients

Variables	All (n = 214) Mean $\pm$ SD	Group 1 (n = 52) Mean $\pm$ SD	Group 2 (n = 108) Mean $\pm$ SD	Group 3 (n = 54) Mean $\pm$ SD
Age	58.09 $\pm$ 15.19	57.79 $\pm$ 15.10	59.87 $\pm$ 15.04	56.63 $\pm$ 15.74
Gender, male, n (%)	132 (61.68 %)	35 (67.30 %)*	63 (58.33 %)	34 (62.96 %)
Ejection fraction, %	59.83 $\pm$ 1.47	59.81 $\pm$ 2.20	59.85 $\pm$ 1.24	59.81 $\pm$ 0.95
Glucose, mg/dl	120.81 $\pm$ 31.25	130.17 $\pm$ 36.48*	117.34 $\pm$ 30.70	118.75 $\pm$ 25.04
BUN, mg/dl	17.52 $\pm$ 5.57	17.67 $\pm$ 4.50	18.20 $\pm$ 6.54	17.79 $\pm$ 3.39
Creatinin, mg/dl	1.06 $\pm$ 0.24	1.08 $\pm$ 0.23	1.04 $\pm$ 0.25	1.09 $\pm$ 0.24
Albumin, g/dl	4.65 $\pm$ 0.33	4.60 $\pm$ 0.27	4.64 $\pm$ 0.35	4.71 $\pm$ 0.32

(Continues on next page)

Table I (Cont.). Demographic data and laboratory results of study patients

Variables	All (n = 214) Mean $\pm$ SD	Group 1 (n = 52) Mean $\pm$ SD	Group 2 (n = 108) Mean $\pm$ SD	Group 3 (n = 54) Mean $\pm$ SD
Sodium, mEq/L	140.89 $\pm$ 2.03	140.82 $\pm$ 2.06	140.69 $\pm$ 2.09	141.47 $\pm$ 1.70
Potassium, mEq/L	4.53 $\pm$ 0.40	4.63 $\pm$ 0.49	4.54 $\pm$ 0.37	4.62 $\pm$ 0.32
Chlorine, mmol/L	104.23 $\pm$ 2.60	104.73 $\pm$ 2.75	104.04 $\pm$ 2.75	104.31 $\pm$ 2.19
Iron, μ g/dL	88.3 $\pm$ 30.71	88.45 $\pm$ 31.54	86.22 $\pm$ 30.68	94.56 $\pm$ 29.44
TIBC, μ g/dL	318.26 $\pm$ 45.64	321.33 $\pm$ 53.80	315.63 $\pm$ 42.05	318.33 $\pm$ 43.90
Hemoglobin, g/dl	13.90 $\pm$ 1.60	13.83 $\pm$ 1.63	13.84 $\pm$ 1.70	14.17 $\pm$ 1.24
HCT, %		41.11 $\pm$ 4.50	41.25 $\pm$ 4.40	41.77 $\pm$ 3.47
MCV, fL	90.75 $\pm$ 5.79	91.26 $\pm$ 4.37	90.67 $\pm$ 6.93	90.08 $\pm$ 3.84
RDW, %	13.36 $\pm$ 0.96	13.14 $\pm$ 0.83	13.45 $\pm$ 1.10	13.38 $\pm$ 0.52
Platelet, 10,000/mm ³	242.55 $\pm$ 76.32	240.52 $\pm$ 86.47	241.12 $\pm$ 63.13	246.81 $\pm$ 56.82
MPV, fL	9.29 $\pm$ 0.92	9.41 $\pm$ 0.90	9.32 $\pm$ 0.85	9.07 $\pm$ 1.04
T3, pg/ml	3.11 $\pm$ 1.01	2.94 $\pm$ 0.60	3.14 $\pm$ 1.27	3.21 $\pm$ 0.50
T4, pg/ml	0.99 $\pm$ 0.11	0.97 $\pm$ 0.08	1.00 $\pm$ 0.12	0.97 $\pm$ 0.11
TSH, μ U/ml	1.40 $\pm$ 1.06	1.26 $\pm$ 0.79	1.41 $\pm$ 1.19	1.41 $\pm$ 0.93
Ferritin, ng/ml	79.26 $\pm$ 23.59	66.18 $\pm$ 54.88	78.99 $\pm$ 72.51	90.39 $\pm$ 89.80
Folate, ng/ml	11.2 $\pm$ 2.1	10.8 $\pm$ 2.6	10.6 $\pm$ 2.8	11.1 $\pm$ 3.1
25-OH-vitamin D, ng/ml	30.1 $\pm$ 5.9	29.7 $\pm$ 4.8	32.3 $\pm$ 6.1	30.8 $\pm$ 5.7
Vitamin B ₁₂ , pg/ml	361.82 $\pm$ 49.87	202.03 $\pm$ 29.87	333.77 $\pm$ 54.95*	566.33 $\pm$ 123.59 ^{†‡}

Group 1: vitamin B₁₂ level < 253 pg/ml; Group 2: 436 > vitamin B₁₂ level $\geq$ 253 pg/ml; Group 3: vitamin B₁₂ level $\geq$ 436 pg/ml. SD: standard deviation; BUN: blood urea nitrogen; TIBC: total iron-binding capacity; HCT: hematocrit; MCV: mean corpuscular volume; T3: triiodothyronine; T4: thyroxine; TSH: thyroid stimulating hormone. *Independent sample t-test between group 1 and group 2: p-value < 0.05. †Independent sample t-test between group 1 and group 3: p-value < 0.05.

‡Independent sample t-test between group 2 and group 3: p-value < 0.05.

Table II. Electrocardiographic results of study patients

Variables	All (n = 214) Mean $\pm$ SD	Group 1 (n = 52) Mean $\pm$ SD	Group 2 (n = 108) Mean $\pm$ SD	Group 3 (n = 54) Mean $\pm$ SD
Tp-e, msn	85.81 $\pm$ 9.98	91.10 $\pm$ 10.59* [†]	84.41 $\pm$ 8.85	83.53 $\pm$ 9.88
Tp-e/QT	0.220 $\pm$ 0.023	0.231 $\pm$ 0.022* [†]	0.216 $\pm$ 0.022	0.217 $\pm$ 0.025
Tp-e/QTc	0.204 $\pm$ 0.024	0.218 $\pm$ 0.021* [†]	0.201 $\pm$ 0.022	0.199 $\pm$ 0.025
Heart Rate	70.54 $\pm$ 11.93	67.73 $\pm$ 7.70	70.70 $\pm$ 12.30	72.93 $\pm$ 14.06 [†]
PR, msn	195.61 $\pm$ 21.51	198.00 $\pm$ 17.50 [†]	196.98 $\pm$ 23.65	190.57 $\pm$ 20.00
QRS, msn	93.34 $\pm$ 11.30	92.69 $\pm$ 10.03	93.33 $\pm$ 11.88	94 $\pm$ 11.44
QT, msn	389.82 $\pm$ 30.22	393.22 $\pm$ 25.30	390.61 $\pm$ 33.59	384.94 $\pm$ 27.19
QTd, msn	34.94 $\pm$ 14.11	38.51 $\pm$ 16.12 [†]	35.83 $\pm$ 12.38 [†]	29.38 $\pm$ 13.91
QTc, msn	420.21 $\pm$ 31.98	420.84 $\pm$ 28.79	421.14 $\pm$ 33.33	417.64 $\pm$ 32.71
QTc d, msn	37.51 $\pm$ 15.16	42.04 $\pm$ 16.85 [†]	38.25 $\pm$ 13.17 [†]	31.29 $\pm$ 15.45

Group 1: vitamin B₁₂ level < 253 pg/ml; Group 2: 436 > vitamin B₁₂ level $\geq$ 253 pg/ml; Group 3: vitamin B₁₂ level $\geq$ 436 pg/ml. SD: standard deviation; Tp-e: T-wave peak and end point duration; QTc: QT corrected (by Bazett formula); QTd: QT dispersion (maximum and minimum QT-wave duration difference); QTc d: QTc dispersion (maximum and minimum QTc-wave duration difference). *Independent sample t-test between group 1 and group 2: p-value < 0.05. †Independent sample t-test between group 1 and group 3: p-value < 0.05. ‡Independent sample t-test between group 2 and group 3: p-value < 0.05.

Table III. Correlation analysis results of vitamin B12 levels and electrocardiography findings

Variables	Vitamin B ₁₂	
	r	p-value
Tp-e	-0.485	< 0.001
Tp-e/QT	-0.279	0.004
Tp-e/QTc	-0.327	< 0.001
QTd	-0.320	0.001
QTc d	-0.438	< 0.001

Tp-e: T-wave peak and end point duration; QTc: QT corrected (by Bazett formula); QTd: QT dispersion (maximum and minimum QT-wave duration difference); QTc d: QTc dispersion (maximum and minimum QTc-wave duration difference); Tp-e d: Tp-e dispersion (maximum and minimum Tp-e duration difference).

The autonomic nervous system is the key regulator of the physiological functions of the cardiovascular system. It is well known that vitamin B₁₂ deficiency causes impaired neuron myelination and thus cardiac autonomic dysfunction (11). In a study, hemodynamic and autonomic responses of patients with B₁₂ deficiency were examined with the tilt-table test, and diminished baroreflex response along with serious decrease in blood pressure was observed in these patients (2). Oner et al. reported that vitamin B₁₂ deficiency may cause sympathetic system baroreceptor dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in children (12). In addition, it has been shown in pediatric patients that B₁₂ deficiency causes heart rate variability by affecting the sympathetic and parasympathetic systems. In another study, spectral analyses of heart rate variability showed a decrease in both sympathetic and parasympathetic activity, and the interaction with the sympathetic system was found to be more pronounced (1). Our study results are also consistent with the hypothesis that autonomic nervous system dysregulation and deterioration in metabolic pathways cause changes in cardiac electrical activity.

Vitamin B₁₂ acts in cellular metabolic pathways that inhibit lipid peroxidation and free radical formation, and hence deficiency of vitamin B₁₂ is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis (9,13). Çelik et al. reported that their study results on a pediatric group with vitamin B₁₂ deficiency revealed a significant relationship between carotid intima-media thickness and autonomic modulation of heart rate variability (HRV) (9). Moreover, vitamin B₁₂ deficiency was found to be associated with left ventricular global and segmental myocardial deformation and reduced left ventricular ejection fraction in adults (14,15). It is well known that heart failure and atherosclerosis are predisposing factors for cardiac arrhythmias, especially ventricular tachycardia (16,17). In our study, we ruled out heart failure with echocardiography. Subclinical atherosclerosis may be the reason why the parameters associated with arrhythmia were different in our study population.

Several ECG parameters are accepted to be the indicators of predisposition to arrhythmia (18). Especially ventricular repolarization parameters are thought to play an important role in the formation of ventricular arrhythmias. Heterogeneity of repolarization, which is indicated by increased dispersion of repolarization, is a marker of ventricular arrhythmias. Most commonly used ventricular repolarization parameters are QT/QTc /QTd/QTcd intervals and T wave. Malignant arrhythmias are associated with an increase in the distribution of ventricular repolarization (19). A novel ECG parameter showing ventricular repolarization is the Tp-e interval. Even in patients with normal QTc, the Tp-e interval has been shown to be associated with ventricular arrhythmias and sudden death (20,21). On the other hand, body weight and heart rate are the major confounders for both QT and Tp-e intervals that make these indices less sensitive for predicting arrhythmias. Tp-e/QT ratios has also recently been used as a new electrocardiographic marker for ventricular repolarization (21), and it has been reported to be associated with malignant ventricular arrhythmias (22). Steadiness the of Tp-e/QTc ratio even in the dynamic variations of heart rate makes this parameter more useful compared to a single assessment of either Tp-e or QT intervals (23). In our study, as mentioned above, we examined almost all parameters that are strong indicators of ventricular repolarization and compared them between groups.

In a study by Solak et al, 64 children with B₁₂ deficiency were compared with 64 healthy controls. They found that the QTc, QTcd, Tp-e, Tp-e/QTc and Tp-e /QTcd were longer in the patient group (24). In our study, repolarization parameters were also found to be prolonged in line with the study of Solak et al. The similarity of the results may be due to recruitment of healthy individuals in both studies. Enrolment of subjects older than 18 years old and categorization of the study population considering vitamin B₁₂ percentiles were the different points in our study. The stronger negative correlation between vitamin B₁₂ levels and repolarization parameters in their study may be secondary to these methodological differences.

Ventricular arrhythmias are the most common cause of sudden cardiac death in healthy individuals. Especially Qt and Tp-e are the most recent ECG parameters that are thought to be associated with ventricular arrhythmias. Although the most common causes of ventricular arrhythmias are ischemia and heart failure, the etiopathogenesis of many sudden cardiac deaths still remains unclear (25,26). Considering that low vitamin B₁₂ level is associated with autonomic dysfunction, subclinical atherosclerosis, heart rate variability, and myocardial deformation, it may also be associated with some of these unclarified ventricular arrhythmias.

STUDY LIMITATIONS

Our study has some limitations. The first is the limited number of the study population. Since the design of our study was retrospective, subsequent ECGs and long-term arrhythmic outcomes of the participants could not be evaluated. We could not present

any information on whether vitamin B₁₂ replacement or dietary recommendations would have any impact on repolarization parameters. Further studies with appropriate designs are needed in this regard. On the other hand, our study provides valuable information about the effects of low vitamin B₁₂ levels on arrhythmic parameters in asymptomatic healthy adults, and will pave the way for other studies on this topic.

CONCLUSION

In conclusion, our study shows that low vitamin B₁₂ levels in healthy individuals may cause repolarization disorders that increase arrhythmogenic susceptibility. Close follow-up of these patients in terms of arrhythmic events may be beneficial.

REFERENCES

1. Aytemir K, Aksöyek S, Büyüksak Y, Haznedaroğlu I, Atalar E, Ozer N, et al. Assessment of autonomic nervous system functions in patients with vitamin B₁₂ deficiency by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(6):975-8. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00883.x
2. Beitzke M, Pfister P, Fortin J, Skrabal F. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B₁₂ deficiency. *Auton Neurosci* 2002;97:45-54. DOI: 10.1016/s1566-0702(01)00393-9
3. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases* 2015;3(8):705-20. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i8.705
4. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41(6):567-74. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
5. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995;43:1290-7. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07408.x
6. Oh R, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67:979-86.
7. Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B₁₂ in health and disease. *Nutr Rev* 2004;62(6):3-12; discussion S13. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00070.x
8. Woo KS, Kwok TC, Celermajor DS. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients* 2014;6(8):3259-73. DOI: 10.3390/nu6083259
9. Celik SF, Celik E. Subclinical atherosclerosis and impaired cardiac autonomic control in pediatric patients with Vitamin B₁₂ deficiency. *Niger J Clin Pract* 2018;21:1012-6. DOI: 10.4103/njcp.njcp_345_17
10. Sucharita S, Thomas T, Sowmya S, Krishnamachari S, Kurpad AV, Vaz M. Sub-clinical Vitamin B₁₂ Deficiency and Heart Rate Variability Across Life Cycle. *Curr Aging Sci* 2016;9:217-23. DOI: 10.2174/1874609809666160211125218
11. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J* 2019;43:3-30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259
12. Öner T, Güven B, Tavli V, Mese T, Yilmazer MM, Demirpence S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and vitamin B₁₂ deficiency in adolescents. *Pediatrics* 2014;133:138-42. DOI: 10.1542/peds.2012-3427
13. Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, Davoodi G, Mahmoodian M, Fallah N, et al. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2006;6:38. DOI: 10.1186/1471-2261-6-38
14. Herzlich BC, Lichstein E, Schulhoff N, Weinstock M, Pagala M, Ravindran K, et al. Relationship among homocyst(e)ine, vitamin B-12 and cardiac disease in the elderly: association between vitamin B-12 deficiency and decreased left ventricular ejection fraction. *J Nutr* 1996;126:1249-53. DOI: 10.1093/jn/126.suppl_4.1249S
15. Kaya Z, Bicer A, Yalcin F, Er A, Camuzcuoglu A, Korkmaz N, et al. Impaired global and segmental myocardial deformation assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Cardiol J* 2014;21:60-6. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0059
16. Andersen DC, Kragholm K, Petersen LT, Graff C, Sørensen PL, Nielsen JB, et al. Association between vectorcardiographic QRS area and incident heart failure diagnosis and mortality among patients with left bundle branch block: A register-based cohort study. *J Electrocardiol* 2021;69:30-5. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2021.09.002
17. Wit AL, Peters NS. The role of gap junctions in the arrhythmias of ischemia and infarction. *Heart Rhythm* 2012;9:308-11. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.09.056
18. Piccirillo G, Moscucci F, Fabietti M, Di Iorio C, Mastropietri F, Sabatino T, et al. Age, gender and drug therapy influences on the resting ECG is associated with electrical risk score. *J Electrocardiol* 2020;59:88-92. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.01.009
19. Yayla C, Bilgin M, Akboga MK, Gayretli Yayla K, Canpolat U, Dinc Asarcikli L, et al. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016;21:287-93. DOI: 10.1111/anec.12298
20. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:441-7. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.960658
21. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:85-94. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2012.00493.x
22. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med* 2006;259:48-58. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01587.x
23. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-74. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
24. Solak N, Yolcu C, Elevli M, Sahin K. Evaluation of Relationship Between Tp-E Interval Values and QT Dispersion in Electrocardiogram in Children With B₁₂ Vitamin Deficiency. *Med Bull Haseki* 2021;59:203-9. DOI: 10.4274/haseki.galenos.2021.7001
25. Tereshchenko LG, Soliman EZ, Davis BR, Oparil S. Risk stratification of sudden cardiac death in hypertension. *J Electrocardiol* 2017;50:798-801. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.012
26. Wasfy MM, Hutter AM, Weiner RB. Sudden Cardiac Death in Athletes. *Methuist Debakey Cardiovasc J* 2016;12:76-80. DOI: 10.14797/mdcj-12-2-76



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Higher carbohydrate quality index is associated with better adequate micronutrient consumption in Brazilian women

El mayor índice de calidad de los carbohidratos se asocia a un mejor consumo adecuado de micronutrientes en mujeres brasileñas

Leandro Teixeira Cacau¹, Helena Alves de Carvalho Sampaio², Antônio Augusto Ferreira Carioca³, Ilana Nogueira Bezerra², Luiz Gonzaga Porto Pinheiro⁴, Paulo Henrique Diógenes Vasques⁴, Daianne Cristina Rocha², Ayana Florencio Meneses², Ana Luiza de Rezende Ferreira Mendes²

¹Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP. Brazil. ²Centro de Ciências da Saúde. Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, CE. Brazil.

³Centro de Ciências da Saúde. Universidade de Fortaleza. Fortaleza, CE. Brazil. ⁴Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Ceará. Fortaleza, CE. Brazil

Abstract

Introduction: inadequate consumption of micronutrients is an emerging public health problem that can compromise health.

Objectives: to assess whether the quality of dietary carbohydrates is associated with the consumption of 13 micronutrients in a sample of women monitored by the Brazilian Unified Health System.

Methods: this cross-sectional study included 648 women monitored by the Brazilian Unified Health System. The association between quality of dietary carbohydrates and adequacy of consumption of 13 micronutrients was investigated using logistic regression models adjusted for potential confounding variables.

Results: the consumption of micronutrients increased as the quality of carbohydrates improved. The micronutrients with the highest prevalence of inadequate intake were vitamin A, magnesium, manganese, and thiamine. After adjustments using logistic regression models, women in the third tertile of the carbohydrate quality index were less likely to have an inadequate consumption of magnesium (odds ratio (OR), 0.29; 95 % confidence interval (CI), 0.14-0.59), manganese (OR, 0.32; 95% CI, 0.21-0.49), and copper (OR, 0.22; 95% CI, 0.12-0.37).

Conclusions: intake of a higher quality of dietary carbohydrates is associated with improved adequacy in consumption of most micronutrients in women monitored by the Brazilian Unified Health System, especially magnesium, manganese, and copper, after adjustment using regression models.

Keywords:

Carbohydrate quality.
Micronutrient consumption
adequacy. Food
consumption. Women's
health.

Received: 21/04/2021 • Accepted: 06/02/2022

Funding: this research received no external funding.

Conflicts of interest: the authors declare that there are no conflicts of interest.

Cacau LT, Sampaio HAC, Carioca AAF, Bezerra IN, Pinheiro LGP, Vasques PHD, Rocha DC, Meneses AF, Mendes ALRF. Higher carbohydrate quality index is associated with better adequate micronutrient consumption in Brazilian women. Nutr Hosp 2022;39(3):594-602

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03662>

Correspondence:

Leandro Teixeira Cacau. Faculdade de Saúde Pública.
Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 715.
Cerqueira César. São Paulo, SP 01246-904. Brazil
e-mail: lcacau@usp.br

Resumen

Introducción: el consumo inadecuado de micronutrientes es un problema de salud pública emergente que puede comprometer la salud.

Objetivos: evaluar si la calidad de los carbohidratos de la dieta está asociada con el consumo de 13 micronutrientes en una muestra de mujeres monitoreadas por el Sistema Único de Salud de Brasil.

Métodos: este estudio transversal incluyó a 648 mujeres monitoreadas por el Sistema Único de Salud de Brasil. La asociación entre la calidad de los carbohidratos de la dieta y la adecuación del consumo de 13 micronutrientes se investigó mediante modelos de regresión logística ajustados por posibles variables de confusión.

Resultados: el consumo de micronutrientes aumentó a medida que mejoraba la calidad de los carbohidratos. Los micronutrientes con mayor prevalencia de ingesta inadecuada fueron: vitamina A, magnesio, manganeso y tiamina. Después de los ajustes mediante modelos de regresión logística, las mujeres del tercer tercil del índice de calidad de carbohidratos tenían menos probabilidades de tener un consumo inadecuado de magnesio (*odds ratio* (OR): 0,29; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,14-0,59), manganeso (OR: 0,32 ; IC del 95 %: 0,21 a 0,49) y cobre (OR: 0,22; IC del 95 %: 0,12 a 0,37).

Conclusiones: la ingesta de una mayor calidad de carbohidratos en la dieta se asocia con una mejor adecuación en el consumo de la mayoría de los micronutrientes en mujeres monitoreadas por el Sistema Único de Salud de Brasil, especialmente magnesio, manganeso y cobre, después del ajuste mediante modelos de regresión.

Palabras clave:

Calidad de carbohidratos.
Adecuación del consumo de micronutrientes.
Consumo de comida. Salud de la mujer.

INTRODUCTION

Dietary indices are effective in assessing diet quality and the adherence of populations to dietary recommendations for food and nutrient consumption (1). In relation to micronutrients, epidemiological studies in Brazil reveal an inadequate consumption in children (2), adolescents (3), adults (4), and the elderly (5).

Knowing that inadequacy of micronutrient consumption is related to several chronic diseases (6), strategies that evaluate and ensure the adequacy of their consumption are of interest. Macronutrients have already been reported as important factors influencing adequacy of consumption for some micronutrients (7), and previous studies have evaluated both the quantity (8-10) and the quality (11-13) of carbohydrates in the diet as factors influencing adequacy of consumption of micronutrients. Recently, the evaluation of the quality of carbohydrates has been reported to be more relevant than the evaluation of its quantity (14). One of the methods for evaluating the quality of carbohydrates in the diet is by using the carbohydrate quality index (CQI) (11), which considers the amount of fiber, the glycemic index, and the relationship between the intake of whole grains and total grains as well as between the intake of solid carbohydrates and total carbohydrates.

Studies evaluating the relationship between the quality of dietary carbohydrates as measured by CQI and the consumption of micronutrients are scarce (11,15), as are studies that evaluate these variables specifically in women. In a study on women carried out by our research group (16), the micronutrients whose consumption was consistently associated with a CQI value were identified, but the relationship has not been thoroughly investigated.

Considering that adequate consumption of several micronutrients is associated with health benefits (17) and a lower risk of developing chronic diseases in women, such as breast cancer (18,19) and osteoporosis (20), it is important to assess the adequacy of micronutrient consumption in women since reports have shown their consumption to be inadequate in this group (21-23). It is also important to understand how the quality of the dietary carbohydrates that women consume can influence the adequacy of micronutrient consumption. Thus, the purpose of this study was to assess whether the quality of dietary carbo-

hydrates, as measured using the CQI, is associated with adequacy of consumption for 13 micronutrients in a sample of women monitored by the Brazilian Unified Health System.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION

This study examined data from the Prevendo Project: Health, Aging, Diet, and Inflammation, which was a cross-sectional study that aimed to develop, validate, and/or standardize instruments for use in the routine care of the Unified Health System (SUS) in Brazil. The Prevendo project was approved by the Human Research Ethics Committee of the State University of Ceará under protocol number 314.351, in accordance with the standards established by the Resolution No. 466/2012 of the Brazilian National Health Council. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and all participants provided a written informed consent.

The study population consisted of women monitored by SUS who sought care at a health unit, which acts as a reference service in mastology in the SUS. In summary, 672 women were interviewed who met the inclusion criteria: consenting to participate in the study, age >18 years, absence of cancer in any anatomical site, absence of any disease that prevented participation in any stage of the study (for example, cognitive impairment), those on monitoring by the SUS, those who underwent mammography at the service, and those who were not pregnant or lactating.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Data collection was carried out between 2016 and 2017, and included the application of a structured questionnaire containing questions regarding sociodemographic data (age, education, income, marital status, and self-declared color), lifestyle (smoking and food consumption), and anthropometrics (weight, body mass-index (BMI) waist circumference, and percentage of body fat).

Age was recorded in complete years and used consistently. The level of education was defined as the years of completed study categorized as follows: ≤ 8 years of study, 9 to 11 years of study, and ≥ 12 years of study. Marital status was categorized into married and unmarried (because of the low number of women in other categories). The self-declared color was classified as white and nonwhite. Income was collected in minimum wages and classified as < 1 , 1 to 3 and > 3 . The prevailing minimum wage established by the Brazilian government at the time of data collection was US\$ 185 (R\$ 937). Smoking habit was categorized as smoker and nonsmoker (those who never smoked or had quit smoking).

ANTHROPOMETRIC ASSESSMENT

Anthropometric data were obtained according to the Center for Disease Control and Prevention protocol (24). Weight and height were obtained using a Filizola® scale with an attached stadiometer having a capacity of 200 kg (100 g range) and 2.00 m (1.0 cm range). BMI was calculated from these data and classified according to WHO recommendations based on the stage of life of the women (25).

Waist circumference (WC) was measured with an inelastic tape placed directly on the skin at the midpoint of the distance between the last rib and the iliac crest in a horizontal direction without causing skin compression. This was performed while the participant was standing with feet together, arms outstretched, and abdomen relaxed. WC was classified into adequate (< 88 cm) and elevated (≥ 88 cm) (25).

Body fat percentage (%BF) was assessed by ultrasound using the BX2000 (BodyMetrix Pro System, IntellaMetrix Inc.) with an established protocol that uses the anatomical points of measurement of the skin folds in the abdomen, triceps, and suprailiac region. %BF was classified into adequate (up to 32 %) and inadequate (> 32 %) (26).

ASSESSMENT OF FOOD CONSUMPTION

The participants were required to provide two 24-hour food recalls (R24h) on two nonconsecutive days, one being on a weekend. The first R24h was obtained at the time of the interview with the participant while the second was obtained through telephone contact or home visit. The interviews to obtain the R24h were performed by properly trained nutrition students and nutritionists.

Data were entered in a software developed to standardize the entry of food consumption data based on the first National Food Survey component of the 2008-2009 Family Budget Survey (27). After entry, the data were transferred to the Statistical Analysis System (SAS) to analyze nutrient compositions using the Table of Nutritional Composition of Foods Consumed in Brazil, which was prepared by the POF 2008-2009 (28). To reduce errors inherent to the methods of assessing food consumption, nutritional composition data were adjusted to remove intraper-

sonal variance using the Multiple Source Method (MSM), a statistical program available online to estimate the usual intake of nutrients and foods. A total of 13 micronutrients were analyzed which were as follows: zinc, selenium, magnesium, manganese, copper, phosphorus, vitamins A, E, D, thiamine, riboflavin, niacin, and pyridoxine. The adequacy of micronutrient consumption was determined by the cutoff point of the estimated average requirement (EAR). This is a simplified method of the probability method, which estimates the proportion of individuals with values below the EAR (29).

CARBOHYDRATE QUALITY INDEX

The CQI was applied to assess the quality of dietary carbohydrates. CQI considers the glycemic index, fiber content (quantity in grams), the relationship between whole grains (whole grains + products prepared with whole flour) and total grains (whole grains + refined grains + products prepared with whole and refined flours), and the relationship between solid carbohydrates and total carbohydrates (liquid carbohydrates + solid carbohydrates) in the diet (11).

Dietary liquid carbohydrates were estimated by the sum of carbohydrate values from sugary drinks and fruit juices, while dietary solid carbohydrates corresponded to the carbohydrate content of other foods with any carbohydrate content. In the CQI, the GI is analyzed continuously; however, we also categorize the diets into low, moderate, or high GI, where low GI ≤ 55 ; moderate GI = 56 to 69; and high GI ≥ 70 . We also determined the glycemic load (GL), as the GL has a relationship with the GI, as well as with the consumption of micronutrients (12). The GL is calculated by multiplying the quantity in grams of the carbohydrate with the GI, divided by 100 (12). The GL was considered low if the value was < 80 , moderate if between 80 and 120, and high if > 120 . Each CQI criterion was scored from 1 to 5 and the values were added to determine the CQI, which varied from 4 to 20 points (Table I) (11). Based on their CQI values, the participants were divided into tertiles.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive analyses were performed according to the tertiles of the carbohydrate quality index, with mean and standard deviation for continuous variables and percentage and a 95 % confidence interval (95 % CI) for categorical variables. ANOVA or Pearson's chi-square test were used to assess statistical significance between means and percentages, respectively.

Logistic regression analyses were performed to assess the association between the tertiles of the carbohydrate quality index (tertile 1 was considered as the reference) and the adequacy of micronutrient consumption (adequate consumption was considered as the reference). The models were adjusted for age (continuous), smoking habit (smoker or nonsmoker), marital status (married or not married), level of education (< 8 years, 9 to 11 years

Table I. Criteria used to determine the carbohydrate quality index

Components	Index range	Criteria for minimum score	Criteria for maximum score
Dietary fiber intake (g/d)	1-5	Minimum dietary fiber intake	Maximum dietary fiber intake
Glycemic index	1-5	Maximum glycemic index	Minimum glycemic index
Ratio of whole grains (whole grains to refined grains or their products)	1-5	Minimum value of this ratio	Maximum value of this ratio
Ratio of solid carbohydrates: solid carbohydrates to liquid carbohydrates)	1-5	Minimum value of this ratio	Maximum value of this ratio
Total index	4-20	..	..

or > 12 years of study), GL of the diet (low, moderate, or high), and energy intake. Crude and adjusted odds ratios (ORs) were estimated with their respective 95 % CI and p-value. All analyses were performed using the R software, version 3.6.3. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Of the 672 women interviewed, 24 were excluded for non-availability of complete data, leading to a final count of 648 women evaluated in this study. Table II shows the characteristics of the women who participated in the study according to CQI tertiles. Women in the third tertile of the CQI were more likely to be unmarried, have a moderate/low dietary GL, and have a higher consumption of solid carbohydrates. The consumption of micronutrients increased in higher CQI tertiles, with the exception of selenium. No statistical difference was found between the CQI tertiles regarding the consumption of vitamin A and riboflavin. In addition, pyridoxine consumption values remained unchanged in the CQI tertiles.

Table III shows the rates of inadequate consumption of micronutrients according to CQI tertiles. Women classified in the third tertile had a lower rate of inadequate consumption, except for magnesium and thiamine.

Table II. Characteristics of women studied according to tertiles of Carbohydrate Quality Index. Fortaleza, 2020

	Carbohydrate Quality Index						<i>p</i> -value*
	1 st tertile 5-11		2 nd tertile 12-13		3 rd tertile 14-20		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
CQI (continuous)	9	1.7	12	0.5	16	1.5	-
<i>n</i>	286	152	210	-			
Age (years)	52	9.4	52	9.6	52	8.8	0.339
BMI (kg/m ²)	28.8	5.0	29.0	4.6	28.9	4.7	0.709
<i>Smoking habit (%)</i>							0.133
Non-smoker	43.3		24.5		32.3		
Smoker	52.7		12.7		34.5		
<i>Education level (in years) (%)</i>							0.154
≤ 8	47.0		19.6		33.3		
9 to 11	42.6		26.0		31.4		
≥ 12	36.2		31.9		31.9		
<i>Income (%)</i>							0.171
< 1	47.7		20.5		31.8		
1 to 3	46.5		21.9		31.6		
> 3	35.3		29.5		35.3		
<i>Ethnicity (%)</i>							0.559
White	46.9		24.6		28.5		
Non-white	43.4		23.6		33.4		

(Continues on next page)

Table II (Cont.). Characteristics of women studied according to tertiles of Carbohydrate Quality Index. Fortaleza, 2020

	Carbohydrate Quality Index						<i>p</i> -value*
	1 st tertile 5-11		2 nd tertile 12-13		3 rd tertile 14-20		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
<i>Marital status (%)</i>							0.039
Married	45.7		26.2		28.0		
Not married	42.5		20.6		36.9		
<i>Glycemic index (%)</i>							< 0.001
Low	20.8		25.0		54.2		
Moderate	33.3		25.3		41.5		
High	73.0		18.9		8.1		
<i>Glycemic load (%)</i>							0.092
Low	45.8		22.6		31.7		
Moderate	39.6		23.4		36.9		
High	26.3		47.4		26.3		
<i>Waist circumference (%)</i>							0.310
No risk	47.3	20.8	31.8				
At risk	42.0	25.3	32.6				
<i>Waist-hip ratio (%)</i>							0.740
No risk	45.4	23.6	31.0				
At risk	42.6	23.6	33.7				
<i>Body fat (%)</i>							0.164
Appropriate	47.7	24.8	27.5				
Inappropriate	41.7	23.5	34.8				
Energy (kcal)	1578.3	393.5	1677.8	397.6	1752.2	378.0	< 0.001
Carbohydrates (g)	73.8	19.6	75.47	17.9	79.0	17.8	0.002
Solid carbohydrates (g)	186.8	75.3	265.7	179.0	290.4	116.2	< 0.001
Liquid carbohydrates (g)	30.3	29.7	35.1	30.4	31.6	28.1	0.561
Fiber (g)	12.2	5.8	18.3	7.8	26.2	10.2	< 0.001
Zn (mg)	8.4	2.7	8.5	2.2	9.0	2.2	0.003
Se (µg)	88.3	22.7	89.2	19.5	84.5	23.7	0.002
Mg (mg)	181.4	71.0	197.8	47.8	225.3	55.7	< 0.001
Mn (mg)	1.7	1.1	1.9	0.7	2.2	0.7	< 0.001
Ca (mg)	480.8	406.7	525.9	228.5	548.4	218.3	0.017
P (mg)	869.2	238.2	902.5	201.8	967.9	228.2	< 0.001
Cu (mg)	0.8	0.5	0.8	0.4	0.9	0.4	< 0.001
Vitamin A (µg)	346.8	404.9	339.1	293.6	359.4	313.6	0.717
Vitamin E (mg)	3.1	2.5	3.2	1.0	3.7	1.2	< 0.001
Vitamin C (mg)	232.0	256.1	275.2	267.5	308.9	240.4	< 0.001
Vitamin D (µg)	3.2	1.9	3.2	1.5	3.6	1.8	0.026
Thiamine (mg)	0.9	0.3	1.0	0.2	1.1	0.3	< 0.001
Riboflavin (mg)	1.5	0.4	1.6	0.4	1.6	0.4	0.101
Niacin (mg)	16.7	5.2	17.2	5.1	17.7	4.6	0.029
Pyridoxine (mg)	1.5	0.5	1.5	0.4	1.5	0.4	0.023

*ANOVA or Chi² for means and proportions, respectively.

Table III. Percentages of inadequate consumption of micronutrients evaluated according to tertiles of the Carbohydrate Quality Index. Fortaleza, 2020

Micronutrients [†] (%)	Carbohydrate Quality Index				p-value*
	Total (n) [‡]	1 st tertile	2 nd tertile	3 rd tertile	
Zinc	153	56.2	22.9	20.9	< 0.001
Magnesium	579	46.6	24.4	29.0	< 0.001
Manganese	343	56.1	22.8	21.1	< 0.001
Copper	205	63.9	23.4	12.7	< 0.001
Phosphorus	28	71.4	21.4	7.1	0.004
Thiamine	254	52.8	22.8	24.4	< 0.001
Niacin	33	48.5	33.3	18.2	0.152
Pyridoxine	162	56.8	24.1	19.1	< 0.001
Vitamin A	588	44.2	23.5	32.3	0.986
Vitamin C	27	66.7	18.5	14.8	0.044

[†]Vitamin E, D and riboflavin have inadequate consumption above 90 %. Selenium less than 1 % of inadequacy, it is not possible to adjust models for these nutrients.

[‡]Total women with inadequate consumption. *Chi² test.

In general, the micronutrients that demonstrated the lowest consumption rates were vitamin A, magnesium, manganese, and thiamine.

Table IV presents the crude and adjusted ORs of the logistic regression analyses for the micronutrients zinc, magnesium, manganese, copper, phosphorus, thiamine, and pyridoxine. It was not possible to perform a regression analysis for vitamin E, vitamin D, selenium, and riboflavin, as this would violate the applicability criteria of the logistic regression model considering that all women demonstrated low percentages of inadequacy (6 % and 2 % for selenium and riboflavin, respectively) or low percentages of adequacy (6 % for vitamin D) for these micronutrients and a rate of 99.9 % of inadequacy in consumption of vitamin E (data not shown).

In the evaluation of crude ORs using logistic regression models, women classified in the second tertile showed a lower prevalence of inadequacy in consumption of manganese (OR, 0.52; 95 % CI, 0.34-0.77) and copper (OR, 0.55; 95 % CI, 0.36-0.82), while women classified in the third tertile showed a lower prevalence of inadequacy for all micronutrients evaluated in the logistic regression (zinc [OR, 0.42; 95 % CI, 0.26-0.66], magnesium [OR, 0.24; 95 % CI, 0.13-0.43], manganese [OR, 0.26; 95 % CI, 0.17-0.37], copper [OR, 0.17; 95 % CI, 0.10-0.26], thiamine [OR, 0.47; 95 % CI, 0.32-0.69], and pyridoxine [OR, 0.37; 95 % CI, 0.23-0.57]).

After the first adjustment, adequacy of consumption of manganese (OR, 0.54; 95 % CI, 0.35-0.81) and copper (OR, 0.58; 95 % CI, 0.38-0.90) remained inversely associated with women in the second CQI tertile. In women classified in the third tertile, the significant inverse associations continued with $p < 0.001$ for all micronutrients except phosphorus (OR, 0.12; 95 % CI, 0.02-

0.44). There were no changes in the ORs of the third tertile in the adjusted model compared with those in the crude model.

In the final adjustment model (adjusted by model 2 and energy intake), only consumption of manganese remained significant (OR, 0.58; 95 % CI, 0.35-0.91) in the second CQI tertile, while in the third tertile, consumption of magnesium (OR, 0.29; 95 % CI, 0.14-0.59), manganese (OR, 0.32; 95 % CI, 0.21-0.49), and copper (OR, 0.22; 95 % CI, 0.12-0.37) remained strongly significant ($p < 0.001$).

DISCUSSION

This study evaluated the association between the quality of dietary carbohydrates and the adequacy of micronutrient consumption in a sample of women monitored by the SUS. Adequacy of consumption of the minerals magnesium, manganese, and copper was inversely associated with the quality of dietary carbohydrates in women classified in the third tertile of the CQI after final adjustments using the regression models.

In this study, the micronutrients with the highest prevalence of inadequate consumption were vitamin A, magnesium, manganese, thiamine, copper, pyridoxine, and zinc. These findings are consistent with the previous reports on micronutrient consumption inadequacy in the Brazilian population (4,5,30).

Most previous studies have sought to identify factors associated with adequate micronutrient consumption (31-33), while few studies have focused on investigating the dietary patterns (34), and diet quality (35) as a means of determining the adequacy of micronutrient consumption. In a previous study (16)

Table IV. Crude and adjusted analysis of association between tertiles of Carbohydrate Quality Index with adequacy of micronutrient consumption. Fortaleza, 2020

Adequacy	Carbohydrate Quality Index						
	1 st tertile	2 nd tertile			3 rd tertile		
		OR	(95 % CI)	p-value*	OR	(95 % CI)	p-value*
<i>Zinc</i>							
Model 1	Ref.	0.70	(0.48-1.21)	0.117	0.42	(0.26-0.66)	< 0.001
Model 2 [†]	Ref.	0.76	(0.46-1.16)	0.254	0.42	(0.27-0.67)	< 0.001
Model 3 [‡]	Ref.	1.12	(0.63-1.98)	0.687	0.86	(0.49-1.48)	0.582
<i>Magnesium</i>							
Model 1	Ref.	0.76	(0.35-1.72)	0.497	0.24	(0.13-0.43)	< 0.001
Model 2 [†]	Ref.	0.81	(0.36-1.91)	0.618	0.23	(0.12-0.43)	< 0.001
Model 3 [‡]	Ref.	0.98	(0.38-2.59)	0.963	0.29	(0.14-0.59)	< 0.001
<i>Manganese</i>							
Model 1	Ref.	0.52	(0.34-0.77)	0.001	0.26	(0.17-0.37)	< 0.001
Model 2 [†]	Ref.	0.54	(0.35-0.81)	0.003	0.25	(0.17-0.36)	< 0.001
Model 3 [‡]	Ref.	0.58	(0.36-0.91)	0.018	0.32	(0.21-0.49)	< 0.001
<i>Copper</i>							
Model 1	Ref.	0.55	(0.36-0.82)	0.004	0.17	(0.10-0.26)	< 0.001
Model 2 [†]	Ref.	0.58	(0.38-0.90)	0.013	0.16	(0.10-0.26)	< 0.001
Model 3 [‡]	Ref.	0.72	(0.43-1.19)	0.199	0.22	(0.12-0.37)	< 0.001
<i>Phosphor</i>							
Model 1	Ref.	0.55	(0.20-1.32)	0.205	0.13	(0.02-0.44)	0.005
Model 2 [†]	Ref.	0.52	(0.18-1.28)	0.180	0.12	(0.02-0.41)	0.004
Model 3 [‡]	Ref.	0.61	(0.17-1.94)	0.426	0.27	(0.04-1.21)	0.126
<i>Thiamine</i>							
Model 1	Ref.	0.70	(0.47-1.04)	0.083	0.47	(0.32-0.69)	< 0.001
Model 2 [†]	Ref.	0.74	(0.49-1.13)	0.162	0.47	(0.32-0.70)	< 0.001
Model 3 [‡]	Ref.	1.03	(0.61-1.73)	0.920	0.88	(0.55-1.43)	0.616
<i>Pyridoxine</i>							
Model 1	Ref.	0.73	(0.47-1.12)	0.157	0.37	(0.23-0.57)	< 0.001
Model 2 [†]	Ref.	0.79	(0.50-1.24)	0.305	0.36	(0.22-0.57)	< 0.001
Model 3 [‡]	Ref.	1.06	(0.62-1.79)	0.837	0.62	(0.36-1.04)	0.073

[†]Model adjusted for age (continuous), marital status, education, smoking and glycemic load of the diet. [‡]Model adjusted by Model 2 and energy (kcal). *Wald test.

carried out by our research group, micronutrients whose consumption was consistently associated with the CQI value were identified, but this relationship has not been thoroughly investigated. Thus, in the current study, we sought to understand the relationship of CQI with the adequacy of micronutrient consumption using logistic regression models properly adjusted for potential confounding variables. Therefore, we found that women classified in the third tertile of the CQI, who had the highest CQI values, had a lower prevalence of inadequate consumption of magnesium, manganese, and copper in all three models, including the crude and adjusted ones, and lower prevalence of inadequate consumption for zinc, magnesium, manganese, copper, phosphorus, thiamine, and pyridoxine in the crude models after adjusting for the variables of age, education, marital status, and GL in the diet.

Previous studies (11,15) that assessed the relationship of CQI with the adequacy of micronutrients found that individuals in the largest quintiles of CQI were less likely to have inadequate consumption of micronutrients. However, these studies assessed the inadequacy of micronutrient intake in two ways: one assessed the chance of failing to meet four or more DRI recommendations (> 4 DRI) and failing to meet eight or more DRI recommendations (> 8 DRI) according to CQI quintiles (11), while the other study assessed the chance of not meeting six or more DRI recommendations (> 6 DRI) and eight or more DRI recommendations (> 8 DRI) also according to CQI quintiles (15). Both studies were performed in the Europe population. In our study, we aimed to investigate the relationship of each micronutrient with the tertiles of the CQI, and we found that those women in the third tertile

in the CQI were less likely to have inadequate consumption for magnesium, manganese, and copper, after adjustments to the regression model.

The carbohydrate consumption in grams was similar in all tertiles, ranging from 74 to 79 g, suggesting that the quality of dietary carbohydrates may have been the factor that contributed to the adequacy of micronutrient consumption. Women in the third tertile had a higher consumption of solid carbohydrates; this can be explained by the fact that solid foods generally have a low GI, good fiber content, and micronutrient composition, and include foods such as fruits, vegetables, and cereals (36). Liquid carbohydrates, which are usually in the form of sugary drinks such as sweetened soft drinks and fruit juices, are less nutritious and have a high GI (14,36).

Regarding the components of CQI and the adequacy of micronutrients, there are studies that have assessed the relationship between GI and the adequacy of micronutrient consumption. These studies found that individuals with diets containing a high glycemic index are more likely to have inadequate consumption of several micronutrients (12,13,37). A study with children and adolescents in Australia showed that individuals who exceed 20 % of the total energy intake from free sugar consumption are more likely to have inadequate consumption of micronutrients (38), while a study using NHANES data from 2009–2014 (39) found a significant association between the intake of added sugars and the percentage of the population below the EAR for only 3 of the 17 micronutrients evaluated: calcium, magnesium, and vitamin D.

Over time, assessment of the quality of dietary carbohydrates has become more relevant than assessment of their quantity (14). Thus, increased consumption of sources of carbohydrates with added sugar and sugary drinks is known to be associated with obesity, diabetes, cardiovascular diseases, and inadequate micronutrient consumption (10,40). In contrast, foods such as fruits, vegetables, whole grains, and tubers are options for sources of good quality carbohydrates, which also have favorable micronutrient compositions (14). Thus, the CQI is an instrument that captures different dimensions of dietary carbohydrates by evaluating GI, fibers, liquid carbohydrates, whole grains, and other characteristics of carbohydrates. The CQI can be quite useful, as it evaluates the characteristics of the carbohydrates in the diet in a more holistic way.

Despite the promising results, the present study has some limitations. The data used here were obtained using a cross-sectional design, and it was thus not possible to evaluate temporal sequences. In addition, the assessment of food intake was susceptible to measurement errors; although adjustment measures like training of interviewers and removal of intrapersonal variance were adopted, there may still have been inaccuracies in the consumption data. Another limitation of our study is that we did not collect information on the use of dietary supplements.

We observed that the participants had an inadequate consumption of most of the micronutrients evaluated. However, those in the third tertile of the CQI demonstrated a higher prevalence of adequacy, showing that the quality of carbohydrates was

correlated to the adequacy of consumption of micronutrients, especially magnesium, manganese, and copper, when potential confounding variables were controlled. Thus, we believe that the CQI is a promising tool in the evaluation of quality in dietary carbohydrates given its ease of determination, allowing the assessment of dietary adequacy to aid in the prevention and control of many diseases and conditions in which food is an important factor.

In conclusion, the results of the study demonstrated that higher CQI values were associated with improved adequacy in the consumption of most of the micronutrients evaluated in the women monitored by the SUS, with emphasis on magnesium, manganese, and copper, after performing necessary adjustments using regression models. Our findings suggest that CQI can be a useful tool for assessing the quality of dietary carbohydrates and for identifying inadequacies in micronutrient intake. Moreover, the estimation of CQI highlights the relevance of an increased consumption of whole grains and fibers and a decreased consumption of added sugar in ensuring adequate micronutrient consumption, in addition to a reduction in the health risks associated with dietary intake of excess sugar and simple carbohydrates.

REFERENCES

1. Ocké MC. Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: Dietary quality scores and dietary pattern analysis. *Proc Nutr Soc* 2013;72(2):191-9. DOI: 10.1017/S0029665113000013
2. Carvalho CA, FONSECA PCA, Priore SE, Franceschini SCC, Novaes JF. Food consumption and nutritional adequacy in Brazilian children: a systematic review. *Rev Paul Pediatr* 2015;33(2):211-21. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.03.002
3. Souza AM, Barufaldi LA, Abreu GA, Giannini DT, Oliveira CL, Santos MM, et al. ERICA: intake of macro and micronutrients of Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica* 2016;50(Suppl 1):5s. DOI: 10.1590/S01518-8787.2016050006698
4. Araujo MC, Bezerra IN, Barbosa FS, Junger WL, Yokoo EM, Pereira RA, et al. Macronutrient consumption and inadequate micronutrient intake in adults. *Rev Saude Publica* 2013;47(Suppl 1). DOI: 10.1590/s0034-89102013000700004
5. Fisberg RM, Marchioni DML, Castro MA, Junior EV, Araújo MC, Bezerra IN, et al. Inadequate nutrient intake among the Brazilian elderly: National Dietary Survey 2008–2009. *Ver Saude Publica* 2013;47(Suppl 1). DOI: 10.1590/s003489102013000200008
6. Tulchinsky TH. Micronutrient Deficiency Conditions: Global Health Issues. *Public Health Rev* 2010;32:243-55. DOI: 10.1186/s40985-017-0071-6
7. Blumfield M, Hure A, MacDonald-Wicks L, Smith R, Simpson S, Raubenheimer D, et al. The Association between the Macronutrient Content of Maternal Diet and the Adequacy of Micronutrients during Pregnancy in the Women and Their Children's Health (WATCH) Study. *Nutrients* 2012;4:1958-76. DOI: 10.3390/nu4121958
8. Gibson SA. Dietary sugars intake and micronutrient adequacy: A systematic review of the evidence. *Nutr Res Rev* 2007;20(2):121-31. DOI: 10.1017/S0954422407797846
9. Crowe TC. Safety of low-carbohydrate diets. *Obes Rev* 2005;6:235-45. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2005.00196.x
10. Fulgoni VL, Courtney Gaine P, Scott MO, Ricciuto L, Diffrancesco L. Micronutrient dilution and added sugars intake in U.S. adults: Examining this association using nhanes 2009–2014. *Nutrients* 2020;12(4):985. DOI: 10.3390/nu12040985
11. Zazpe I, Sánchez-Taínta A, Santiago S, De La Fuente-Arillaga C, Bes-Rastrollo M, Martínez JA, et al. Association between dietary carbohydrate intake quality and micronutrient intake adequacy in a Mediterranean cohort: The SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) project. *Br J Nutr* 2014;111:2000-9. DOI: 10.1017/S0007114513004364

12. Louie JCY, Markovic TP, Ross GP, Foote D, Brand-Miller JC. Higher glycemic load diet is associated with poorer nutrient intake in women with gestational diabetes mellitus. *Nutr Res* 2013;33(4):259-65. DOI: 10.1016/j.nutres.2013.02.008
13. Louie JCY, Buyken AE, Brand-Miller JC, Flood VM. The link between dietary glycemic index and nutrient adequacy. *Am J Clin Nutr* 2012;95(3):694-702. DOI: 10.3945/ajcn.111.015271
14. Ludwig DS, Hu FB, Tappy L, Brand-Miller J. Dietary carbohydrates: Role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ* 2018;361:k2340. DOI: 10.1136/bmj.k2340
15. Sánchez-Tainta A, Zazpe I, Bes-Rastrollo M, Salas-Salvadó J, Bullo M, Sorlí JV, et al. Nutritional adequacy according to carbohydrates and fat quality. *Eur J Nutr* 2016;55(1):93-106. DOI: 10.1007/s00394-014-0828-3
16. Cacau LT, Meneses AF, Sampaio HAC, Carioca AAF, Mendes ALRF, Pinheiro LGP, et al. The quality of dietary carbohydrates is associated with the adequacy of mineral consumption: a study with women followed at SUS. *Braspen J* 2019;34(4):313-8. DOI: 10.37111/braspenj.2019344001
17. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition; 2004.
18. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001;91(2):260-3. DOI: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999::aid-ijc1041>3.3.co;2-r
19. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000;36(5):636-46. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00022-8
20. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1232S-9S. DOI: 10.1093/ajcn/81.5.1232
21. Bartley KA, Underwood BA, Deckelbaum RJ. A life cycle micronutrient perspective for women's health. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1188S-93S. DOI: 10.1093/ajcn/81.5.1188
22. Becquey E, Martin-Prevel Y. Micronutrient Adequacy of Women's Diet in Urban Burkina Faso Is Low. *J Nutr* 2010;140(11):2079S-85S. DOI: 10.3945/jn.110.123356
23. Mujica-Coopman MF, Borja A, Pizarro F, Olivares M. Prevalencia de deficiencia y consumo de hierro, zinc y cobre en mujeres chilenas en edad fértil. *Arch Latinoam Nutr* 2014;64(1):9-15.
24. Center for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometry Procedures Manual; 2007.
25. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation; 2000.
26. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Hum Kinet Books; 1988.
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil; 2011.
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil; 2011.
29. Institute of Medicine. DRI Dietary Reference Intakes: Applications in dietary assessment; 2000.
30. Sales CH, Fontanelli MM, Vieira DAS, Marchioni DM, Fisberg RM. Inadequate dietary intake of minerals: Prevalence and association with socio-demographic and lifestyle factors. *Br J Nutr* 2017;117(2):267-77. DOI: 10.1017/S0007114516004633
31. Araujo MC, Verly Junior E, Junger WL, Sichieri R. Independent associations of income and education with nutrient intakes in Brazilian adults: 2008-2009 National Dietary Survey. *Public Health Nutr* 2014;17(12):2740-52. DOI: 10.1017/S1368980013003005
32. Verly Junior E, Cesar CLG, Fisberg RM, Marchioni DML. Socio-economic variables influence the prevalence of inadequate nutrient intake in Brazilian adolescents: results from a population-based survey. *Public Health Nutr* 2011;14:1533-8. DOI: 10.1017/S1368980011000760
33. Si Hassen W, Castetbon K, Cardon P, Enaux C, Nicolaou M, Lien N, et al. Socio-economic indicators are independently associated with nutrient intake in French adults: A DEDIPAC study. *Nutrients* 2016;8(3):158. DOI: 10.3390/nu8030158
34. Román-Viñas B, Barba LR, Ngo J, Martínez-González MÁ, Wijnhoven TMA, Serra-Majem L. Validity of dietary patterns to assess nutrient intake adequacy. *Br J Nutr* 2009;101(2):S12-S20. DOI: 10.1017/S0007114509990547
35. Pascual RW, Phelan S, La Frano MR, Piolla KD, Griffiths Z, Foster GD. Diet Quality and Micronutrient Intake among Long-Term Weight Loss Maintainers. *Nutrients* 2019;11:3046. DOI: 10.3390/nu11123046
36. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393(10170):434-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9
37. Murakami K, Sasaki S. A low-glycemic index and -glycemic load diet is associated with not only higher intakes of micronutrients but also higher intakes of saturated fat and sodium in Japanese children and adolescents: the National Health and Nutrition Survey. *Nutr Res* 2018;49:37-47. DOI: 10.1016/j.nutres.2017.10.015
38. Wong THT, Mok A, Ahmad R, Rangan A, Louie JCY. Intake of free sugar and micronutrient dilution in Australian children and adolescents. *Eur J Nutr* 2019;58(6):2485-95. DOI: 10.1007/s00394-018-1801-3
39. Fulgoni VL, Gaine PC, Scott MO, Ricciuto L, DiFrancesco L. Association of Added Sugars Intake with Micronutrient Adequacy in U.S. Children and Adolescents: NHANES 2009-2014. *Curr Dev Nutr* 2019;3(12):nzz126. DOI: 10.1093/cdn/nzz126
40. González-Padilla E, A. Dias J, Ramne S, Olsson K, Nälsén C, Sonestedt E. Association between added sugar intake and micronutrient dilution: A cross-sectional study in two adult Swedish populations. *Nutr Metab* 2020;17(15). DOI: 10.1186/s12986-020-0428-6



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Physical activity and its association with Mediterranean diet patterns among Spanish university students

Actividad física y su asociación con los patrones de dieta mediterránea en universitarios españoles

Pedro J. Tárraga López¹, Almudena Tárraga Marcos¹, Josefa María Panisello², Julio Antonio Herencia Carbayo³, María Loreto Tárraga Marcos⁴, José Francisco López-Gil^{5,6}

¹Department of Medical Science. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM). Albacete, Spain. ²Fundación para el Fomento de la Salud (FUFOSA). Valladolid, Spain. ³Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández (UMH). Elche, Alicante, Spain. ⁴Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Universidad de Zaragoza (UNIZAR). Zaragoza, Spain. ⁵Department of Physical Activity and Sports. Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad de Murcia (UM). San Javier, Región de Murcia, Spain. ⁶Health and Social Research Center. Facultad de Enfermería. Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM). Cuenca, Spain

Abstract

Objective: the aim of the present study was to assess the level of physical activity and its association with Mediterranean dietary patterns in university students of health sciences at Universidad de Castilla-La Mancha (Spain).

Method: a cross-sectional study was performed through an online survey. The final sample consisted of 555 university students (78.2 % females). Adherence to Mediterranean diet was assessed using the 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS). To measure physical activity, the Rapid Assessment of Physical Activity Scale (RAPA) questionnaire was used.

Results: according to physical activity, 2.5 % of the participants were considered active and 35.1 % did both strength and flexibility activities. A greater association was seen between intake of fruits (OR = 1.95; 95 % CI, 1.25-3.04), pulses (OR = 1.51; 95 % CI, 1.00-3.20), and nuts (OR = 1.99; 95 % CI, 1.33-2.99) in those considered sufficiently active. Similarly, we found a significant relationship between the intake of fruits (OR = 2.28; 95 % CI, 1.49-3.47), pulses (OR = 1.41; 95 % CI, 1.00-2.08), nuts (OR = 1.96; 95 % CI, 1.34-2.86), and fish/seafood (OR = 1.67; 95 % CI, 1.15-2.43) in those who engaged in both strength and flexibility activities.

Conclusion: this study suggests that consumption of certain Mediterranean foods was associated with higher levels of physical activity in a sample of Spanish university students.

Keywords:

Physical inactivity. Mediterranean diet. Eating behavior. Lifestyle. Young adults.

Resumen

Objetivo: el objetivo del presente estudio fue evaluar el nivel de actividad física y su asociación con la dieta mediterránea en estudiantes universitarios de ciencias de la salud de la Universidad de Castilla-La Mancha (España).

Método: se realizó un estudio transversal a través de una encuesta *online*. La muestra final estuvo formada por 555 estudiantes universitarios (78,2 % mujeres). La adherencia a la dieta mediterránea se evaluó mediante el evaluador de adherencia a la dieta mediterránea de 14 ítems (MEDAS). Para medir la actividad física se utilizó el cuestionario *Rapid Assessment of Physical Activity Scale* (RAPA).

Resultados: de acuerdo con la actividad física, el 2,5 % de los participantes se consideraron activos y el 35,1 % realizaban actividades tanto de fuerza como de flexibilidad. Se observó una mayor asociación entre la ingesta de frutas (OR = 1,95; IC 95 %, 1,25-3,04), legumbres (OR = 1,51; IC 95 %, 1,00-3,20) y frutos secos (OR = 1,99; IC 95 %, 1,33-2,99) en aquellos considerados suficientemente activos. Asimismo, encontramos una relación significativa entre la ingesta de frutas (OR = 2,28; IC 95 %, 1,49-3,47), legumbres (OR = 1,41; IC 95 %, 1,00-2,08), frutos secos (OR = 1,96; IC 95 %, 1,34-2,86) y pescado/marisco (OR = 1,67; IC 95 %, 1,15-2,43), en aquellos que participaron en actividades de fuerza y flexibilidad.

Conclusión: este estudio sugiere que el consumo de determinados alimentos mediterráneos se asocia con mayores niveles de actividad física en la muestra de universitarios españoles analizada.

Palabras clave:

Inactividad física. Dieta mediterránea. Comportamiento alimenticio. Estilo de vida. Adultos jóvenes.

Received: 04/10/2021 • Accepted: 13/02/2022

Acknowledgements: the authors would like to thank all the university students involved for their participation, and wish to acknowledge them for the valuable data provided.

Conflicts of interest: the authors declare none.

Tárraga López PJ, Tárraga Marcos A, Panisello JM, Herencia Carbayo JA, Tárraga Marcos ML, López-Gil JF. Physical activity and its association with Mediterranean diet patterns among Spanish university students. *Nutr Hosp* 2022;39(3):603-609

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03892>

Correspondence:

José Francisco López-Gil. Health and Social Research Center. Facultad de Enfermería. Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca, Spain
e-mail: josefranciscolopezgil@gmail.com

INTRODUCTION

The pandemic of physical inactivity is linked with several chronic diseases and premature deaths (1). The World Health Organization guidelines for adults include strong recommendations based on overall moderate-certainty evidence on weekly volumes of aerobic and muscle-strengthening physical activity (PA) and also, it reaffirms that all adults should regularly engage in PA and that some PA is better than none (2). Insufficient activity is a serious health concern, especially among university students (3). Similarly, studies have shown that PA decline is evident during young adults' transition into early adulthood with the steepest decline occurring at the time of entering a university (4,5).

Amongst dietary patterns, Mediterranean diet (MD) is well known as one of the healthiest (6). The main characteristics of this diet are a high consumption of plant products (fruits, vegetables, legumes, nuts), bread and other cereals (wheat being an optional food), olive oil as the main fat, vinegar, and wine consumption in moderate quantities (7). Scientific evidence has demonstrated an inverse association of MD with non-communicable diseases (e.g., cancer, cardiovascular diseases, hypertension or metabolic syndrome) (8) as well as with mortality (9), with some of the dietary components mentioned above being the main influences on these relationships (9).

On the other hand, unhealthy diet and insufficient PA have shown a tendency of clustering among Spanish university students (10-13). Moreover, although there are studies that have evaluated the association between PA and MD in university students (10), studies assessing the specific Mediterranean pattern factors associated with PA levels among university students are scarce. Supporting this notion, one systematic review of controlled trials among university students concluded that missing information about intervention components limits the strength of conclusions about the most effective strategies and the evidence of effectiveness, highlighting the need for further high-quality studies (14). Furthermore, another systematic review showed that nutrition education, enhancing self-regulation factors towards dietary intake, and point-of-purchase messaging strategies may improve university or college students' dietary intake. Based on the above, knowing the dietary factors associated with a higher level of physical activity might help to design more accurate and effective interventions. Thus, the aim of the present study was to assess the level of PA and its association with Mediterranean dietary patterns in university students of health sciences at Universidad de Castilla-La Mancha (Spain).

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS AND STUDY DESIGN

A cross-sectional study was performed through an online survey among university students of health sciences of Castilla-La Mancha (Spain). The prevalence of sufficient PA levels in university students was estimated at 20 % (15), a total width of the

confidence interval of 0.10 and a confidence of 95 % (16). Under these conditions, the minimum number of subjects required is 523. Regarding inclusion criteria, only university students who signed the informed consent were enrolled. Contrariwise, regarding exclusion criteria, the following were excluded: a) participants with any kind of dysfunction that restricted practicing PA (i.e., any disease or motor problem); and b) participants under some kind of pharmacological treatment.

This research was approved by the Board of the Faculty of Medicine of the University of Castilla-La Mancha (date: April 15, 2020). Also, it was performed following the Helsinki Declaration and respecting the human rights of all study participants. All participants voluntarily agreed to participate in the study.

Of the original 575 participants, 20 participants were excluded due to missing data. Thus, 555 participants completed the survey (78.2 % females). The differences in terms of gender are justified by the higher prevalence of women in health sciences university degrees, with an approximate proportion of 70 % of females and 30 % of males in Spain.

The study was carried out from May 2020 (first dispatch of the on-line survey) to July of the same year. An initial data collection survey was designed that contained demographic data on the participants on the one hand and, on the other, a survey was carried out with the collection of data on level of PA and adherence to the MD. The data collected in the Google Forms survey was stored in Google Sheets (<https://www.google.com/sheets/about/>) (password-protected, encrypted and de-identified) for subsequent export and processing. The "Google Sheets + Mailchimp Integrations" plugin (<https://zapier.com/apps/google-sheets/integrations/mailchimp>), the Zapier automation platform (<https://zapier.com/how-it-works>), and the Mailchimp platform (<https://mailchimp.com/why-mailchimp/>) were used to store the database.

PROCEDURES

Adherence to the Mediterranean diet

Adherence to MD was assessed using the 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS), validated in the Prevention with Mediterranean DIET (PREDIMED) trial (17). To obtain the global about adherence to MD, a value of +1 was assigned to each condition met, and a value of 0 when the condition was not met. The final PREDIMED score ranged from 0 to 14.

Level of physical activity (PA)

To measure PA, the Rapid Assessment of Physical Activity Scale (RAPA) (18) questionnaire was used, which is an instrument that assesses any PA performed, and has administration times that are acceptable for use in clinical settings. This test was chosen owing to its simplicity and ease of completion. RAPA is divided into two categories: RAPA 1, which determines the level of PA: a - sedentary ('I rarely or never do any physical ac-

tivities'), b - little active ('I do some light or moderate PA, but not every week' or 'I do some light PA every week'), c - moderately active ('I do moderate PA every week, but less than 30 minutes a day or 5 days a week' or 'I do vigorous physical activities every week, but less than 20 minutes a day or 3 days a week'), and d - active ('I do 30 minutes or more a day of moderate PA, 5 or more days a week' or 'I do 20 minutes or more a day of vigorous PA, 3 or more days a week'); and RAPA 2, which assess the type of exercise: a - none muscle strength and flexibility activities, b - muscle strength activities ('I do activities to increase muscle strength, such as lifting weights or calisthenics, once a week or more', c - flexibility activities ('I do activities to improve flexibility, such as stretching or yoga, once a week or more'), or d - both muscle strength and flexibility activities). For further analyses, participants were divided into two groups according to their RAPA 1 score: 'insufficiently active' ("sedentary" + "little active") (score 1-3) and 'sufficiently active' ("moderately active" + "active") (score 4-7). Similarly, the RAPA 2 score was used to categorize two different groups: 'strength and flexibility activities' (both muscle strength and flexibility activities) and 'neither muscle strength nor flexibility activities'.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was carried out by the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.24 for Windows. From the computer platform used to collect the necessary data for the present study, the variables were ordered, coded and refined to be able to be analyzed. The quantitative variables have been reported as mean and standard deviation; while qualitative variables such as absolute and relative frequencies. The relationship between the qualitative variables was performed using the chi-square test or Fisher's exact test in the case of an expected frequency lower than 5. Finally, a binary logistic regression analysis was performed considering the practice of PA as a dependent variable and the different Mediterranean dietary patterns as independent variables, through backward stepwise regression. No statistically significant interaction was found for gender and MD in relation with the level of sufficient PA ($p = 0.973$) and the engagement in strength and flexibility activities ($p = 0.177$). Thus, we analyzed males and females together to increase the statistical power. Age, gender and faculty in which he/she was enrolled were included as covariates. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Table I shows the characteristics of the study participants. The mean age of the analyzed sample was 21.1 (SD = 2.6) years. Also, the proportion of females (78.2 %) was higher than that of males (21.8 %). As regards PA, 2.5 % of the participants were considered active (29.9 % were considered sufficiently active) and 35.1 % did both strength and flexibility exercise. The mean MEDAS score was 7.9 (SD = 1.6).

Table I. Characteristics of the participants in the study (n = 555)

Variable	M (SD)/n (%)	95 % CI
Age (years)	21.1 (2.6)	19.3-22.9
Gender		
Females	434 (78.2)	74.8-81.6
Males	121 (21.8)	18.4-25.2
Faculty		
Medicine	257 (46.3)	42.2-50.5
Pharmacy	125 (22.5)	19.0-26.0
Nursing	169 (30.5)	26.6-34.3
Other	4 (0.7)	0.0-1.4
RAPA 1 (score)	2.9 (1.4)	2.7-3.1
Sedentary	89 (16.0)	13.0-19.1
Little active	300 (54.0)	49.9-58.2
Moderately active	152 (27.4)	23.7-31.1
Active	14 (2.5)	1.2-3.8
Insufficiently active	389 (70.1)	66.3-73.9
Sufficiently active	166 (29.9)	26.1-33.7
RAPA 2 (score)	1.1 (0.7)	1.0-1.2
Strength and flexibility activities	195 (35.1)	31.2-39.1
No strength and flexibility activities	360 (64.9)	60.9-68.8
MEDAS (score)	7.9 (1.6)	7.2-8.6

MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener; RAPA: Rapid Assessment of Physical Activity. RAPA 1: Assessment of aerobic activities; RAPA 2: Assessment of strength and flexibility activities.

Table II indicates the associations between Mediterranean dietary factors and the different established groups of PA. A significant association for fruits, legumes, sweets/pastries and nuts was found for both PA groups ($p < 0.05$ for all). Moreover, an association was observed for red meat, fish/seafood and *sofrito* in those who engaged in both strength and flexibility activities ($p < 0.05$ for all).

Figure 1 indicates the final results of the binary logistic regression analyses, after adjustment for potential confounders. A greater association was observed between the intake of fruits (OR = 1.95; 95 % CI, 1.25-3.04), pulses (OR = 1.51; 95 % CI, 1.00-3.20) and nuts (OR = 1.99; 95 % CI, 1.33-2.99) in those considered sufficiently active. Similarly, we found a significant relationship between the intake of fruits (OR = 2.28; 95 % CI, 1.49-3.47), pulses (OR = 1.41; 95 % CI, 1.00-2.08), nuts (OR = 1.96; 95 % CI, 1.34-2.86), and fish/seafood (OR = 1.67; 95 % CI, 1.15-2.43) in those who engaged in both strength and flexibility activities.

Table II. Association between Mediterranean dietary factors and different physical activity established groups

Item	Insufficiently active (n = 389)	Sufficiently active (n = 166)	p	Neither muscle strength nor flexibility activities (n = 360)	Both muscle strength and flexibility activities (n = 195)	p
1. Do you use olive oil as the principal source of fat for cooking? Yes = 1 point.	385 (98.9)	166 (100.0)	0.332	355 (98.6)	195 (100.0)	0.168
2. How much olive oil do you consume per day (including that used in frying, meals eaten away from home, salads, etc.)? (1 tablespoon = 13.5 g). 4 or more tablespoons = 1 point.	45 (11.5)	20 (11.8)	0.928	45 (12.5)	18 (9.2)	0.242
3. How many servings of vegetables do you consume per day? (1 serving = 200 g - side dishes count as ½ a serving, not including potatoes or sweetcorn). 2 or more (at least 1 portion raw or as salad) = 1 point.	241 (62.0)	110 (66.0)	0.390	222 (61.7)	123 (63.1)	0.744
4. How many pieces of fruit (including fresh-squeezed fruit juice) do you consume per day (not including frozen or dried fruit)? 3 or more = 1 point.	72 (18.4)	55 (33.3)	< 0.001	60 (16.7)	70 (35.9)	< 0.001
5. How many servings of red meat, hamburger, or meat products (ham, sausage, etc.) do you consume per day? (1 serving = 100-150 g). Less than 1 = 1 point.	237 (60.8)	110 (66.0)	0.264	213 (59.5)	134 (68.7)	0.032
6. How many servings of butter, margarine, or cream do you consume per day? (1 serving = 12 g, 1 tablespoon). Less than 1 = 1 point.	379 (97.5)	164 (98.7)	0.518	349 (97.2)	194 (99.5)	0.107
7. How many sugar-sweetened beverages do you drink per day? (1 cup = 100 ml). Less than 1 cup = 1 point.	363 (93.3)	162 (97.4)	0.087	336 (94.1)	194 (95.9)	0.377
8. How much wine do you drink per week? (1 glass = 125 ml). 7 or more glasses = 1 point.	-	-	-	-	-	-
9. How many servings of legumes do you consume per week? (1 serving = 150 g) (including canned varieties). 3 or more = 1 point.	223 (57.3)	116 (69.9)	0.007	204 (56.7)	131 (67.2)	0.016
10. How many servings of fish or shellfish/seafood do you consume per week? (1 serving = 100-150 g of fish, or 4-5 pieces or 200 g of shellfish). 3 or more = 1 point.	191 (49.2)	81 (49.0)	0.976	159 (44.2)	116 (59.5)	0.001
11. How many times per week do you consume commercial sweets or pastries (not homemade), such as cakes, cookies, biscuits, or custard? 2 or less = 1 point.	166 (42.7)	55 (33.3)	0.047	155 (43.2)	63 (32.3)	0.012
12. How many servings of nuts (including peanuts) do you consume per week? (1 serving = 30 g). 3 or more = 1 point.	184 (47.2)	111 (66.7)	< 0.001	168 (46.7)	130 (66.7)	< 0.001
13. Do you prefer to eat chicken, turkey, or rabbit meat instead of beef, pork, hamburgers, or sausages? Yes = 1 point.	278 (78.3)	128 (84.2)	0.127	285 (79.8)	156 (81.7)	0.604
14. How many times per week do you consume cooked vegetables, pasta, rice, or other dishes prepared with a sauce of tomato, garlic, onions or leeks sautéed in olive oil (sofrito)? 2 or more = 1 point.	201 (56.1)	97 (63.4)	0.108	198 (55.3)	129 (66.2)	0.013

Data expressed as number (percentage). Italics indicates a statistically significant association ($p < 0.05$).

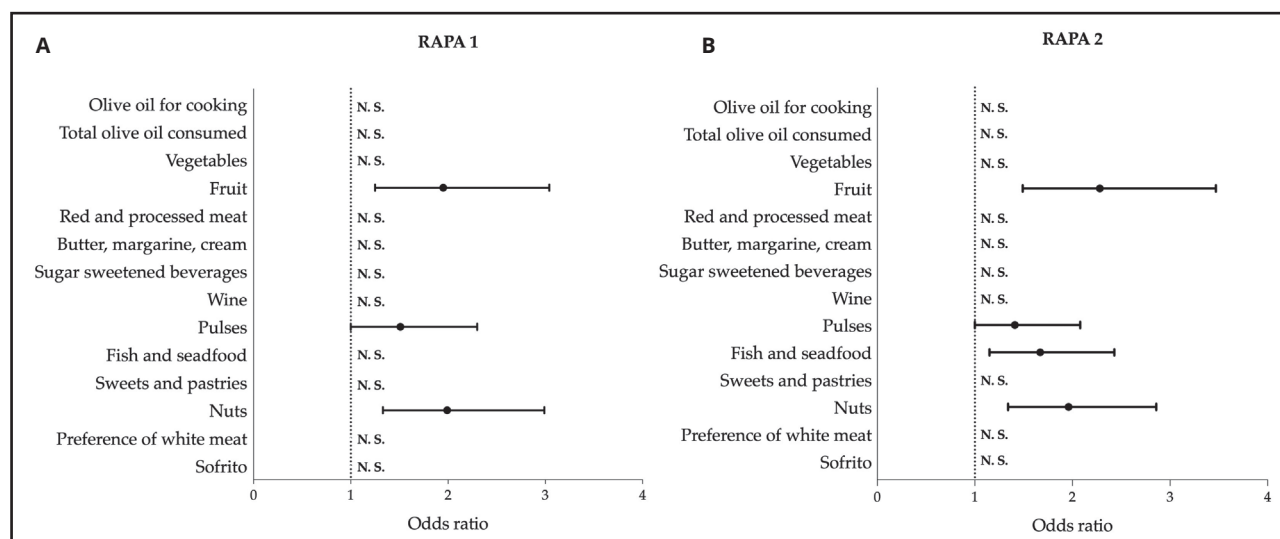


Figure 1.

Binary logistic regression analysis with Mediterranean dietary patterns as independent variables and sufficient physical activity or engagement in both strength and flexibility activities as dependent variables. Data expressed as odds ratio (OR) and 95 % confident intervals. Insufficiently active and no engagement in both strength and flexibility activities selected as reference groups. Adjusted by age, gender and type of faculty. A: assessment of aerobic activities; B: assessment of strength and flexibility activities. RAPA: Rapid Assessment of Physical Activity.

DISCUSSION

The current study aimed to evaluate the level of PA and its association with specific Mediterranean dietary patterns in a sample of Spanish university students of health sciences. In this sense, only three out of 10 participants were considered sufficiently active and reported to do both strength and flexibility exercises. Similarly, some Mediterranean dietary patterns were identified as correlates of higher physical activity level.

Our finding matches those of previous studies in the scientific literature, which indicate insufficient levels of PA among university students (4,15,19,20). As per the factors affecting the decline of PA levels during this life stage, they include changes in psychosocial aspects and residency (i.e., distance to the university (21) and greater time demands, such as work and class time (22). Supporting this notion, one study indicated some barriers for PA among university students such as lack of time because of busy lesson schedule or due to responsibilities associated with family and social environment, or even the priority of parents on academic success over PA (23). Similarly, another study in Spanish university students reported as reasons for not performing PA time availability, lack of time and interest in PA (mainly in performance and/or body esthetics) (24). In addition, another possible hypothesis about these low levels of PA might be related to autonomous regulations (especially integrated regulation), which have been linked to higher PA levels (25). However, these abovementioned variables (i.e., barriers and motives for PA, self-regulation) were not assessed in the present study.

Another finding of our study is that we found a significant relationship between engagement in PA and Mediterranean dietary

patterns, coinciding with other studies found (26-28). In the same line, a higher intake of some healthy Mediterranean patterns (e.g., fruits or nuts) was observed in those who were considered sufficiently active and among those who engaged in both strength and flexibility activities. Our findings match those obtained by Mieziene et al. (28) in Lithuanian young adults, which showed that lower levels of PA were likely related to underconsumption of olive oil, nuts, fish, seafood, legumes and wine, as well as red meat. Similarly, the intake of some specific foods (e.g., nuts) has been related to higher cardiorespiratory fitness (via unsaturated fatty acids) (29). This fact has been also reported among Spanish university students and, as the authors recognize, PA could (at least partially) explain this relationship (30). Also, two studies performed among Spanish university students showed direct significant associations between PA and the intake of some healthy foods (e.g., fruits (31,32) and legumes (31). Accordingly, being more physically active could motivate individuals to make healthy food choices (33) (e.g., adherence to MD) and provide their organism with the necessary nutrients (carbohydrates, vitamins, healthy fats or quality proteins). Some factors could explain these findings. First, health sciences students may have a low quality of life and experience greater difficulties due to hospital shifts, high study load, stress, and general burnout (34). Therefore, health care students are at risk of adopting an unhealthy lifestyle, including excessive alcohol consumption, smoking, and unhealthy dietary patterns, with overconsumption of comfort foods, which are commonly used as coping mechanisms for chronic psychological distress (35). Second, the regular practice of PA increases energy expenditure, which leads to an increase in calorie consumption, which could facilitate a more varied diet and provide

greater nutritional quality (36). Third, the association between fruit consumption and PA could be due to some vitamins present in fruits (e.g., vitamin C) (37). Higher consumption of fruits could provide greater levels of vitamin C, which might help reduce the damage caused by free radicals, preventing injuries and improving physical performance (38). Thus, the high levels of vitamin C found in physically active individuals can be explained by their high intake of fruit and vegetables. Also, increased PA and higher adherence to MD have been linked to increased total antioxidant capacity (39). Fourth, the association between nuts and PA could be due to their content in omega-3 fatty acids, which have potential anti-inflammatory and antioxidant activity that may provide health benefits and improve performance, especially in those who practice PA, due to their increased production of reactive oxygen (40). Lastly, the relationship between some protein-rich foods (e.g., legumes or nuts) and higher levels of PA could be due to the influence of exercise on protein concentrations (41). Thus, plasma protein concentrations have been shown to be responsible for regulating fuel storage (42), energy (43), and force production (44).

Certain limitations should be indicated in this study. On the one hand, due to the cross-sectional design, it cannot be concluded that the observed relationships reflect causal relationships. Furthermore, self-reported measures were used in this study to assess both PA and adherence to MD. Another limitation found is the fact that only university students from health sciences degrees were evaluated. Thus, the results could be different for degrees in other areas. In this sense, eating habits and lifestyle among health sciences university students seems to be healthier than in students from other areas of knowledge (12). On the contrary, with regard to the strengths of our study, as far as we know it is one of the first studies to analyze the specific Mediterranean dietary patterns related to the practice of PA in university students.

CONCLUSIONS

This study suggests that the consumption of certain Mediterranean food patterns was associated with sufficient levels of PA in the sample of Spanish university students analyzed. Our results highlight the need to promote a healthy lifestyle in university students through specific intervention programs. In this sense, universities should be concerned about encouraging and facilitating PA and healthy eating habits in university students.

REFERENCES

- Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *The Lancet* 2016;388:1311-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30383-X
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955
- Irwin JD. Prevalence of University Students' Sufficient Physical Activity: A Systematic Review. *Percept Mot Skills* 2004;98:927-43. DOI: 10.2466/pms.98.3.927-943
- Sigmundová D, Chmélík F, Sigmund E, Feltlová D, Frömel K. Physical activity in the lifestyle of Czech university students: Meeting health recommendations. *Eur J Sport Sci* 2013;13:744-50. DOI: 10.1080/17461391.2013.776638
- Kwan MY, Cairney J, Faulkner GE, Pullenayegum EE. Physical Activity and Other Health-Risk Behaviors During the Transition Into Early Adulthood. *Am J Prev Med* 2012;42:14-20. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.08.026
- Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Can Med Assoc J* 2014;186:E649-57. DOI: 10.1503/cmaj.140764
- Radd-Vagenas S, Kouris-Blazos A, Singh MF, Flood VM. Evolution of Mediterranean diets and cuisine: concepts and definitions. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26(5):749-63. DOI: 10.6133/apjcn.082016.06
- Martínez-Lacoba R, Pardo-García I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J Public Health* 2018;28:955-61. DOI: 10.1093/eurpub/cky113
- Eleftheriou D, Benetou V, Trichopoulou A, La Vecchia C, Bamia C. Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: meta-analysis. *Br J Nutr* 2018;120:1081-97. DOI: 10.1017/S0007114518002593
- Moreno-Gómez C, Romaguera-Bosch D, Tauler-Riera P, Bennasar-Veny M, Pericas-Beltran J, Martínez-Andreu S, et al. Clustering of lifestyle factors in Spanish university students: the relationship between smoking, alcohol consumption, physical activity and diet quality. *Public Health Nutr* 2012;15:2131-9. DOI: 10.1017/S1368980012000080
- Bennasar-Veny M, Yañez AM, Pericas J, Ballester L, Fernandez-Dominguez JC, Tauler P, et al. Cluster Analysis of Health-Related Lifestyles in University Students. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1776. DOI: 10.3390/ijerph17051776
- de-Mateo-Silleras B, Camina-Martín MA, Cartujo-Redondo A, Carreño-Enciso L, de-la-Cruz-Marcos S, Redondo-del-Río P. Health Perception According to the Lifestyle of University Students. *J Community Health* 2019;44:74-80. DOI: 10.1007/s10900-018-0555-4
- Cena H, Porri D, De Giuseppe R, Kalmpourtzidou A, Salvatore FP, El Ghoch M, et al. How Healthy Are Health-Related Behaviors in University Students: The HOLISTIC Study. *Nutrients* 2021;13:675. DOI: 10.3390/nu13020675
- Maselli M, Ward PB, Gobbi E, Carraro A. Promoting Physical Activity Among University Students: A Systematic Review of Controlled Trials. *Am J Health Promot* 2018;32:1602-12. DOI: 10.1177/0890117117753798
- Moreno-Arrebola R, Fernández-Revelles A, Linares Manrique M, Espejo T. Revisión sistemática sobre hábitos de actividad física en estudiantes universitarios. *Sportis* 2018;4:162-83.
- Hulley SB. Diseño de estudios clínicos. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2014.
- Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *J Nutr* 2011;141:1140-5. DOI: 10.3945/jn.110.135566
- Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A118.
- Clemente FM, Nikolaidis PT, Martins FML, Mendes RS. Physical Activity Patterns in University Students: Do They Follow the Public Health Guidelines? *PLOS ONE* 2016;11:e0152516. DOI: 10.1371/journal.pone.0152516
- Pedišić Ž, Rakovac M, Bennie J, Jurakić D, Bauman AE. Levels and correlates of domain-specific physical activity in university students: Cross-sectional findings from Croatia. *Kinesiology* 2014;46(1):12-22.
- Van Dyck D, De Bourdeaudhuij I, Deliens T, Deforche B. Can Changes in Psychosocial Factors and Residency Explain the Decrease in Physical Activity During the Transition from High School to College or University? *Int J Behav Med* 2015;22:178-86. DOI: 10.1007/s12529-014-9424-4
- Calestine J, Bopp M, Bopp CM, Papalia Z. College Student Work Habits are Related to Physical Activity and Fitness. *Int J Exerc Sci* 2017;10:1009-17.
- Arzu D, Tuzun EH, Eker L. Perceived barriers to physical activity in university students. *J Sports Sci Med* 2006;5:615-20.
- Castañeda C, Zagalaz ML, Arufe V, Campos-Mesa MC. Motivos hacia la práctica de actividad física de los estudiantes universitarios sevillanos. *Rev Iberoam Psicol Ejerc El Deporte* 2018;13:79-89.
- Sevil J, Práxedes A, Abarca-Sos A, Del Villar F, García-González L. Levels of physical activity, motivation and barriers to participation in university students. *J Sports Med Phys Fitness* 2016;56:1239-48.

26. Redondo del Río MP. Ingesta dietética y adherencia a la dieta mediterránea en un grupo de estudiantes universitarios en función de la práctica deportiva. *Nutr Hosp* 2016;33(5):1172-8. DOI: 10.20960/nh.583
27. Zurita-Ortega F, San Román-Mata S, Chacón-Cuberos R, Castro-Sánchez M, Muros J. Adherence to the Mediterranean Diet Is Associated with Physical Activity, Self-Concept and Sociodemographic Factors in University Student. *Nutrients* 2018;10:966. DOI: 10.3390/nu10080966
28. Mieziene B, Emeljanovas A, Fatkulina N, Stukas R. Dietary Pattern and Its Correlates among Lithuanian Young Adults: Mediterranean Diet Approach. *Nutrients* 2020;12:2025. DOI: 10.3390/nu12072025
29. Hamasaki H, Hamasaki Y. Nuts for Physical Health and Fitness: A Review. *AIMS Med Sci* 2017;4:441-55. DOI: 10.3934/medsci.2017.4.441
30. Santi-Cano MJ, Novalbos-Ruiz JP, Bernal-Jiménez MÁ, Bibiloni M del M, Tur JA, Rodríguez Martín A. Association of Adherence to Specific Mediterranean Diet Components and Cardiorespiratory Fitness in Young Adults. *Nutrients* 2020;12:776. DOI: 10.3390/nu12030776
31. López-Olivares M, Mohatar-Barba M, Fernández-Gómez E, Enrique-Mirón C. Mediterranean Diet and the Emotional Well-Being of Students of the Campus of Melilla (University of Granada). *Nutrients* 2020;12(6):1826. DOI: 10.3390/nu12061826
32. Romaguera D, Tauler P, Bennisar M, Pericas J, Moreno C, Martínez S, et al. Determinants and patterns of physical activity practice among Spanish university students. *J Sports Sci* 2011;29:989-97. DOI: 10.1080/02640414.2011.578149
33. Joo J, Williamson SA, Vazquez AI, Fernandez JR, Bray MS. The influence of 15-week exercise training on dietary patterns among young adults. *Int J Obes* 2019;43:1681-90. DOI: 10.1038/s41366-018-0299-3
34. Hill MR, Goicochea S, Merlo LJ. In their own words: stressors facing medical students in the millennial generation. *Med Educ Online* 2018;23:1530558. DOI: 10.1080/10872981.2018.1530558
35. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients* 2020;12:334. DOI: 10.3390/nu12020334
36. Grundy SM, Blackburn G, Higgins M, Lauer R, Perri MG, Ryan D. Physical activity in the prevention and treatment of obesity and its comorbidities. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S502. DOI: 10.1097/00005768-199911001-00003
37. Sousa A, da Costa T. Assessment of Nutrient and Food Group Intakes across Sex, Physical Activity, and Body Mass Index in an Urban Brazilian Population. *Nutrients* 2018;10:1714. DOI: 10.3390/nu10111714
38. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Kloting N, Birringer M, Kiehnopf M, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:8665-70. DOI: 10.1073/pnas.0903485106
39. Kavouras SA, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Arnaoutis G, Skoumas Y, et al. Physical Activity and Adherence to Mediterranean Diet Increase Total Antioxidant Capacity: The ATTICA Study. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:1-7. DOI: 10.4061/2011/248626
40. Gammone M, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. *Nutrients* 2018;11:46. DOI: 10.3390/nu11010046
41. van Vliet S, Beals J, Martínez I, Skinner S, Burd N. Achieving Optimal Post-Exercise Muscle Protein Remodeling in Physically Active Adults through Whole Food Consumption. *Nutrients* 2018;10:224. DOI: 10.3390/nu10020224
42. Gjelstad IMF, Haugen F, Gulseth HL, Norheim F, Jans A, Bakke SS, et al. Expression of perilipins in human skeletal muscle in vitro and in vivo in relation to diet, exercise and energy balance. *Arch Physiol Biochem* 2012;118:22-30. DOI: 10.3109/13813455.2011.630009
43. Kiessling KH, Pilström L, Bylund A-Ch, Saltin B, Piehl K. Enzyme Activities and Morphometry in Skeletal Muscle of Middle-Aged Men after Training. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33:63-9. DOI: 10.3109/0036517409114199
44. Belcastro AN, Parkhouse W, Dobson G, Gilchrist JS. Influence of exercise on cardiac and skeletal muscle myofibrillar proteins. *Mol Cell Biochem* 1988;83(1):27-36. DOI: 10.1007/BF00223195



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Assessment of the importance of ostomy patients' understanding of dietary and lifestyle recommendations

Evaluación de la importancia de la comprensión de las recomendaciones dietéticas y de estilo de vida en los pacientes con ostomía

Manuela Moreno Santamaría¹, José Javier Arenas Villafranca¹, Jimena Abilés¹, Vicente Faus Felipe¹, Pilar Utrilla Navarro², Begoña Tortajada Goitia¹

¹Pharmacy and Nutrition Department. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga, Spain. ²Pharmacology Department. Universidad de Granada. Granada, Spain

Abstract

Objective: the objective of our study was to evaluate the level of understanding of ostomy patients regarding lifestyle, diet, and high output stoma (HOS) management recommendations provided by healthcare professionals.

Method: a prospective study to follow up ostomy patients at nutritional consultations was designed. The follow-up process was performed 7-10 days after hospital discharge and again one month later. At the first visit, patients were instructed in the detection and management of HOS. At the second visit, the level of understanding of the training received was assessed using an evaluation questionnaire. A descriptive analysis of the answers to each of the questionnaire's items was performed. Fisher's exact test was used to evaluate differences in the level of understanding recorded with the questionnaire.

Results: a total of 35 patients were recruited; 71.4 % did not provide correct answers to all the questions. There were no significant differences in the correctness of the answers to the questionnaire according to education level.

Conclusions: many patients do not adequately understand the information provided by healthcare professionals and this could have a negative impact on the incidence of clinical complications.

Keywords:

Ostomy. Ostomy education. Educational strategies.

Resumen

Objetivo: el objetivo de nuestro estudio fue evaluar el nivel de comprensión de los pacientes ostomizados con respecto a las recomendaciones sobre estilo de vida, dieta y manejo de la ostomía de alto débito (OAD) proporcionadas por los profesionales de la salud.

Método: se diseñó un estudio prospectivo para el seguimiento de pacientes ostomizados en consulta de nutrición. El seguimiento se realizó 7-10 días después del alta hospitalaria y a continuación un mes después. En la primera visita, se instruyó a los pacientes sobre la detección y el tratamiento de OAD. En la segunda visita se evaluó el nivel de comprensión de la formación recibida mediante un cuestionario de evaluación. Se registraron las respuestas dadas a cada uno de los ítems del cuestionario y se realizó un análisis descriptivo. Para evaluar las diferencias en el nivel de comprensión registrado con el cuestionario se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Resultados: se reclutaron 35 pacientes. El 71,4 % no respondieron correctamente a todas las preguntas. La exactitud de las respuestas al cuestionario no mostró diferencias significativas según el nivel educativo.

Conclusiones: un gran número de pacientes no comprende adecuadamente la información que ofrecen los profesionales sanitarios y esto podría tener un impacto negativo en el desarrollo de complicaciones clínicas.

Palabras clave:

Ostomía. Educación sobre ostomía. Estrategias educativas.

Received: 13/10/2021 • Accepted: 21/02/2022

All authors have made substantial contributions to all of the following: a) the conception and design of the study, acquisition, or analysis of data; b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; c) final approval of the version to be submitted.

Conflicts of interest declaration: there are no conflicts of interest to declare.

Moreno Santamaría M, Arenas Villafranca JJ, Abilés J, Faus Felipe V, Utrilla Navarro P, Tortajada Goitia B. Assessment of the importance of ostomy patients' understanding of dietary and lifestyle recommendations. Nutr Hosp 2022;39(3):610-614

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03906>

Correspondence:

Manuela Moreno Santamaría. Pharmacy and Nutrition Department. Hospital Costa del Sol. A-7, km 187. 29603 Marbella, Málaga. Spain
e-mail: manuelamorenosantamaría@gmail.com

INTRODUCTION

Patient non-adherence to medical treatment recommendations from healthcare professionals is a major concern requiring additional research that would guide the implementation of strategies aimed at improving the level of patient compliance and commitment with the instructions they receive (1).

In 2003, the World Health Organization defined adherence as "the extent to which a person's behaviour —taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes— corresponds with agreed recommendations from a health care provider" (2). Although nutritional therapy and lifestyle recommendations were included in this definition, current literature examining the degree of patient adherence or compliance with these recommendations is scarce (3).

Studies on medication non-adherence have identified certain patient-related characteristics that have an impact on this lack of adherence, such as age, level of education, social environment, and difficulties in understanding instructions for the management of their disease (4). Additionally, lack of communication between patients and healthcare professionals, limited consultation times, and message complexity have a negative effect on adherence (4).

The incidence of complications associated with defunctioning stoma formation in surgical patients is high (5). Dehydration and malnutrition are among the most common complications and are both intimately associated with high output stomas (HOS). Although a short self-limited high output during the first postoperative days is normal (6), an unremitting or continuous occurrence of this process requires a specific management given the associated complications, which involves identifying the cause and performing a series of actions to control it adequately (7). However, the cause is often not easy to identify. HOS triggering factors that have been described include the development of short bowel syndrome resulting from extensive intestinal resections, a flare of inflammatory bowel disease, diabetes, sudden discontinuation of drugs such as opioids or corticosteroids, or the use of prokinetics (8). Abdominal infections or obstructions have also been described as triggering factors. Furthermore, in their endeavour to establish models to predict the risk of readmissions from HOS, Chen et al. (5) identified age ≥ 65 years, female sex, arterial hypertension, and short postoperative hospital stay as predictive factors.

Many interventions aimed at reducing the incidence of HOS and improving patient nutritional status (9), such as scheduling early postoperative visits performed by multidisciplinary teams or implementing aggressive educational programmes, have been developed. These measures have been reported to have had positive outcomes on the reduction of associated readmission rates in certain studies (9).

However, not all interventions have achieved the objective of reducing readmission rates through the implementation of educational programmes, emphasizing the need for new educational strategies (10). This, together with the scarcity of published evidence on the evaluation of the level of understanding and compliance with dietary recommendations in this type of patients,

highlights the need to design validated tools to assess the impact of educational interventions on health outcomes.

The objective of our study was, firstly, to evaluate the level of understanding of ostomy patients regarding lifestyle, diet, and high output stoma management recommendations provided by healthcare professionals during a nutritional consultation and, secondly, to analyse the impact of the level of understanding on the occurrence of this type of ostomy-related complications.

MATERIALS AND METHODS

PATIENTS

The study population consisted of ≥ 18 year-old patients who had undergone bowel resection with ostomy.

STUDY DESIGN

A prospective study to follow up ostomy patients at nutritional consultations in a 350-bed hospital was designed.

Based on our centre's clinical guidelines, all patients undergoing gastrointestinal resection requiring a defunctioning stoma were registered and followed up during the postoperative period to facilitate diet progression and detect potential alterations in stoma function (11). At discharge, all patients tolerated a low-residue diet. However, given the complexity of adapting to the diet after surgery and the high risk of developing complications, our hospital has defined and implemented a nutritional protocol for ostomised patients which consist of a comprehensive follow-up in outpatient clinics following hospital discharge to rapidly identify and treat any electrolyte and/or nutritional problems that may appear.

The follow-up process was performed early after hospital discharge and again one month later, as follows:

- The first follow-up visit was performed 7-10 days after hospital discharge. The patients' nutritional history was obtained and their nutritional status and dietary progression evaluated.
- In addition, patients were instructed in the detection and management of HOS. An information leaflet was provided (Annex I), its suitability assessed using the Suitability Assessment of Materials (SAM) scale, and its readability evaluated using the INFLESZ (Flesch- Szigriszt index) formula (12,13).
- The second visit took place one month later, with a further assessment of nutritional status and dietary progression, and the recording of any occurrences of HOS. The level of understanding of the training received during the first visit was also assessed using a five-question evaluation questionnaire with dichotomous (Yes/No) responses (Fig. 1).

Demographic characteristics (age, sex, education level, employment status), underlying disease leading to the surgical intervention, length of resection, type of stoma, and presence of HOS after surgery were collected from electronic medical records.

ANNEX I. INFORMATION LEAFLET

USE PHARMACY REHYDRATING SOLUTIONS SUCH AS:



- ❖ Sueral® , Isotonar® , Bebesales®
- ❖ (ALTERNATIVELY USE: 1 litre of water, two spoonfuls of sugar, half a teaspoon of salt and of bicarbonate, and the juice of one medium-size lemon)
- ❖ Isotonic beverages (Acuarius®, Isostar®, Gatorade®, Santiveri®)

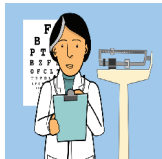
Subsequently, incorporate rice water (50 g of rice and one large peeled carrot, one litre and a half of water with salt, boil for 20 minutes on medium heat).

On no account must these solutions replace meals

Please follow the nutritionist's instructions for these cases at all times

❖ IF IT LASTS FOR MORE THAN THREE DAYS, VISIT YOUR FAMILY DOCTOR

The addition of medication may be required to reduce the speed of bowel transit, or improve absorption.



WEEK	1	2	3	4	5	6
MONDAY						
TUESDAY						
WEDNESDAY						
THURSDAY						
FRIDAY						
SATURDAY						
SUNDAY						

Table. DAILY OUTPUT MONITORING
(please write the number of bags you empty throughout the day)



Agencia Sanitaria Costa del Sol
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

OSTOMY OUTPUT MONITORING

Patient information



Pharmacy and Nutrition Department
Hospital Costa del Sol. Marbella

Autovía A-7, Km 187, 29603

Marbella, Málaga, Spain



WHAT IS OUTPUT?

It is the bowel content that is discharged through the stoma and collected in the ostomy bag.

It is important to pay attention to the characteristics of the output to detect potential anomalies in bowel transit:

- AMOUNT
- FREQUENCY
- CONSISTENCY



¿WHEN SHOULD I CONSIDER I HAVE A HIGH OUTPUT?

Under normal conditions, the output usually ranges from 500 mL to 1000 mL daily. A high output is considered in cases when it is greater than **2000 mL for more than 48 hours** or when the output is greater than **1000 mL for 3-5 days**.



HOW DO I DETECT A HIGH OUTPUT?

In order to monitor your output, it is **important that you know the volume of the bag you are using**.

You can fill up an ostomy bag at home and then measure the volume so you have a reference volume to calculate your output.

If you detect a high volume, you should closely monitor your output during the following 48-72 hours to determine if you meet the high output criteria we have established.



WHAT HAPPENS IF I HAVE A HIGH OUTPUT?

Because large amounts of water and salts are lost with a high output, **dehydration** is one of the main consequences. Clear signs of fatigue and muscle weakness may be associated with dehydration.

The absorption of the food ingested is affected by this situation. If the high output continues for an extended period of time, it may cause weight loss and significant physical impairment.



¿WHAT SHOULD I DO IF I HAVE A HIGH OUTPUT?

- ❖ You should **reduce the total daily intake of fluids: one litre maximum**, taken in small amounts
- ❖ **Try not to drink during meals**
- ❖ Use rehydration solutions (see below) or, as a last resort, water.
- ❖ **Always avoid herbal teas, coffee, soft drinks, and fruit juice** when you have a high output. These drinks will make it worse.

ASSESSMENT QUESTIONNAIRE
MR No.: NAME AND SURNAME: DATE:
1. - Is it important to monitor your output daily? ☐ Yes ☐ No
2. - If my daily output is greater than 1500mL, does it mean I am having a high output? ☐ Yes ☐ No
3. - If I am having a high output, I should take more than a litre of fluids by mouth, mainly soft drinks and herbal teas, and always at meals. ☐ Yes ☐ No
4. - If my output is high, in addition to being careful with my fluid intake, should I make some changes to my diet? ☐ Yes ☐ No
5. - If my output remains high for three days despite drinking less than one litre of fluids and changing my diet, should I seek medical advice? ☐ Yes ☐ No

Figure 1.

The assessment questionnaire.

The answers to each of the questionnaire's items were collected and analysed.

STATISTICAL ANALYSIS

A descriptive analysis was performed using measures of central tendency, dispersion, and position for quantitative variables, and frequency distribution for qualitative variables. To evaluate differences in the level of understanding recorded with the questionnaire, the Mann-Whitney U-test was used for quantitative variables, and Fisher's exact test for qualitative variables. Statistical significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The study population consisted of 35 consecutively recruited patients. Demographics are shown in table I.

EDUCATIONAL MATERIAL EVALUATION

The evaluation of the information leaflet using the 22 factors contained in the SAM scale provided a 75 % score, and therefore the quality of the material was considered superior (70-100 %). Text readability was assessed with the INFLESZ formula, and the level of difficulty was considered normal.

Table I. General characteristics of the study population (n = 35)

	n (%)
<i>Gender</i>	
Male	27 (77.1 %)
Female	8 (22.9 %)
<i>Underlying disease</i>	
Malignant	30 (85.7 %)
Benign	5 (14.3 %)
<i>Length of resection (cm)</i> (mean $\pm$ SD)	21.5 $\pm$ 22.1
<i>Type of stoma</i>	
Colostomy	20 (57.1 %)
Ileostomy	15 (42.9 %)
<i>Duration of the stoma</i>	
Provisional	21 (60 %)
Permanent	14 (40 %)
<i>High-output stoma at admission</i>	2 (5.7 %)
<i>Education level</i>	
No qualifications/Primary-level education	15 (43 %)
Secondary-level education/University education	20 (57 %)
<i>Employment status</i>	
Employed	6 (17 %)
Unemployed	3 (9 %)
Retired	20 (57 %)
Sick leave	4 (11 %)
Family carer/Housekeeper	2 (6 %)
<i>Age (years) (mean $\pm$ SD)</i>	67.9 $\pm$ 11.1 years

HIGH OUTPUT MANAGEMENT: LEVEL OF UNDERSTANDING

Of all the patients, 71.4 % (n = 25) did not provide correct answers to all the questions. Table II shows the answers to the different items of the questionnaire.

Correctness of the answers to the questionnaire showed no significant differences between the group of patients with secondary/university education and the group without formal education or with primary education ($p = 1.00$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Seventy percent of patients provided incorrect answers to some of the items of the questionnaire. These results evidence a lack of understanding of the information provided during the nutritional consultation and are consistent with the findings of other studies on treatment adherence, which have shown that the limitations of certain patients to understand the characteristics of their disease and the information received determines their degree of treatment compliance (1,4).

Table II. Distribution of answers to the questionnaire's items

	Q- 1	Q- 2	Q- 3	Q- 4	Q- 5
Correct answer % (n)	88.6 % (31)	68.6 % (24)	48.6 % (17)	68.6 % (24)	65.7 % (23)
Incorrect answer % (n)	11.4 % (4)	14.3 % (5)	28.6 % (10)	14.3 % (5)	17.1 % (6)
Unanswered % (n)	-	17.1 % (6)	22.9 % (8)	17.1 % (6)	17.1 % (6)

In line with this, some authors have suggested that the level of education may be a risk factor associated with non-adherence (2,13,14). However, our analysis did not identify patient level of education as a determinant of the results obtained in the questionnaire. Other studies have associated the lack of understanding not so much with education level but with a lack of commitment of the patient (6). Distrust in treatment efficacy, low motivation to recover health, and/or lack of knowledge on the consequences are all factors that may have an impact on adherence (1,15).

In addition to the patient-related factors, certain characteristics of the healthcare professionals and settings such as lack of written instructions or difficulty of the language used may compromise adherence to the instructions provided. Several tools are available to assess educational material or health information for adults (12,13). In our case, the analysis of the material prepared did not reveal a high level of complexity. However, in light of the results obtained and in line with other studies (16), our objectives regarding understanding and patient commitment with the information provided were not met. Thus, it would be beneficial to simplify the material provided to lower the level of complexity.

Furthermore, although a large number of studies on medication adherence and associated factors are readily available (1,16), evidence on adherence in the field of clinical nutrition and lifestyle and dietary recommendations is scarce (3).

The occurrence of ostomy-related complications, in particular dehydration and malnutrition secondary to HOS, can be largely prevented through patient self-care education and training (9).

Several authors have described educational programmes based on multidisciplinary teams and aimed at reducing HOS-related hospital readmission rates (9,10,18,19).

Although our study has several limitations such as the use of a non-validated measuring tool and a small sample size for subgroup comparisons, our findings reveal that new validated tools assessing the quality of clinical interventions performed to improve patient understanding and commitment with the recommendations provided are required.

REFERENCES

- Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria* 2009;41(6):342-8. DOI: 10.1016/j.aprim.2008.09.031
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies evidence for action. World Health Organization; 2003. p. 107-14.
- Wanden-Berghe C, Cheikh Moussa K, Sanz-Valero J. Adherencia a la Nutrición Enteral Domiciliaria [Adherence to Home Enteral Nutrition]. *Hosp Domic* 2018;2(1):11-8. DOI: 10.1016/j.regg.2018.04.046
- Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013;4:91. DOI: 10.3389/fphar.2013.00091
- Chen SY, Stern M, Cerullo M, Canner JK, Gearhart SL, Safar B, et al. Predicting the Risk of Readmission From Dehydration After Ileostomy Formation: The Dehydration Readmission After Ileostomy Prediction Score. *Dis Colon Rectum* 2018;61(12):1410-7. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001217
- Hill GL, Mair WS, Goligher JC. Impairment of 'ileostomy adaptation' in patients after ileal resection. *Gut* 1974;15(12):982-7. DOI: 10.1136/gut.15.12.982
- Arenas Villafranca JJ, Abilés J, Moreno G, Tortajada Goitia B, Utrilla Navarro P, Gándara Adán N. Ostomías de alto débito: detección y abordaje [High output stoma: detection and approach]. *Nutr Hosp* 2014;30(6):1391-6. DOI: 10.3305/nh.2014.30.6.7894
- Hara Y, Miura T, Sakamoto Y, Morohashi H, Nagase H, Hakamada K. Organ/space infection is a common cause of high output stoma and outlet obstruction in diverting ileostomy. *BMC Surg* 2020;20(1):83. DOI: 10.1186/s12893-020-00734-7
- Nagle D, Pare T, Keenan E, Marcet K, Tizio S, Poylin V. Ileostomy pathway virtually eliminates readmissions for dehydration in new ostomates. *Dis Colon Rectum* 2012;55(12):1266-72. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827080c1
- Grahn SW, Lowry AC, Osborne MC, Melton GB, Gaertner WB, Vogler SA, et al. System-Wide Improvement for Transitions After Ileostomy Surgery: Can Intensive Monitoring of Protocol Compliance Decrease Readmissions? A Randomized Trial. *Dis Colon Rectum* 2019;62(3):363-70. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001286
- Arenas Villafranca JJ, López-Rodríguez C, Abilés J, Rivera R, Gándara Adán N, Utrilla Navarro P. Protocol for the detection and nutritional management of high-output stomas. *Nutr J* 2015;14:45. DOI: 10.1186/s12937-015-0034-z
- Hoffmann T, Ladner Y. Assessing the suitability of written stroke materials: an evaluation of the interrater reliability of the suitability assessment of materials (SAM) checklist. *Top Stroke Rehabil* 2012;19(5):417-22. DOI: 10.1310/tsr1905-417
- Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, Melguizo M, Escalona I, Marijuán MI, Hernando P. Validación de la Escala INFLESZ para evaluar la legibilidad de los textos dirigidos a paciente [Validation of the INFLESZ Scale to assess the readability of texts addressed to patients]. *An Sist Sanit Navar* 2008;31(2):135-52. DOI: 10.4321/s1137-66272008000300004
- Laws MB, Lee Y, Taubin T, Rogers WH, Wilson IB. Factors associated with patient recall of key information in ambulatory specialty care visits: Results of an innovative methodology. *PLoS One* 2018;13(2):e0191940. DOI: 10.1371/journal.pone.0191940
- Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico [Therapeutic compliance]. *Pharm Care Esp* 1999;1:97-106.
- Astley CM, Chew DP, Aylward PE, Molloy DA, De Pasquale CG. A randomised study of three different informational AIDS prior to coronary angiography, measuring patient recall, satisfaction and anxiety. *Heart Lung Circ* 2008;17(1):25-32. DOI: 10.1016/j.hlc.2007.04.008
- Haynes RB. A critical review of the "determinants" of patient compliance with therapeutic regimens. In Sackett, D. L. and Haynes, R. B. (eds.), *Compliance with Therapeutic Regimens*, Baltimore, Johns Hopkins University Press; 1976. pp. 26-39.
- Prinz A, Colwell JC, Cross HH, Mantel J, Perkins J, Walker CA. Discharge planning for a patient with a new ostomy: best practice for clinicians. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2015;42(1):79-82.
- Mountford CG, Manas DM, Thompson NP. A practical approach to the management of high-output stoma. *Frontline Gastroenterol* 2014;5(3):203-7. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100375



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Opiniones y experiencias de profesionales sanitarios en el manejo nutricional del paciente oncológico: estudio ONA

Opinions and experiences of healthcare professionals in the nutritional management of oncology patients: the ONA study

Emilia Cancer¹, Itxaso Orúe², María Ana Estornell³, Eduardo Sánchez-Sánchez^{4,5}, Juan Antonio Guerra⁶, Begoña Barragán⁷, Mercedes Blanco⁸, Hector D. de Paz⁹; Grupo de Trabajo ONA

¹Sección de Endocrinología y Nutrición y ⁶Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid. ²Centro de Salud Santutxu-Solokoetxe. Bilbao. ³Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia. ⁴Unidad de Medicina Interna y Cuidados Paliativos. Hospital Punta Europa. Algeciras, Cádiz. ⁵Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Hospital Universitario Puerta del Mar. Universidad de Cádiz. Cádiz. ⁷Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC). Madrid. ⁸Departamento Médico. Nestlé Health Science. Barcelona. ⁹Outcomes'10, S.L. Castellón de la Plana, Castellón

Resumen

Objetivos: un abordaje inadecuado de la desnutrición en el paciente con cáncer puede conducir a un empeoramiento de su calidad de vida y una respuesta deficiente al tratamiento. El estudio ONA (Oncología, Nutrición y Adherencia) tiene como objetivo describir el manejo nutricional del paciente con cáncer en la práctica clínica, así como las opiniones de los profesionales sanitarios involucrados en el mismo.

Métodos: estudio observacional, descriptivo y transversal dirigido a profesionales sanitarios españoles. El cuestionario online fue diseñado a partir de una revisión bibliográfica, un grupo focal de pacientes (n = 6) y un comité científico multidisciplinar (n = 5), y distribuido por las sociedades científicas que avalan el estudio.

Resultados: de los 461 profesionales sanitarios participantes, el 95,0 % consideraron fundamental la figura del profesional sanitario con formación específica en nutrición, pero el 22,8 % no tenían acceso a ella y solo el 49,0 % habían recibido formación. El 58,4 % afirmaron realizar el cribado nutricional o derivar al paciente para este fin. El 86,6 % de los participantes indicaron que se informa al paciente sobre aspectos nutricionales y consideraron que este estaba moderadamente satisfecho con la información recibida. En caso de detectarse desnutrición o riesgo de desnutrición, los profesionales afirmaron realizar una evaluación nutricional completa (73,1 %) y, de necesitarse soporte nutricional, este se prescribiría/recomendaría (87,4 %), evaluándose la adherencia al mismo (86,8 %).

Conclusiones: a pesar de que la desnutrición es un problema común en el paciente con cáncer, casi la mitad de los profesionales no realizan un cribado nutricional. Además, el proceso de información y evaluación de la adherencia nutricional es subóptimo.

Palabras clave:

Cáncer. Neoplasia.
Estado nutricional.
Tratamiento nutricional.
Soporte nutricional.
Comunicación sobre salud.
Trabajadores sanitarios.
Adherencia

Recibido: 20/10/2021 • Aceptado: 28/12/2021

Agradecimientos: agradecemos a todas las personas que colaboraron con este proyecto a través de su participación, así como a todas las sociedades científicas, por la difusión del cuestionario y el aval institucional y/o social para la realización del presente estudio.

Fuente de financiación: el presente estudio ha contado con el apoyo y la financiación de Nestlé Health Science.

Conflictos de interés: Emilia Cancer ha recibido honorarios por ponencias y trabajado en proyectos de investigación de Fresenius Kabi, Abbott Nutrition, Nestlé Health Science, Vegenat, Adventia, Nutricia, Novo Nordisk, Lilly y Boehringer fuera del trabajo presentado. Mercedes Blanco es trabajadora de Nestlé Health Science. Héctor D. de Paz trabaja para una asesoría científica independiente (Outcomes'10) que ha recibido honorarios por su contribución en el desarrollo y coordinación del proyecto, así como la redacción del presente manuscrito. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

Cancer E, Orúe I, Estornell MA, Sánchez-Sánchez E, Guerra JA, Barragán B, Blanco M, de Paz HD; Grupo de Trabajo ONA. Opiniones y experiencias de profesionales sanitarios en el manejo nutricional del paciente oncológico: estudio ONA. Nutr Hosp 2022;39(3):615-628

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03914>

Correspondencia:

Hector D. de Paz. Universitat Jaume I. Parque Tecnológico y Empresarial ESPATEC. Ed. Espatec 2, 3.ª Planta. Avda. Sos Baynat s/n. 12071 Castellón de la Plana
e-mail: hdepaz@outcomes10.com

Abstract

Objectives: an inadequate approach to prevent malnutrition in cancer patients may worsen their quality of life and reduce their response to treatment. This study aims to describe the nutritional management of cancer patients in clinical practice, as well as the opinions of the healthcare professionals (HCPs) involved.

Methods: this was an observational, descriptive, cross-sectional study addressed to HCPs in the Spanish healthcare setting. The online questionnaire was designed based on a literature review, one focus group of patients (n = 6), and the experience of the multidisciplinary scientific committee (n = 5), and was distributed by the scientific societies endorsing the study.

Results: a total of 461 HCPs answered the survey. Most of them considered that a nutrition expert (95.0 %) is essential for the nutritional management of patients. However, 22.8 % of HCPs did not have access to this expert, and only 49.0 % had received training. Nutritional screening or patient referral for screening was performed by 58.4 % of HCPs. Of the total of HCPs, 86.6 % stated that nutritional information is provided to patients and considered them moderately satisfied with the information received. In malnourished patients or in those at risk of malnutrition, a complete nutritional assessment was performed by HCPs (73.1 %). Most HCPs (87.4 %) reported prescribing or recommending nutritional support if needed, and assessing adherence (86.8 %).

Conclusions: despite malnutrition being a common problem in cancer patients, almost half of professionals do not perform any nutritional screening. In addition, patient information and assessment of nutritional adherence appear to be suboptimal.

Keywords:

Cancer. Neoplasm.
Nutritional status.
Nutritional therapy.
Nutritional support. Health
communication. Health
workers. Adherence.

INTRODUCCIÓN

Las dificultades para realizar una alimentación correcta y los problemas nutricionales son una complicación habitual en el paciente con cáncer. Estas complicaciones pueden aparecer como consecuencia de la propia enfermedad y los tratamientos, por el impacto en su estado emocional y estilo de vida, así como la falta de planificación nutricional por parte de los profesionales sanitarios (1-3).

Se estima que al menos la mitad de los pacientes con cáncer están desnutridos o en riesgo de desnutrición en el momento del diagnóstico y que el 64% sufren una reducción de peso en los 6 meses posteriores (4). Con la progresión de la enfermedad, la prevalencia de la desnutrición es incluso superior, llegando al 80 % en algunos tipos de cáncer, como el esófago (5, 6).

La desnutrición se correlaciona con una respuesta deficiente al tratamiento y un incremento de la toxicidad. En consecuencia, se produce un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud, y un incremento de la morbilidad, de la estancia hospitalaria y de los costes (7-9). Por este motivo, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recomiendan la identificación, prevención y tratamiento de los aspectos reversibles de la desnutrición en el paciente con cáncer (10,11).

Los problemas nutricionales en el paciente con cáncer son a menudo subestimados, infradiagnosticados e infratratados. Cerca de la mitad de los pacientes no recibe ningún tipo de asesoramiento nutricional (12-14). En los pacientes desnutridos la intervención temprana con consejos dietéticos y/o suplementos nutricionales orales (SNO) es fundamental para mantener, e incluso mejorar, su estado nutricional. Sin embargo, diversos estudios han puesto de manifiesto la baja adherencia a las recomendaciones nutricionales y en concreto a los SNO, especialmente en los pacientes jóvenes (15). Sin embargo, a pesar de que la correcta adherencia es crucial para el éxito de dichas intervenciones, raramente se evalúa (16). Por este motivo se recomienda la implementación de estrategias que permitan evaluar y promover la adherencia del paciente a las pautas nutricionales realizadas por su profesional sanitario (17).

Conocer la perspectiva y la práctica clínica habitual de los profesionales sanitarios involucrados en el manejo nutricional del paciente con cáncer es fundamental para identificar barreras y definir las estrategias adecuadas para optimizar su manejo. El estudio ONA (oncología, nutrición y adherencia) describe el manejo nutricional del paciente oncológico en práctica clínica desde la perspectiva del profesional sanitario.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en el ámbito sanitario público español, mediante un cuestionario dirigido a profesionales sanitarios involucrados en el manejo nutricional del paciente con cáncer y que ejercen su profesión en el ámbito sanitario español.

CUESTIONARIO

El cuestionario se diseñó a partir de una revisión de la literatura y un grupo focal de pacientes, que permitieron identificar aspectos relevantes en el manejo nutricional del paciente con cáncer y determinar las necesidades percibidas. El grupo focal estuvo compuesto por 6 pacientes con distintos perfiles en función de su edad, sexo, tipo de cáncer y soporte nutricional recibido. Tras presentarse el contexto y objetivo del proyecto, se abordaron distintos aspectos relacionados con el estado nutricional del paciente incluyendo, su valoración y seguimiento, la información recibida, las intervenciones nutricionales prescritas, y posibles barreras para la correcta adherencia al soporte nutricional. Cada uno de los puntos fue dinamizado a partir de un guion semiestructurado.

Un comité científico compuesto por 5 profesionales sanitarios [Medicina Familiar y Comunitaria (AP), Endocrinología y Nutrición (EyN), Oncología Radioterápica (OR), Oncología Médica (OM) y Enfermería (ENF)] y 2 representantes de pacientes del Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), participaron en la

elaboración del cuestionario electrónico y proporcionaron asesoramiento en las distintas fases del estudio.

El cuestionario constó de 34 preguntas divididas en 6 secciones: 1) variables sociodemográficas y laborales; 2) percepción del manejo nutricional del paciente con cáncer: relevancia de la figura del experto en nutrición, tipo de seguimiento, formación profesional, información al paciente y satisfacción del paciente; 3) evaluación nutricional en práctica clínica: realización del cribado/evaluación nutricional completa, momento de realización/derivación y herramientas utilizadas; 4) información nutricional proporcionada al paciente: proceso de información, momento de realización y temas tratados; 5) intervención nutricional en práctica clínica: prescripción/recomendación de soporte nutricional, consideración de las preferencias del paciente, control de adhe-

rencia y estrategias para mejorar la adherencia; 6) percepción sobre las barreras existentes para la correcta adherencia del soporte nutricional y estrategias de mejora (Anexo I).

La encuesta incluyó cuestiones cerradas (dicotómicas, multi-respuesta, escalas de tipo Likert de 4 puntos y escalas numéricas ordinales de 0 a 10) ($n = 32$) y cuestiones abiertas ($n = 2$). Las cuestiones con respuestas dicotómicas se incluyeron cuando existían dos alternativas (sí/no, hombre/mujer, atención primaria/especializada), mientras que las multirrespuestas se incluyeron cuando existían varias. Las escalas de tipo Likert y numéricas ordinales se utilizaron para establecer gradaciones de respuesta (grado de satisfacción, utilidad, dificultad o mejoría, sobre una cuestión dada). Por último, las cuestiones abiertas se establecieron para valores numéricos como la edad y los años de experiencia.

ANEXO I

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y PROFESIONALES
Edad: _____ años
Género: ☐ Hombre ☐ Mujer
Comunidad autónoma en la que ejerce su profesión: [desplegable]
Especialidad/profesión sanitaria: [desplegable] - Oncología médica - Oncología radioterápica - Hematología y hemoterapia - Endocrinología y nutrición - Cirugía - Medicina familiar y comunitaria - Nutrición humana y dietética (grado/diplomatura) - Enfermería en departamento/planta/unidad - Otra (por favor, indique cuál): _____
Años de experiencia en la atención del paciente oncológico: _____
Tipo de atención en la que ejerce la mayor parte de su actividad: ☐ Primaria ☐ Especializada
¿El servicio en el que trabaja cuenta con protocolos nutricionales específicos para el manejo del paciente oncológico? ☐ Sí ☐ No
La derivación del paciente oncológico al experto en nutrición se realiza generalmente mediante: ☐ Modelo de interconsulta ☐ Comité multidisciplinar ☐ No hay posibilidad de derivación ☐ No existe esa figura
¿Ha recibido formación nutricional específica para el manejo nutricional del paciente oncológico? ☐ Sí ☐ No
¿En qué medida considera que recibir formación sobre el manejo nutricional del paciente oncológico podría optimizar el manejo nutricional de dicho paciente oncológico? Likert 4 puntos (1 = nada, 2 = algo, 3 = bastante; 4 = mucho)

(Continúa en página siguiente)

ANEXO I. (CONT.)

1. PERCEPCIÓN DEL PROFESIONAL ACERCA DE LA NUTRICIÓN ONCOLÓGICA
Valore de 0 a 10 cómo considera que, en general, se evalúa el estado nutricional del paciente oncológico (siendo 0 = de forma nada adecuada y 10 = de forma completamente adecuada)
Valore de 0 a 10 cómo considera que, en general, se trata el estado nutricional del paciente oncológico en su ámbito más cercano (siendo 0 = de forma nada adecuada y 10 = de forma completamente adecuada)
¿Considera fundamental la figura del experto en nutrición para la atención y el seguimiento nutricional del paciente oncológico? ☐ Sí ☐ No
En general, ¿cómo considera que debería realizarse el manejo nutricional del paciente oncológico? ☐ Exclusivamente por el experto en nutrición ☐ Coordinado por el experto en nutrición pero compartido con otros profesionales ☐ Exclusivamente por los profesionales sanitarios encargados del manejo clínico del paciente oncológico
2. EVALUACIÓN NUTRICIONAL
En general, ¿realiza usted un cribado para conocer el riesgo de desnutrición del paciente oncológico? ☐ Sí ☐ No ☐ No, pero los derivo al experto en nutrición
Si realiza el cribado nutricional ¿Cuándo se realiza el cribado nutricional? Puede elegir más de una opción. ☐ En el momento del diagnóstico ☐ Antes de iniciar el tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía) ☐ Durante el tratamiento ☐ En la primera visita una vez finalizado el tratamiento ☐ Durante el seguimiento tras finalizar el tratamiento
Si deriva el cribado nutricional ¿Cuándo los deriva? Puede elegir más de una opción. ☐ En el momento del diagnóstico ☐ Antes de iniciar el tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía) ☐ Durante el tratamiento ☐ En la primera visita una vez finalizado el tratamiento ☐ Durante el seguimiento tras finalizar el tratamiento
Si realiza el cribado nutricional ¿Cómo realiza el cribado nutricional de los pacientes con cáncer? Seleccione todas las repuestas que correspondan a su experiencia personal ☐ % de pérdida de peso involuntaria ☐ IMC ☐ Reducción de la ingesta en las últimas semanas ☐ A través de cuestionarios específicos (ej. MUST, NRS-2000, MST...) ☐ Otros (especificar): _____
¿Realiza usted una evaluación nutricional más completa en aquellos pacientes identificados como con malnutrición o en riesgo nutricional tras el cribado? ☐ Sí ☐ No ☐ No, pero los derivo al experto en nutrición
Si realiza evaluación nutricional completa ¿Cómo realiza la evaluación nutricional? Puede elegir más de una opción. ☐ Mediante el control del peso ☐ Mediante el control del IMC ☐ Valorando la masa muscular ☐ Mediante registro dietético ☐ Evaluando parámetros analíticos específicos (PCR, albúmina, prealbúmina) ☐ A través de cuestionarios específicos ☐ Evaluando la capacidad funcional ☐ Otros (especificar): _____

(Continúa en página siguiente)

ANEXO I. (CONT.)

3. INFORMACIÓN NUTRICIONAL QUE PROPORCIONA
En general, ¿proporciona usted información nutricional a los pacientes oncológicos? ☐ Sí, yo mismo ☐ No, pero lo realiza alguien de mi equipo No
Si proporciona información En general, ¿qué tipo de información relacionada con la alimentación proporciona a sus pacientes? Seleccione todas las repuestas que correspondan a su experiencia personal. ☐ Tipo de alimentos que debería consumir o evitar ☐ Importancia de una alimentación saludable durante la enfermedad ☐ Cómo puede afectar la enfermedad y/o el tratamiento al estado nutricional (dificultad para alimentarse correctamente, pérdida de peso, etc.) ☐ Recomendaciones para prevenir/tratar los posibles efectos secundarios (cómo preparar los alimentos, cantidades adecuadas, horarios, temperatura, modificadores de textura, etc.) ☐ Disponibilidad de fórmulas nutricionales para mejorar el estado nutricional ☐ Otros (especificar): _____ ☐ Ninguna
Si proporciona información ¿Cuándo proporciona la información acerca de los aspectos relacionados con la nutrición? Seleccione todas las repuestas que correspondan a su experiencia personal. ☐ En el momento del diagnóstico ☐ Antes de iniciar el tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía) ☐ Durante el tratamiento ☐ En la primera visita una vez finalizado el tratamiento ☐ Durante el seguimiento tras finalizar el tratamiento
Desde su punto de vista, valore de 0 a 10 el grado de satisfacción de sus pacientes con la información recibida acerca de la nutrición (siendo 0 = nada satisfecho y 10 = totalmente satisfecho).
Valore del 0 al 10 el papel que desempeñan las Asociaciones de Pacientes para ofrecer al paciente información adicional acerca de la nutrición oncológica (0 = nada importante; 10 = muy importante)
Valore del 0 a 10 la utilidad que podría tener la existencia de plataformas web o aplicaciones móviles con contenidos específicos para pacientes con cáncer (validadas por expertos en nutrición oncológica) en el proceso de información al paciente (0 = nada útil; 10 = muy útil)
4. INTERVENCIÓN NUTRICIONAL
¿Prescribe o recomienda usted el soporte nutricional a los pacientes oncológicos que lo necesitan? ☐ Sí ☐ No
Si prescribe o recomienda En general, ¿tiene en cuenta las preferencias del paciente en la prescripción del soporte nutricional? Likert de 4 puntos: nunca, a veces, a menudo, siempre.
Si prescribe o recomienda En general, ¿realiza usted un seguimiento o control para evaluar la adherencia al soporte nutricional? ☐ Sí, lo realizo yo ☐ No, pero lo realiza alguien de mi equipo ☐ No
Si realiza seguimiento ¿Cómo se realiza el seguimiento/control de la adherencia al soporte nutricional? ☐ Entrevista clínica ☐ Utilización de cuestionarios ☐ Recuento de unidades sobrantes ☐ Registros de dispensación ☐ Otros (especificar): _____

(Continúa en página siguiente)

ANEXO I. (CONT.)

4. INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

Si realiza seguimiento

En caso de detectar baja adherencia, ¿qué estrategias se llevan a cabo para mejorarla?

- ☐ Aumento de la frecuencia de visitas a la consulta
☐ Sistemas de recuerdo: llamadas, sms, correos electrónicos, etc.
☐ Implicación directa de un familiar/cuidador
☐ Educación del paciente
☐ Implicación del farmacéutico hospitalario
☐ Otras (especificar): _____
☐ No se lleva a cabo ninguna estrategia

Si no realiza seguimiento, multirrespuesta

¿Cuáles son las razones por las que no realiza un seguimiento o control para evaluar la adherencia al soporte nutricional?

- ☐ Falta de tiempo
☐ Falta de recursos específicos
☐ Falta de formación
☐ No lo considero prioritario
☐ Otras (especificar): _____

5. BARRERAS para la correcta adherencia AL SOPORTE NUTRICIONAL**Indique cómo cree que, en general, los siguientes aspectos dificultan a los pacientes cumplir con las pautas nutricionales prescritas.**

Likert 4 puntos (1 = no le dificulta en absoluto, 2 = le dificulta algo, 3 = le dificulta bastante; 4 = le dificulta totalmente)

Malestar general o problemas gastrointestinales debidos al tratamiento/la enfermedad (dolor abdominal, úlceras bucales, falta de apetito, etc.)	1	2	3	4
Apatía o depresión	1	2	3	4
Falta de motivación	1	2	3	4
Situación familiar	1	2	3	4
Edad del paciente	1	2	3	4
Falta de información acerca de la importancia de una correcta alimentación (confianza en el prescriptor)	1	2	3	4
Falta de seguimiento por parte del personal sanitario	1	2	3	4
Ausencia de la figura del experto en nutrición	1	2	3	4
Características de las fórmulas nutricionales (variedad de sabores, formatos, volumen, facilidad de preparación, etc.)	1	2	3	4
Problemas de tolerancia al soporte nutricional (estreñimiento, diarreas, pesadez...)	1	2	3	4

- Otros (especificar): _____

(Continúa en página siguiente)

ANEXO I. (CONT.)

6. OPCIONES DE MEJORA

¿Cómo cree que las siguientes medidas/estrategias podrían mejorar el manejo nutricional del paciente oncológico? Para cada una de las opciones indique su opinión en una escala de 0 a 10 (0 = nada; 10 = mucho).

- Promover acciones para reforzar la formación y concienciación de los profesionales sanitarios involucrados en la asistencia oncológica sobre nutrición clínica.
- Incluir el cribado nutricional en la rutina de los cuidados del paciente oncológico.
- Disponer de personal de soporte con conocimiento nutricional.
- Establecer protocolos de seguimiento nutricional, multidisciplinar y adaptado a las características del centro.
- Incluir el consejo nutricional en los protocolos de actuación, junto con la evaluación y la intervención nutricional.
- Programar más consultas de nutrición especializada durante todo el proceso oncológico.
- Incorporar las guías nutricionales en el plan de cuidados y tratamientos del paciente oncológico.
- Fomentar el seguimiento de los pacientes con nutrición enteral domiciliaria.
- Disponer de materiales de apoyo (folletos, libros, app, webs, etc.) para ofrecerle al paciente información nutricional personalizada.
- Otras (especifique): _____

RECOPIACIÓN DE DATOS

El cuestionario fue creado en una plataforma on-line, accesible a través de un enlace. Para responder fue necesario un registro previo, asegurándose una única respuesta por encuestado. Los profesionales fueron invitados a participar en la encuesta *online* por las diferentes sociedades científicas que avalan el estudio: Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Los integrantes del comité y el promotor del estudio participaron en su difusión. Cada sociedad difundió el enlace de la encuesta por sus medios habituales (*newsletters*, anuncios en las páginas web de las sociedades, correo electrónico y redes sociales). Las respuestas al cuestionario se recogieron entre enero y abril de 2020.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las variables cualitativas se representan de forma descriptiva mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas son expresadas por la media y la desviación estándar o dispersión. Los resultados se describen como valores absolutos y/o frecuencias, agregados y por subgrupos, de acuerdo con los siguientes colectivos: AP, EyN, OM, OR, Hematología y Hemoterapia (HH) y ENF fueron invitados a participar en la encuesta; sin embargo, los datos de los DN no se muestran de manera desagregada debido a su baja participación ($n = 8$ sobre un total de 461), sino que se incluyen en el grupo "otros" junto a profesionales de farmacia hospitalaria, urgencias, cuidados paliativos, cirugía y geriatría, entre otros.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue presentado al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Puerta del Hierro, quien consideró que debido a la baja carga ética no existía ningún impedimento ético o legal para su realización. El estudio siguió las recomendaciones éticas internacional contenidas en la Declaración de Helsinki. La participación fue voluntaria cumpliéndose con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal y garantía de derechos digitales.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

En el estudio participaron un total de 461 profesionales procedentes de todas las comunidades autónomas. Las principales especialidades/profesiones sanitarias involucradas en el manejo nutricional del paciente con cáncer estuvieron representadas: AP (41,0 %), OM (10,2 %), OR (4,1 %), EyN (15,6 %), HH (9,5 %) y ENF (8,0 %). El 63,1 % eran mujeres y la experiencia profesional media fue de 16,3 años. El 48,2 % habían recibido formación nutricional específica. Por su parte, el 33,8 % indicaron que su servicio contaba con protocolos nutricionales específicos para el manejo del paciente con cáncer (48,6 % en centros de atención especializada y 16,8 % en centros de atención primaria), siendo el modelo de interconsulta el tipo de derivación principal (73,1 %).

Las características sociodemográficas y laborales se describen en la tabla I.

Tabla I. Características sociodemográficas y laborales de los participantes

Variable	Participantes (n = 461)
Edad, años (DE)	46,3 (11,1)
Mujer, % (n)	63,1 (291)
<i>Comunidad autónoma, % (n)</i>	
Madrid	18,0 (83)
Andalucía	15,0 (69)
Comunidad Valenciana	10,0 (46)
Castilla y León	9,3 (43)
Cataluña	9,1 (42)
Aragón	6,3 (29)
País Vasco	5,4 (25)
Asturias	4,8 (22)
Murcia	4,8 (22)
Canarias	4,3 (20)
Galicia	3,9 (18)
Castilla La Mancha	2,8 (13)
Cantabria	1,3 (6)
Extremadura	1,3 (6)
Baleares	1,1 (5)
La Rioja	1,1 (5)
Navarra	1,1 (5)
Melilla	0,4 (2)
<i>Especialidad, % (n)</i>	
Medicina familiar y comunitaria (AP)	41,0 (189)
Endocrinología y nutrición (EyN)	15,6 (72)
Oncología médica (OM)	10,2 (47)
Oncología radioterápica (OR)	4,1 (19)
Hematología y hemoterapia (HH)	9,5 (44)
Enfermería (ENF)	8,0 (37)
Otras*	9,8 (45)
Experiencia, años (DE)	16,3 (10,2)
<i>Tipo de atención principal, % (n)</i>	
Primaria	46,4 (214)
Especializada	53,6 (247)
Formación nutricional específica, % (n)	48,2 (222)
Servicio con protocolos nutricionales específicos, % (n)	33,8 (156)
<i>Tipo de derivación al experto en nutrición, % (n)</i>	
Modelo de interconsulta	4,1 (19)
Comité multidisciplinar	9,1 (42)
No hay posibilidad de derivación	13,7 (63)
No existe esa figura	

DE: desviación estándar. *Atención domiciliaria (n = 10), farmacia hospitalaria (n = 9), nutrición humana y dietética (n = 8), urgencias (n = 6), cuidados paliativos (n = 5), cirugía (n = 4), geriatría (n = 3), otras (n = 7).

PERCEPCIÓN SOBRE EL MANEJO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON CÁNCER

El 95,0 % de los profesionales consideró fundamental la figura del profesional sanitario con formación específica en nutrición, siendo deseable un seguimiento multidisciplinar y coordinado por el experto para más del 90,0 %, en todas las especialidades.

La evaluación y el tratamiento nutricional del paciente con cáncer fueron consideradas como aspectos mejorables, obteniéndose una puntuación media de 5,2 (DE: 2,0) y 5,4 (DE: 1,9), respectivamente, en una escala de 0 a 10. Así mismo, el 96,7 % consideró que una correcta formación del profesional en nutrición para el paciente oncológico optimizaría mucho o bastante el manejo del paciente. Sin embargo, solo el 49,2 % habían recibido formación, observándose diferencias entre las distintas especialidades. Así, la mayoría de los especialistas en EyN (98,6 %), OR (89,5 %) y OM (74,5 %) indicaron haber recibido formación específica, proporción muy inferior en otras especialidades como ENF (54,1 %), HH (25,0 %) y AP (20,2 %).

EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN PRÁCTICA CLÍNICA

Cribado nutricional

El 58,4 % de los profesionales afirmaron realizar el cribado nutricional del paciente o su derivación al experto en nutrición para su valoración, siendo las especialidades en EyN (78,0 %), OM (72,4 %) y OR (89,5 %) las más sensibilizadas con el cribado (Tabla II). Según el tipo de centro, el cribado se realiza en mayor medida por los profesionales de centros de atención especializada (66,4 %) y con protocolos específicos para el manejo nutricional (82,7 %) que en centros de AP (50,0 %) y sin protocolos (45,9 %).

Los profesionales que declararon realizar el cribado nutricional (46,0 %) indicaron que la determinación tenía lugar esencialmente al inicio del tratamiento (53,3 %) o durante el mismo (52,8 %). Así mismo, los instrumentos de medida más utilizados son la pérdida de peso voluntaria (76,4 %), el IMC (72,2 %) y la reducción de la ingesta en las últimas semanas (72,2 %).

Evaluación nutrición completa

En pacientes con desnutrición o en riesgo nutricional, el 73,1 % de los participantes afirmaron realizar una evaluación nutricional completa, bien ellos mismos o derivándolos al experto en nutrición, siendo los profesionales de ENF los que tendrían un rol menos activo (48,6 %) (Tabla II). Dicha evaluación se realiza por un mayor número de profesionales de centros de atención especializada (78,1 %) y con protocolos para el manejo nutricional del paciente oncológico (91,0 %) que aquellos que ejercen en centros de AP (67,4 %) o sin protocolos específicos (63,9 %).

Entre aquellos que la realizaban (50,5 %), los instrumentos de medida más empleados son los parámetros analíticos específicos (83,7 %) y el control del peso (77,7 %).

Tabla II. Cribado y evaluación nutricional completa

	Total	AP	EyN	OM	OR	HH	ENF
<i>Cribado nutricional o derivación</i>	<i>n = 461</i>	<i>n = 198</i>	<i>n = 72</i>	<i>n = 47</i>	<i>n = 19</i>	<i>n = 44</i>	<i>n = 37</i>
Sí (%)	58,4	49,5	77,8%	72,3	89,4	52,3	35,1
<i>Momento del cribado*</i>	<i>n = 212</i>	<i>n = 73</i>	<i>n = 56</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 16</i>	<i>n = 11</i>	<i>n = 12</i>
Diagnóstico (%)	39,2	41,1	33,9	50,0	12,5	36,3	25,0
Inicio del tratamiento (%)	53,3	39,7	53,6	76,9	93,7	63,6	25,0
Durante el tratamiento (%)	52,8	54,8	57,1	53,8	25,0	45,4	25,0
1.ª visita tras el tratamiento (%)	16,5	19,2	12,5	7,7	12,5	18,1	25,0
Durante el seguimiento (%)	25,9	32,9	16,1	23,0	6,2	18,1	41,6
<i>Herramientas de cribado utilizadas*</i>	<i>n = 212</i>	<i>n = 73</i>	<i>n = 56</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 16</i>	<i>n = 11</i>	<i>n = 12</i>
% de pérdida de peso involuntaria (%)	76,4	68,5	91,1	84,6	68,7	45,4	58,3
IMC (%)	72,2	76,7	80,4	61,5	62,5	54,5	41,6
Reducción de la ingesta (%)	72,2	65,8	82,1	69,2	62,5	63,5	66,6
Cuestionarios específicos (%)	19,3	4,1	25,0	26,9	56,2	18,2	0
<i>Evaluación nutricional completa o derivación</i>	<i>n = 461</i>	<i>n = 198</i>	<i>n = 70</i>	<i>n = 47</i>	<i>n = 19</i>	<i>n = 44</i>	<i>n = 37</i>
Sí (%)	73,1	67,2	97,2	76,6	100	70,4	48,6
<i>Instrumentos de evaluación nutricional utilizados*</i>	<i>n = 233</i>	<i>n = 97</i>	<i>n = 68</i>	<i>n = 14</i>	<i>n = 13</i>	<i>n = 7</i>	<i>n = 14</i>
Control del peso (%)	77,7	76,3	94,2	71,4	76,9	57,1	64,3
Control del IMC (%)	62,2	66,0	71,0	28,5	61,5	28,5	64,3
Masa muscular (%)	40,3	34,0	55,1	14,2	53,8	0	28,6
Registro dietético (%)	53,6	38,1	87,0	28,5	38,4	14,3	42,8
Parámetros analíticos específicos (%)	83,7	85,6	89,9	71,4	92,3	100	57,1
Cuestionarios específicos (%)	42,1	33,0	46,4	28,5	69,2	14,3	71,4
Capacidad funcional (%)	41,2	34,0	50,7	35,7	46,1	0	50,0

AP: medicina familiar y comunitaria; EyN: endocrinología y nutrición; OM: oncología médica; OR: oncología radioterápica; HH: hematología y hemoterapia; ENF: enfermería; IMC: índice de masa corporal. *Solo los profesionales que indicaron realizarlo ellos mismos o alguien de su equipo (no derivaciones).

INFORMACIÓN NUTRICIONAL FACILITADA AL PACIENTE

El 86,6 % de los profesionales afirmaron proporcionar información nutricional al paciente, bien personalmente o a través de algún miembro de su equipo, no observándose diferencias entre las distintas especialidades (Tabla III). El 89,1 % y 83,6 % de los profesionales de centros de especialidades y AP, respectivamente, indicaron proporcionar información nutricional. Así mismo, el 96,8 % de los profesionales cuyos centros cuentan con protocolos nutricionales específicos proporcionan esta información, frente al 81,3 % cuyos centros carecen de protocolos nutricionales.

La información se proporciona principalmente antes del tratamiento (52,9 %) o durante el mismo (78,9 %) (Tabla III), a diferencia del grado de información tras la finalización del tratamiento, que fue bajo (36,1 %).

Los principales temas tratados con el paciente son la importancia de una alimentación saludable (80,2 %), cómo afectan la enfermedad y/o el tratamiento al estado nutricional (79,7%) y los tipos de alimentos a consumir/evitar (77,2 %). Asimismo, los profesionales consideraron que sus pacientes estaban moderadamente satisfechos con la información recibida (media: 6,5; DE: 1,9; escala 0-10).

También se valoraron otros medios para reforzar los consejos nutricionales, considerándose que las asociaciones de pacientes (media: 6,4; DE: 2,3) y las plataformas webs o aplicaciones móviles con contenidos validados por expertos en nutrición para el paciente oncológico (media: 7,9; DE: 1,7) podrían ayudar en el proceso de información.

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN PRÁCTICA CLÍNICA

El 87,4 % de los profesionales sanitarios indicaron que prescribían o recomendaban soporte nutricional a los pacientes con cáncer que lo necesitaban (Tabla IV). De estos, el 91,1 % consideraron que tenían en cuenta las preferencias de los pacientes siempre o a menudo y el 86,8 % manifestaron evaluar la adherencia al soporte nutricional, directamente por ellos o por alguien de su equipo. La entrevista clínica fue la principal herramienta empleada para el control de la adherencia (94,6 %). Dicho control fue similar entre profesionales de centros de atención especializada (88,5 %) y centros de atención primaria (84,9 %). Por su lado, el 95,3 % de los profesionales cuyos centros cuen-

Tabla III. Información proporcionada al paciente

	Total	AP	EyN	OM	OR	HH	ENF
<i>Informan al paciente sobre aspectos nutricionales</i>							
Sí (%)	n = 461 86,6	n = 198 82,3	n = 72 98,6	n = 47 97,7	n = 19 94,7	n = 44 74,9	n = 37 89,1
<i>Momento de la información</i>							
Diagnóstico (%)	n = 399 31,1	n = 163 28,8	n = 71 35,2	n = 46 41,3	n = 18 16,6	n = 29 34,5	n = 33 15,1
Inicio del tratamiento (%)	52,9	37,4	59,2	78,2	94,4	86,2	42,4
Durante el tratamiento (%)	78,9	78,5	87,3	78,2	72,2	82,7	78,8
1.ª visita tras el tratamiento (%)	15,0	16,0	14,1	13,0	27,7	10,3	15,1
Durante el seguimiento (%)	36,1	43,6	31,0	30,4	44,4	13,8	39,4
<i>Temas tratados</i>							
Alimentos a consumir/evitar (%)	n = 399 77,2	n = 163 71,2	n = 71 78,9	n = 46 80,4	n = 18 83,3	n = 29 93,1	n = 33 60,6
Importancia de la alimentación saludable (%)	80,2	83,4	83,1	78,2	94,4	82,7	84,8
Enfermedad/tratamiento y estado nutricional (%)	79,7	79,1	91,5	67,4	94,4	79,3	60,6
Prevención/tratamiento de efectos secundarios (%)	72,4	66,3	90,1	76,1	83,3	62,0	72,7
Disponibilidad de suplementos nutricionales (%)	68,2	62,6	94,4	69,5	83,3	34,5	51,5
Otros (%)	2,8	0,6	8,5	4,3	0	0	0

AP: medicina familiar y comunitaria; EyN: endocrinología y nutrición; OM: oncología médica; OR: oncología radioterápica; HH: hematología y hemoterapia; ENF: enfermería.

Tabla IV. Intervención nutricional y adherencia

	Total	AP	EyN	OM	OR	HH	ENF
<i>Prescripción/recomendación de suplementos nutricionales</i>							
Sí (%)	n = 461 87,4	n = 198 87,4	n = 72 100	n = 47 100	n = 19 94,7	n = 44 88,6	n = 37 56,7
<i>Control de la adherencia</i>							
Sí (%)	n = 403 86,8	n = 173 86,1	n = 72 100	n = 47 93,6	n = 18 100	n = 39 64,0	n = 21 76,2
<i>Instrumentos de control de la adherencia utilizados</i>							
Entrevista clínica (%)	n = 350 94,6	n = 149 94,6	n = 72 97,2	n = 44 90,9	n = 18 100	n = 25 100	n = 16 93,7
Cuestionarios específicos (%)	15,4	15,4	13,9	15,9	20,0	4,0	0,0
Recuento de unidades sobrantes (%)	9,4	9,4	2,8	6,8	0,0	0,0	6,2
Registros de dispensación (%)	29,1	29,1	19,4	18,1	11,1	16,0	12,5
<i>Estrategias para mejorar la adherencia</i>							
Aumento de visitas en consultas (%)	n = 350 40,9	n = 149 39,6	n = 72 59,7	n = 44 27,3	n = 18 55,5	n = 25 4,0	n = 16 37,5
Sistemas de recuerdos: llamadas, sms, correo, etc. (%)	10,0	11,4	4,2	4,5	16,6	4,0	6,2
Implicación directa de un familiar/cuidador (%)	86,3	95,3	77,8	86,3	88,8	64,0	68,7
Implicación del farmacéutico hospitalario (%)	6,6	5,4	6,9	0,0	5,5	12,0	6,2
Otras (%)	13,1	6,0	31,9	6,8	16,6	8,0	12,5

AP: medicina familiar y comunitaria; EyN: endocrinología y nutrición; OM: oncología médica; OR: oncología radioterápica; HH: hematología y hemoterapia; ENF: enfermería; IMC: índice de masa corporal.

tan con protocolos específicos indicaron controlar la adherencia nutricional, mientras que en los centros sin protocolos esta fue informada por el 83,3 %.

En el caso de detectar una baja adherencia al tratamiento, el 95,1 % de los profesionales que prescriben soporte nutricional indicaron poner en marcha estrategias para mejorar la adherencia, siendo la implicación directa de un familiar/cuidador la más utilizada 86,3 %, seguida del aumento de la frecuencia de

las visitas (40,9 %). Por el contrario, el empleo de los sistemas de recuerdo como llamadas, SMS o correos, y la implicación del farmacéutico hospitalario fue residual (10,0 % y 6,6 %, respectivamente).

Entre los sanitarios que no realizan un seguimiento o control para evaluar la adherencia (13,2 %), la falta de formación (54,7 %), recursos específicos (52,8 %) y tiempo (49,4 %) fueron las principales razones señaladas.

PERCEPCIÓN DE LAS BARRERAS EXISTENTES PARA LA CORRECTA ADHERENCIA AL SOPORTE NUTRICIONAL Y ESTRATEGIAS DE MEJORA DEL MANEJO NUTRICIONAL

En relación con las barreras para la correcta adherencia del paciente al soporte nutricional, el malestar general, la apatía o depresión del paciente, la dificultad de acceso al suplemento nutricional, los problemas de tolerancia y la falta de motivación del paciente, fueron percibidos por más del 75,0 % de los profesionales como aspectos que influyen mucho o bastante en la correcta adherencia (Fig. 1).

En cuanto a las estrategias presentadas, los sanitarios consideraron que facilitar el acceso a personal de apoyo con conocimiento nutricional, fomentar el cribado nutricional en la práctica clínica y establecer protocolos de actuación específicos de evaluación, intervención y consejo nutricional optimizarían en gran medida el manejo nutricional del paciente con cáncer (Tabla V).

DISCUSIÓN

Actualmente, en España, la información disponible sobre el abordaje nutricional del paciente con cáncer en la práctica clínica es escasa. El presente estudio describe las opiniones y experiencias de los profesionales sanitarios sobre el manejo nutricional del paciente con cáncer, observándose un manejo nutricional subóptimo.

Una de las figuras clave para el manejo nutricional de estos pacientes es la del experto en nutrición. Este rol puede recaer fundamentalmente en endocrinólogos, enfermeros de nutrición y otros profesionales con formación específica, como los dietistas-nutricionistas, en función de cada centro. De acuerdo con los participantes en nuestro estudio, el experto en nutrición se considera esencial, siendo deseable un seguimiento multidisciplinar

Tabla V. Valoración de las estrategias de mejora para optimizar el manejo del paciente con cáncer

Estrategias	Media	DE
Promover acciones para reforzar la formación y concienciación de los profesionales sanitarios involucrados en la asistencia oncológica sobre nutrición clínica	8,66	1,38
Incluir el cribado nutricional en la rutina de los cuidados del paciente con cáncer	8,85	1,28
Disponer de personal de soporte con conocimiento nutricional	8,92	1,34
Establecer protocolos de seguimiento nutricional, multidisciplinar y adaptado a las características del centro	8,82	1,31
Incluir el consejo nutricional en los protocolos de actuación, junto con la evaluación y la intervención nutricional	8,87	1,17
Programar más consultas de nutrición especializada durante todo el proceso oncológico	8,34	1,65
Incorporar las guías nutricionales en el plan de cuidados y tratamientos del paciente con cáncer	8,74	1,28
Fomentar el seguimiento de los pacientes con nutrición enteral domiciliaria	8,51	1,55
Disponer de materiales de apoyo (folletos, libros, app, webs, etc.) para ofrecerle al paciente información nutricional personalizada	8,27	1,57

DE: desviación estándar. Escala de 0 a 10: 0 = mejoraría en nada; 10 = mejoraría mucho.

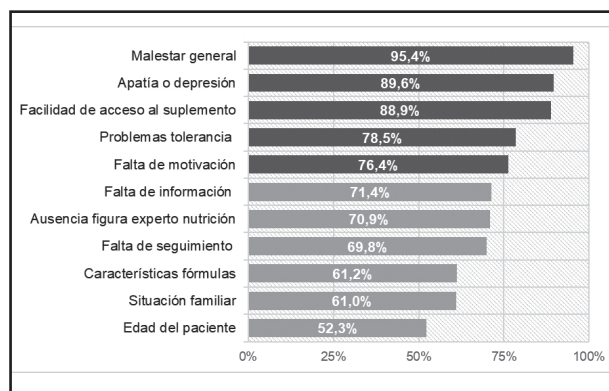


Figura 1.

Profesionales que consideran que las siguientes barreras dificultan mucho o bastante la correcta adherencia al soporte nutricional.

y coordinado con el resto de las especialidades. Sin embargo, en la práctica clínica, uno de cada cuatro profesionales no tiene acceso a esta figura. En línea con lo observado en nuestro entorno, en otros países europeos, el acceso a esta figura parece similar. Así, en un estudio realizado en Alemania, el 30 % de los médicos indicaron que en su entorno no existía la figura del experto en nutrición, tratándose en la mayoría de los casos de un dietista o un médico con formación específica en nutrición (21).

Los profesionales que participaron en nuestro estudio coinciden en que la formación nutricional de los profesionales sanitarios puede optimizar la detección y con ello promover el tratamiento precoz de los problemas nutricionales en el paciente con cáncer. Esta formación cobra especial relevancia en los centros donde el paciente no puede ser atendido por un experto en nutrición. Sin embargo, la mitad de ellos no habían recibido formación en nutrición para el paciente oncológico. Otros estudios euro-

peos arrojan resultados heterogéneos, en parte debido al tipo de cáncer en el que se centra y/o a las especialidades incluidas. Así, en una encuesta nacional realizada en Francia, el 71 % de los profesionales, en su mayoría hepato-gastroenterólogos y oncólogos, indicaron haber recibido formación en nutrición para el paciente oncológico (22). Por el contrario, acorde con otra encuesta realizada a neumólogos y cirujanos del mismo país en el contexto del cáncer de pulmón, solo el 3,4 % la habían recibido (23). Así pues, parecen existir diferencias formativas sustanciales entre las especialidades sanitarias, del mismo modo que se ha observado en nuestro estudio.

Debido a su trascendencia, las principales guías clínicas que abordan el manejo nutricional del paciente con cáncer recomiendan evaluar su estado nutricional al hacer el diagnóstico de la enfermedad y de forma continuada (10,11). De hecho, se ha demostrado que, cuanto mayor es la frecuencia de las visitas para evaluar/tratar aspectos nutricionales, mayor es la ingesta calórica y menor es la pérdida de peso del paciente (24). Pese a ello, nuestros resultados evidencian que más del 40 % de los profesionales españoles involucrados en el manejo del paciente con cáncer no realizan un cribado nutricional ni lo derivan al experto en nutrición, y un 30 % no realizan una evaluación más completa en caso de detectar que el paciente está desnutrido o en riesgo de desnutrición.

El cribado nutricional se realiza principalmente durante el tratamiento oncológico, siendo mucho menos frecuente en el diagnóstico o tras el tratamiento. En este sentido, Caccialanza y cols. y Corbaux y cols. describen que la evaluación nutricional o la derivación al experto en nutrición no es proactiva, teniendo lugar principalmente cuando existe una pérdida de peso importante, que en muchos casos es informada por el propio paciente (23,25). De manera similar a nuestro estudio, una prueba piloto realizada para la implementación de un modelo de atención nutricional en pacientes con cáncer de cabeza-cuello reveló que, antes de su implantación, la evaluación nutricional era escasa tras el tratamiento (< 15 %), realizándose principalmente a su inicio o durante el mismo (26).

En relación con las herramientas utilizadas para el cribado/evaluación nutricional, las medidas antropométricas, como la pérdida/el control del peso y el IMC son las más extendidas (> 70 %). Por el contrario, el uso de cuestionarios específicos es escaso (en torno al 20 % en el cribado y al 40 % en la evaluación nutricional). Esta tendencia es similar a la publicada en estudios realizados en otros países. En Francia, Corbaux y cols. observaron que, en los pacientes con cáncer de pulmón, las medidas antropométricas eran las más utilizadas, mientras que el uso de cuestionarios específicos era inferior al 25 % (23). De manera similar, en Italia, casi el 80 % de los oncólogos utilizaban escalas antropométricas, mientras que apenas un 16 % utilizaban cuestionarios específicos (25). En Australia, el uso de instrumentos validados para realizar el screening nutricional en pacientes con cáncer de cabeza-cuello se ha estimado en un 14 % (26). Asimismo, una encuesta internacional realizada por la *American Society of Clinical Oncology* reveló que más del 70 % de los profesionales sanitarios miden el IMC antes y después de

completar el tratamiento, no reportándose datos sobre el uso de cuestionarios específicos (27). En este sentido cabe señalar que algunos de estos cuestionarios de cribado nutricional son tan sencillos que serían especialmente útiles como herramientas para la implementación de un cribado sistemático en el paciente con cáncer.

El empoderamiento del paciente es un aspecto fundamental para poder optimizar el cuidado del mismo, sustentándose este sobre la base de una correcta información y formación (28). Sin embargo, numerosos estudios sugieren que a lo largo de su enfermedad, entre el 40 % y el 70 % de los pacientes con cáncer no cubren sus necesidades con la información nutricional recibida (29-31). El grado de información aportada a los pacientes observado en nuestro estudio sería mayor al descrito en la literatura (> 75 %), siendo los oncólogos y los EyN más participativos en el proceso, especialmente durante el tratamiento. No obstante, hay que señalar que estos datos provienen de la perspectiva de los profesionales, que no tiene por qué coincidir con la de los pacientes. En cuanto a la fuente principal de información, nuestros resultados concuerdan con los observados por van Veen y cols., que describen, según los pacientes, que los profesionales sanitarios con experiencia en nutrición y el equipo oncológico son la principal fuente de información, esencialmente durante el tratamiento (32). Trabajos previos han señalado que, cuando los pacientes reciben información nutricional de al menos 3 profesionales diferentes, las convicciones sobre la importancia de la nutrición en los resultados del tratamiento son más fuertes (33), sugiriendo la conveniencia de reforzar, de manera multidisciplinar, la necesidad de una correcta nutrición a lo largo de la enfermedad.

Otro de los aspectos básicos en el abordaje nutricional del paciente con cáncer es la prescripción de SNO a aquellos pacientes que lo necesiten. En este sentido, diferentes estudios sugieren que estos SNO se prescriben a menos del 40 % de los pacientes que los requieren (14,34,35), entre otros motivos porque la ingesta de comida suele sobreestimarse, en especial en los pacientes ancianos (35). En el presente estudio, la mayoría de los profesionales (> 75 %) indicaron que, de necesitarse, prescribían o recomendaban soporte nutricional. Un aspecto fundamental para que los SNO sean eficaces es la correcta adherencia a ellos por parte del paciente, que en muchos casos es pobre (15). Por ello, evaluar la adherencia al SNO, especialmente en pacientes con desnutrición moderada-grave, es clave para abordar estrategias que mejoren el cumplimiento del paciente. En nuestro estudio, la mayoría de los participantes indicaron que evaluaban la adherencia al suplemento y consideraban que las principales barreras para el correcto cumplimiento de las recomendaciones pautadas están relacionadas con el propio paciente (apatía, depresión, motivación, etc.). En el caso de detectar una baja adherencia, distintas estrategias para mejorarla fueron valoradas positivamente por los profesionales, siendo la implicación directa de un familiar/cuidador la más destacada.

Por todo lo descrito anteriormente, los participantes consideraron que la evaluación y el tratamiento nutricional del paciente con cáncer distan mucho de ser óptimos, existiendo pues opor-

tunidades de mejora. En línea con las estrategias propuestas en otros sistemas europeos (36), las más valoradas por los profesionales que participaron en la encuesta incluyen: la definición de protocolos o vías de actuación que proporcionen un marco general para la atención nutricional y con capacidad de adaptación a estructuras específicas de los servicios sanitarios, así como formación en nutrición para el paciente oncológico y/o el apoyo de los especialistas.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. Primero, la mayoría de las preguntas incluidas en el cuestionario fueron preguntas cerradas, lo que puede dificultar la interpretación de las percepciones de los participantes. Pese a ello, es importante tener en cuenta que un comité científico compuesto por profesionales sanitarios involucrados en el manejo del paciente con cáncer y por representantes de pacientes revisó el cuestionario. Segundo, la baja participación de dietistas-nutricionistas no ha permitido analizar la opinión y percepción de ese grupo de profesionales. Además, los subgrupos establecidos por especialidad/profesión sanitaria están desequilibrados, siendo en su mayoría profesionales de AP y EyN, lo que impide establecer comparaciones entre otras especialidades y entre profesionales con formación en nutrición. Tercero, debido a que la encuesta estuvo dirigida a todos los profesionales de las sociedades científicas que avalan el estudio, es probable que los participantes representen a aquellos con mayor sensibilidad frente a los aspectos nutricionales de la enfermedad y, por lo tanto, las “buenas prácticas” podrían estar sobreestimadas. A pesar de ello, los resultados de este estudio describen el escenario actual y las deficiencias del manejo nutricional del paciente con cáncer percibidas por los profesionales sanitarios.

En conclusión, a pesar de que la desnutrición es un problema común en el paciente con cáncer, su manejo nutricional en la práctica clínica es subóptimo de acuerdo con la percepción de los profesionales sanitarios involucrados en su cuidado. El acceso desigual a un experto en nutrición, la falta de conocimientos nutricionales especializados, la falta de un cribado nutricional sistemático y la falta de protocolos de actuación adaptados a las características del centro son vistos por los profesionales como puntos de mejora en el manejo nutricional de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Suppl 2):S51-63. DOI: 10.1016/j.ejon.2005.09.007
- Guo ZQ, Yu JM, Li W, Fu ZM, Lin Y, Shi YY, et al. Survey and analysis of the nutritional status in hospitalized patients with malignant gastric tumors and its influence on the quality of life. *Support Care Cancer* 2020;28(1):373-80. DOI: 10.1007/s00520-019-04803-3
- Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Prevalence and factors associated with malnutrition in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2019;10(5):763-9. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.01.021
- Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget* 2017;8(45):79884-96. DOI: 10.18632/oncotarget.20168
- Escortell Sanchez R, Reig Garcia-Galbis M. Enteral Nutrition on the Nutritional Status of Cancer. *Nutr Hosp* 2015;32(4):1408-16. DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9227
- Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome--nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001;17(9):769-72. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00632-3
- Khalatbari-Soltani S, Marques-Vidal P. Impact of nutritional risk screening in hospitalized patients on management, outcome and costs: A retrospective study. *Clin Nutr* 2016;35(6):1340-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.02.012
- Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, Raoul P, Scaletta G, Quagliozzi L, et al. Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2019;11(6). DOI: 10.3390/nu11061404
- Zhang X, Tang T, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, et al. Malnutrition and overall survival in older adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2019;10(6):874-83. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.03.002
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
- de Las Penas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):87-93. DOI: 10.1007/s12094-018-02009-3
- Caccialanza R, Goldwasser F, Marschal O, Ottery F, Schiefke I, Tilleul P, et al. Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835919899852. DOI: 10.1177/1758835919899852
- Maschke J, Kruk U, Kastrati K, Kleeberg J, Buchholz D, Erickson N, et al. Nutritional care of cancer patients: a survey on patients' needs and medical care in reality. *Int J Clin Oncol* 2017;22(1):200-6. DOI: 10.1007/s10147-016-1025-6
- Ginzburg Y, Shmilovitz I, Monastyrsky N, Endevelt R, Shahar DR. Barriers for nutritional care in the transition from hospital to the community among older patients. *Clin Nutr ESPEN* 2018;25:56-62. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.04.004
- Urzola C. What can be done to achieve therapeutic adherence to nutritional supplements?. *Nutr Hosp* 2018;35(Spec no 2):44-51. DOI: 10.20960/nh.1960
- de Oliveira Faria S, Alvim Moravia R, Howell D, Eluf Neto J. Adherence to nutritional interventions in head and neck cancer patients: a systematic scoping review of the literature. *J Hum Nutr Diet* 2020. DOI: 10.1111/jhn.12848
- Duran-Poveda M, Jimenez-Fonseca P, Sirvent-Ochando M, Garcia-Luna PP, Pereira-Cunill JL, Lema-Marques B, et al. Integral nutritional approach to the care of cancer patients: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol* 2018;20(9):1202-11. DOI: 10.1007/s12094-018-1846-z
- Barber Pérez P, González López-Valcárcel B. Estimación de la oferta y demanda de médicos. España 2018-2030. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2019.
- SNS SdId. Principales datos del Sistema Nacional de Salud: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Available from: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/portada/docs/DATOS_SNS_DESCARGAR.pdf.
- (INE) INdE. Dietistas Nutricionistas colegiados por año y sexo. INEbase 2018. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p416/serie/10/&file=s12001.px>.
- Erickson N, Paradies K, Buchholz D, Huebner J. Nutrition care of cancer patients-A survey among physicians and nurses. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27(4):e12855. DOI: 10.1111/ecc.12855
- Hilmi M, Pellat A, Benoit O, Foucaut AM, Mino JC, Kauffmann A, et al. Nutrition and physical activity professional education in gastrointestinal oncology: a national multidisciplinary survey. *BMJ Support Palliat Care* 2020;10(3):324-30. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002342
- Corbaux P, Fontaine-Delaruelle C, Souquet PJ, Couraud S, Morel H, Tronc F, et al. Is Nutritional Screening of Patients with Lung Cancer Optimal? An Expert Opinion Survey of French Physicians and Surgeons. *Nutr Cancer* 2019;71(6):971-80. DOI: 10.1080/01635581.2019.1595051
- Yang YC, Lee MS, Cheng HL, Chou HY, Chan LC. More Frequent Nutrition Counseling Limits Weight Loss and Improves Energy Intake During Oncology Management: A Longitudinal Inpatient Study in Taiwan. *Nutr Cancer* 2019;71(3):452-60. DOI: 10.1080/01635581.2018.1516791
- Caccialanza R, Cereda E, Pinto C, Cotogni P, Farina G, Gavazzi C, et al. Awareness and consideration of malnutrition among oncologists: Insights from an exploratory survey. *Nutrition* 2016;32(9):1028-32. DOI: 10.1016/j.nut.2016.02.005
- Findlay M, Rankin NM, Shaw T, White K, Boyer M, Milross C, et al. Best Evidence to Best Practice: Implementing an Innovative Model of Nutrition Care for Patients with Head and Neck Cancer Improves Outcomes. *Nutrients* 2020;12(5). DOI: 10.3390/nu12051465

27. Ligibel JA, Jones LW, Brewster AM, Clinton SK, Korde LA, Oeffinger KC, et al. Oncologists' Attitudes and Practice of Addressing Diet, Physical Activity, and Weight Management With Patients With Cancer: Findings of an ASCO Survey of the Oncology Workforce. *J Oncol Pract* 2019;15(6):e520-e8. DOI: 10.1200/JOP.19.00124
28. March Cerda JC. Empowered patients for greater confidence in the health system. *Rev Calid Asist* 2015;30(1):1-3. DOI: 10.1016/j.cali.2015.01.001
29. Nagler RH, Gray SW, Romantan A, Kelly BJ, DeMichele A, Armstrong K, et al. Differences in information seeking among breast, prostate, and colorectal cancer patients: results from a population-based survey. *Patient Educ Couns* 2010;81(Suppl):S54-62. DOI: 10.1016/j.pec.2010.09.010
30. Beckjord EB, Arora NK, McLaughlin W, Oakley-Girvan I, Hamilton AS, Hesse BW. Health-related information needs in a large and diverse sample of adult cancer survivors: implications for cancer care. *J Cancer Surviv* 2008;2(3):179-89. DOI: 10.1007/s11764-008-0055-0
31. Choi KH, Park JH, Park SM. Cancer patients' informational needs on health promotion and related factors: a multi-institutional, cross-sectional study in Korea. *Support Care Cancer* 2011;19(10):1495-504. DOI: 10.1007/s00520-010-0973-z
32. van Veen MR, Winkels RM, Janssen SHM, Kampman E, Beijer S. Nutritional Information Provision to Cancer Patients and Their Relatives Can Promote Dietary Behavior Changes Independent of Nutritional Information Needs *Nutr Cancer* 2018;70(3):483-9. DOI: 10.1080/01635581.2018.1446092
33. van Veen MR, Mols F, Smeets L, Kampman E, Beijer S. Colorectal cancer survivors' beliefs on nutrition and cancer; correlates with nutritional information provision. *Support Care Cancer* 2020;28(3):1255-63. DOI: 10.1007/s00520-019-04934-7
34. Qato DM, Alexander GC, Guadamuz JS, Lindau ST. Prevalence of Dietary Supplement Use in US Children and Adolescents, 2003-2014. *JAMA Pediatr* 2018;172(8):780-2. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1008
35. Lacau St Guily J, Bouvard E, Raynard B, Goldwasser F, Maget B, Prevost A, et al. NutriCancer: A French observational multicentre cross-sectional study of malnutrition in elderly patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2018;9(1):74-80. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.08.003
36. Kiss N, Bauer J, Boltong A, Brown T, Isenring L, Loeliger J, et al. Awareness, perceptions and practices regarding cancer-related malnutrition and sarcopenia: a survey of cancer clinicians. *Support Care Cancer* 2020;28(11):5263-70. DOI: 10.1007/s00520-020-05371-7



Trabajo Original

Otros

El consumo regular de un caldo funcional enriquecido con fosfofructooligosacáridos aumenta los niveles de las hormonas relacionadas con la saciedad en las personas sanas. Ensayo clínico aleatorizado y controlado

Regular consumption of a functional broth enriched with phospho-fructooligosaccharides increases the levels of hormones related to satiety in healthy people. A randomized, controlled clinical trial

Lucía Arcos Castellanos¹, Bricia López Plaza¹, Marina Morato Martínez¹, Marlhyn Valero Pérez¹, Samara Palma Milla^{1,2}, Carmen Gómez Candela^{1,2}

¹Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Resumen

Introducción: el exceso de peso representa un problema de salud pública debido a los factores de riesgo asociados. El sedentarismo, una alimentación inadecuada o una disminución de la sensación de saciedad son algunas de sus causas.

Objetivos: evaluar las propiedades saciantes del consumo de un caldo ibérico funcional enriquecido con fosfofructooligosacáridos (FOS) en personas sanas a través de la concentración plasmática de las hormonas involucradas en el apetito.

Material y métodos: ensayo clínico nutricional, agudo, cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado, llevado a cabo en 18 participantes aleatorizados en dos secuencias de tratamiento (caldo funcional (CF) compuesto de 5,6 g de FOS/100 g y caldo de control (CC), con 0,4 g de maltodextrina/100 g) con 14 días de lavado entre ellas. Se midieron parámetros relacionados con la saciedad (glucosa, insulina, leptina, ghrelin, GLP-1, PYY) y escalas analógicas visuales (EAV).

Resultados: el porcentaje de grasa corporal disminuyó en los que tomaron el CF ($-0,15 \pm 0,32$ vs. $0,09 \pm 0,52$) ($p < 0,05$). La concentración de leptina fue superior con el CF ($p < 0,001$), mostrándose dicho aumento en los tiempos -30 ($p < 0,001$), 0 ($p < 0,001$), 30 ($p = 0,026$) y 120 ($p = 0,049$) con respecto al CC. Las áreas bajo la curva (AUC) de GLP-1 ($p = 0,0033$) y PYY ($p = 0,022$) fueron superiores con el CF en comparación con el CC.

Conclusión: el consumo de un caldo ibérico enriquecido con FOS mejora la concentración plasmática de las hormonas involucradas en el control de la saciedad y reduce la cantidad de grasa corporal. Dichos resultados podrían tener efectos beneficiosos para la prevención y el tratamiento del exceso de peso corporal.

Palabras clave:

Saciedad.
Hormonas. Apetito.
Fosfofructooligosacáridos.

Abstract

Introduction: excess weight represents a public health problem due to its associated risk factors. A sedentary lifestyle, an inadequate diet or a decrease in the feeling of satiety are some of the causes.

Objetives: to evaluate the satiating properties of the consumption of a functional Iberian broth enriched with phospho-fructooligosaccharides (FOS) in healthy people through the plasma concentration of hormones involved in appetite.

Material and methods: acute, crossover, randomized, double-blind and controlled nutritional clinical trial carried out in 18 randomized participants in two treatment sequences (functional broth (CF), composed of 5.6 g POS/100 g and control broth (CC), with 0.4 g of maltodextrin/100 g) with 14 days of washing in between. Satiety-related parameters (glucose, insulin, leptin, ghrelin, GLP-1, PYY) and visual analog scales (VAS) were measured.

Results: the percentage of body fat decreased in those who took the CF (-0.15 ± 0.32 vs. 0.09 ± 0.52) ($p < 0.05$). Leptin concentration was higher with CF ($p < 0.001$), which was shown at time points -30 ($p < 0.001$), 0 ($p < 0.001$), 30 ($p = 0.026$) and 120 ($p = 0.049$) when compared to CC. The areas under the curve (AUC) for GLP-1 ($p = 0.0033$) and PYY ($p = 0.022$) were higher for CF as compared to CC.

Conclusion: consumption of an Iberian broth enriched with POS improves the plasma concentration of hormones involved in the control of satiety, and reduces the amount of body fat. This result could have beneficial effects for the prevention and treatment of overweight.

Keywords:

Satiety. Hormones.
Appetite. Phospho-
fructooligosaccharides.

Recibido: 11/10/2021 • Aceptado: 17/10/2021

Conflictos de intereses: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Arcos Castellanos L, López Plaza B, Morato Martínez M, Valero Pérez M, Palma Milla S, Gómez Candela C. El consumo regular de un caldo funcional enriquecido con fosfofructooligosacáridos aumenta los niveles de las hormonas relacionadas con la saciedad en las personas sanas. Ensayo clínico aleatorizado y controlado. Nutr Hosp 2022;39(3):629-637

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03896>

Correspondencia:

Bricia López Plaza. Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPAZ). Hospital Universitario La Paz. C. de Pedro Rico, 6. 28029 Madrid
e-mail: bricia.plaza@idipaz.es

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en uno de los problemas de salud pública más relevantes en el mundo occidental (1). El peso elevado es un factor de riesgo para numerosas patologías, destacando el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares, entre otros (2). Por ello es importante buscar estrategias que ayuden a la reducción del peso corporal, que repercutiría positivamente en la incidencia de las enfermedades metabólicas.

Entre las causas que provocan el aumento de peso se encuentran la reducción de la actividad física y la alimentación inadecuada (3). En España existe un abandono del patrón de alimentación mediterráneo, evidenciándose una reducción en el consumo de fruta, verdura y legumbres, que tiene como consecuencia un menor consumo de fibra (4). El bajo consumo de fibra repercute sobre la sensación de saciedad percibida tras las comidas (5).

Actualmente existen diferentes productos enriquecidos con fibra. Una de las fibras más utilizadas por la industria alimentaria son los fosfofructooligosacáridos (FOS), un tipo de fibra vegetal de tipo soluble, perteneciente al grupo de los fructanos, con actividad prebiótica. Una de las propiedades de los FOS es que promueven la sensación de saciedad, asociándose a un peso corporal más bajo y mejorando las comorbilidades del sobrepeso (6).

La ingesta de alimentos es clave en la regulación del apetito, al liberar diferentes hormonas y sustancias saciantes (7). Las hormonas más relevantes implicadas en estos mecanismos son la glucosa y la insulina (8), además de la leptina, la ghrelin (9), el GLP-1 (10) y el PYY (9). Todas ellas actúan como reguladores del apetito a corto y largo plazo, siendo relevantes para prevenir el exceso de peso y grasa corporal (9).

El objetivo de este estudio fue evaluar las propiedades saciantes del consumo habitual de un caldo ibérico funcional enriquecido con FOS a través de la capacidad de modular la concentración plasmática de diferentes hormonas gastrointestinales involucradas en el apetito y la evaluación de la composición corporal.

MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETOS DEL ESTUDIO

Se contó con un total de 18 participantes, hombres y mujeres sanos, reclutados por la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital Universitario La Paz (HULP). Los criterios de inclusión incluyeron sujetos en edades comprendidas entre 18 y 50 años, con un IMC entre ≥ 22 y < 33 kg/m² y que contasen con un adecuado nivel cultural para comprender el estudio. Todos ellos firmaron el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: personas con IMC < 22 a ≥ 30 kg/m², que siguiesen un patrón de dieta vegetariana o tuvieran un consumo de fibra ≥ 30 g/día. Estuvieron excluidos aquellos individuos con diabetes mellitus, dislipemia o hipertensión arterial bajo tratamiento farmacológico. No podían incluirse sujetos fumadores o con consumo de alcohol > 2 -3 raciones/día en el caso de los varones y > 1 ración/día

en el de las mujeres, que hubiesen sufrido grandes fluctuaciones de peso o que se hubieran sometido a dietas de adelgazamiento en los tres últimos meses. También fueron excluidos aquellos sujetos con enfermedades gastrointestinales que afectasen a la digestión o absorción de nutrientes y las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o con irregularidades menstruales. Por último, no se incluyeron sujetos con actividad física intensa o que rechazasen los alimentos incluidos en el desayuno estándar del estudio.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HULP (código 3451) bajo la normativa descrita en la Declaración de Helsinki.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un ensayo clínico nutricional de diseño agudo cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente (manteniendo la proporción de género de la muestra) a una de las dos secuencias de tratamiento (caldo funcional [CF] o caldo de control [CC]) durante 2 días diferentes, separados por un lavado de 14 días. Tras este periodo, los participantes que tomaron el CF en el primer periodo tomaron el CC en el segundo y viceversa. Durante la intervención, los sujetos consumieron una barqueta de caldo con el desayuno. Ni los investigadores ni los sujetos conocían la secuencia de tratamiento asignada.

PRODUCTO DEL ENSAYO CLÍNICO Y ENMASCARAMIENTO

Cada barqueta de 150 g de CF contenía 8,4 g de FOS procedente de la hidrólisis enzimática parcial de la inulina de la achicoria, mientras que el CC contenía maltodextrina (Tabla I).

La empresa Sociedad Cooperativa Andaluza Ganadera de Valle de los Pedroches, COVAP (Córdoba, España), elaboró, empaquetó, etiquetó y suministró los productos de ambos grupos de tratamiento. Las barquetas tenían una apariencia externa idéntica y se diferenciaban únicamente por un número de lote, garantizando el ciego de los tratamientos. El desenmascaramiento se llevó a cabo una vez finalizado el estudio, verificada la ausencia de incumplimiento del protocolo y revisados y analizados los datos.

ALEATORIZACIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL

El procedimiento de aleatorización de los participantes a las diferentes secuencias de intervención fue realizado por la Unidad de Bioestadística del HULP. Al tratarse de un estudio piloto, el tamaño muestral se eligió teniendo en cuenta el estudio de Hess y cols. 2011 (11). Los voluntarios fueron aleatorizados en uno de los dos grupos del estudio según el sexo.

Tabla I. Composición de los productos por 100 g

	Caldo funcional (CF)	Caldo de control (CC)
Energía (kcal)	5,91	6,39
Proteínas (g)	0,89	0,97
Grasa (g)	0,12	0,13
Ácidos grasos saturados (g)	0,09	0,1
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	0,09	0,1
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	0,09	0,1
Fibra dietética total (g)	5,97	0,73
FOS (g)	5,6	--
Maltodextrina	--	0,4
Sodio (mg)	183,32	198,2
Hierro (mg)	0,421	0,456
Fósforo (mg)	13,24	14,31
Magnesio (mg)	6,47	7
Zinc (mg)	0,98	1,06

METODOLOGÍA DEL TRABAJO

Este estudio se llevó a cabo según la normativa europea, cumpliendo con los Requisitos de la Autoridad de Seguridad Alimentaria (12). Todos los participantes entregaron firmado el consentimiento informado. El día de la prueba por la mañana, los participantes acudieron a la Unidad Clínica de Investigación y Ensayos Clínicos del HULP. Los días de estudio se obtuvieron medidas antropométricas (peso, talla y perímetro de la cintura), se recogieron el estudio dietético del registro de alimentos de 3 días y la frecuencia de consumo de alimentos, y se analizó la actividad física a través del cuestionario IPAQ. Los días del estudio se tomaron las muestras de sangre y se evaluó el apetito mediante escalas analógicas visuales (EAV), como se describe a continuación (12).

En el minuto -30, tras la primera extracción sanguínea y después de rellenar la primera EAV, se indicó a los participantes que consumieran el caldo adjudicado junto a una comida estándar tipo *brunch* (bocadillo con 60 g de pan blanco, 40 g de jamón de York y 40 g de queso). Su consumo debía realizarse en un máximo de 10 minutos. Los participantes completaron inmediatamente una EAV sobre las calificaciones del apetito, repitiéndola en el minuto 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 260. Las extracciones sanguíneas coincidieron con los minutos -30, 0, 30, 60 y 120. Durante el estudio no se permitió comer ni beber durante las 4 horas de la curva; se permitió leer, estudiar, hablar o escuchar música, pero no dormir.

Tras la realización de la EAV en el minuto 240, los participantes consumieron una comida *ad libitum* que consistió en tortilla de patata estandarizada (proteínas, 10,7 %; grasas, 72,8 %; hidratos de carbono, 16,6 %), pan blanco y 500 ml de agua. Se indicó a los participantes que podían consumir la cantidad elegida hasta sentirse saciados. Para conocer el consumo que realizó cada uno de los participantes, se pesó la cantidad de alimento servida al inicio y el sobrante al final de su consumo. Tras la comida *ad libitum*, los participantes completaron la última EAV.

DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE APETITO

El perfil de apetito se evaluó utilizando las calificaciones de hambre, saciedad, plenitud, deseo de ingerir algún alimento y deseo de ingerir algo graso, salado, dulce o sabroso según la EAV. Estas medidas se obtuvieron utilizando una escala de 100 mm que iba desde 0 *nada* a 100 *mucho* (13). Este cuestionario se completó antes del consumo del caldo (-30 minutos) y cada 30 minutos durante los primeros 120 minutos, cada 60 minutos hasta los 240 minutos y a los 20 minutos hasta los 260 posteriores a la ingesta del producto. Se calculó una puntuación compuesta del apetito (CAS) con la ecuación: CAS = [saciedad + plenitud + (100 – consumo prospectivo de alimentos) + (100 – hambre)] / 4 (13).

MUESTRA DE SANGRE

Se extrajo sangre antes de la ingesta de los productos (tiempo, -30) e inmediatamente después de la ingesta de los caldos en intervalos regulares a los 0, 30, 60 y 120 minutos.

DETERMINACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

El peso se midió en una báscula digital de uso clínico (capacidad, 0-150 kg) y la altura a través de un tallímetro de precisión milimétrica. Por último, la circunferencia de la cintura se determinó a cabo en el punto más estrecho entre la última costilla y la cresta ilíaca, con la cinta pegada a la piel, sin comprimir.

Para determinar la masa ósea, la masa grasa y la masa magra se utilizó la técnica de la absorciometría dual de rayos X (DXA) (GE Healthcare, Madison, WI, EE. UU) el mismo día de la intervención en agudo.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Se midieron las concentraciones del metabolismo glucémico (glucosa, insulina, HOMA) y lipídico (colesterol total, LDL, HDL, TG), además de las enzimas hepáticas (GPT-ALAT, GOT-ASAT, transaminasas), la creatinina y el urato, mediante un método enzimático-espectrofotométrico utilizando el analizador automático

Olympus Diagnostics AU 5400 (Beckman Coulter, Nyon, Suiza). Para la medición de hormonas relacionadas con la saciedad y la plenitud (leptina, ghrelina, GLP-1, PYY) se empleó el analizador de perfiles multianalítico Luminex® 200™ y el kit de inmunoensayo HMHEMAG-34K Milliplex Map Kit (MILLIPLEX MAP Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel - Metabolism Multiplex Assay, EMD Millipore Corp, Billerica, MA, EE. UU). Los datos fueron analizados utilizando el software 3.1 xPONENT (Millipore). La técnica tiene un coeficiente de variación intra e interensayo del 10 y 15 %, respectivamente. La mínima concentración detectable de ghrelina es de 13 pg/ml; la de leptina, de 41 pg/ml; la de GLP-1, de 2,5 pg/ml; la de péptido YY, de 28 pg/ml e insulina 87 pg/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados cualitativos se han expresado en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media y desviación típica o mediana y cuartiles. Previamente se hizo un contraste de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Para analizar la respuesta de la variable a lo largo del tiempo, se calculó el área incremental de la curva de respuesta.

Para el estudio de áreas y de la evolución temporal y descartar un efecto cruzado o efecto del periodo de tratamiento, se ajustó un modelo mixto de la varianza que incluyó secuencia, tratamiento y periodo. Se realizaron comparaciones múltiples a posteriori para detectar cambios debidos al tratamiento en cada uno de los tiempos y se aplicó la corrección de Bonferroni. Para el análisis de las áreas se aplicó un análisis de la varianza unifactorial de medidas repetidas en caso de no detectar ningún efecto cruzado o del periodo. En el caso de los análisis no paramétricos para el estudio de la influencia del tiempo en cada uno de los tratamientos se llevó a cabo el análisis de la varianza no paramétrico de Friedman, de medidas repetidas en el tiempo, seguido de comparaciones múltiples “a posteriori” entre pares de tiempos. Para el estudio de la influencia del tratamiento, en cada tiempo se evaluaron los rangos signados de Wilcoxon. En ambos casos se aplicó la corrección de Bonferroni.

Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y, como valores significativos, aquellos p inferiores a 0.05. Los datos se analizaron con el programa estadístico SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.) y SPSS 25.

RESULTADOS

Un total de 34 personas estuvieron interesadas en participar; 21 cumplieron los criterios de selección y se aleatorizaron para llevar a cabo el estudio. A lo largo del ensayo clínico, tres individuos abandonaron el estudio por motivos laborales o personales. Finalmente, un total de 18 participantes sanos (8 hombres, 10 mujeres) con edades comprendidas entre 22 y 56 años terminaron el estudio (Fig. 1). Con esta muestra se realizó el análisis estadístico.

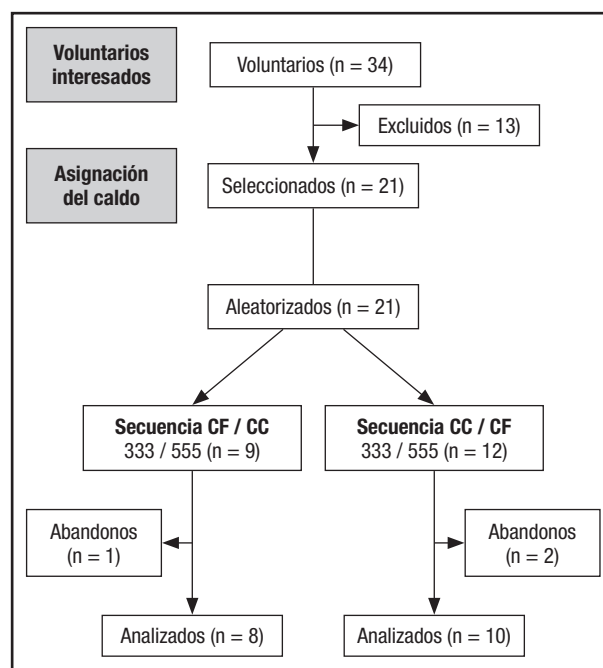


Figura 1.

Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento, selección y asignación aleatoria.

Todos los participantes completaron las pruebas de acuerdo con el protocolo. En términos generales, todos los participantes del estudio partieron de una situación similar (Tabla II). Los sujetos tenían una edad media de $37,3 \pm 9,72$ años y un IMC de $25,26 \pm 3,28$ kg/m² (sobrepeso). El 11,1 % de los participantes tenían sobrepeso de tipo I y el 33,3 % de tipo II. La media de la población tenía un perímetro de la cintura elevado (tanto en hombres $92,44 \pm 8,15$ cm) como en mujeres $85,85 \pm 9,10$ cm). La masa grasa era similar en ambos grupos y la media, tanto en hombres (27,62 %) como en mujeres (36,15 %), mostró un porcentaje de grasa corporal elevado. Al inicio del estudio, el colesterol total y el LDL fueron superiores a lo aconsejado, mientras que los valores medios de glucosa se encontraron dentro de la normalidad. La masa grasa al inicio del estudio fue similar y, aunque el porcentaje de grasa corporal que presentaron los sujetos del estudio se encontraba en rangos de obesidad, se pudo observar que existían diferencias significativas entre los tratamientos ($p < 0,05$), disminuyendo la grasa en los sujetos que tomaron el CF ($-0,15 \pm 0,32$ vs. $0,09 \pm 0,52$).

Las áreas bajo la curva (AUC) de todas las variables evaluadas mediante las EAV, para determinar las calificaciones del apetito y la ingesta energética *ad libitum* 4 horas después de la ingesta del caldo, se muestran en la tabla III. No hubo diferencias significativas en cuanto a la cantidad de alimentos consumidos después de la ingesta del CF. Sin embargo, aquellos individuos que consumieron el CF tuvieron un consumo significativamente mayor de agua en la comida *ad libitum* ($p = 0,032$) (Tabla III).

No existieron cambios en las AUC de las EAV. Solo la variable hambre mostró cambios entre ambos grupos de tratamiento en

Tabla II. Características demográficas, antropométricas y bioquímicas basales de los participantes

	CF/CC	CF/CC
Género (% mujeres)	62,5	50
Edad (años)	37,75 ± 9,27	37 ± 10,55
IMC (kg/m ²)	25,34 ± 3,91	25,01 ± 2,40
Circunferencia de la cintura	89,44 ± 11,10	88,25 ± 5,93
Masa ósea (kg)	2,73 ± 0,59	2,67 ± 0,51
Masa grasa (kg)	23,01 ± 8,92	23,12 ± 6,43
Masa magra (kg)	45,66 ± 11,41	45,57 ± 8,88
Glucosa (mg/dL)	81,88 ± 64,24	84,50 ± 10,64
Insulina (μU/mL)	5,50 ± 2,62	5,50 ± 2,32
Colesterol total (mg/dL)	220,60 ± 41,23	203,50 ± 25,53
HDL (mg/dL)	55,38 ± 10,20	61,20 ± 11,32
LDL (mg/dL)	149,25 ± 32,35	127,40 ± 22,11
Triglicéridos (mg/dL)	79,75 ± 23,08	74,90 ± 30,68

No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla III. Concentración de glucosa, insulina, HOMA y hormonas gastrointestinales en adultos sanos tras la ingesta de CF y CC expresado en AUC

	Caldo funcional (CF)	Caldo de control (CC)
Pan (g)	38,25 ± 19,55	48,90 ± 17,14
Tortilla de patata (g)	297,56 ± 151,73	291,38 ± 115,32
Agua (ml)	477,22 ± 35,28*	417,11 ± 100,87
Hambre, AUC, m · min	-992,57 ± 674,45	-1209,34 ± 537,76
Saciedad, AUC, m · min	1251,64 ± 629,97	1079,63 ± 641,38
Plenitud, AUC, m · min	1292,29 ± 612,61	1084,83 ± 636,60
Deseo ingerir dulces/grasas, AUC, m · min	-991,06 ± 695,70	-1080,03 ± 733,41
CAS, AUC, m · min	1166,71 ± 625,66	1126,93 ± 593,07

*Diferencias significativas con respecto al grupo de control ($p < 0,05$).

el minuto 60, sintiendo menor sensación de hambre el grupo que consumió el CC ($p = 0,05$) (Fig. 2A). Una vez finalizado el estudio, la sensación de hambre fue similar en ambos grupos de tratamiento (Tabla III).

La sensación de saciedad no presentó cambios significativos entre los tratamientos (Fig. 2B); sin embargo, sí pudo observarse una tendencia en la sensación de plenitud, y los participantes que consumieron el CF, en el minuto 260 sintieron mayor plenitud ($p = 0,059$) (Fig. 2C). Además, se observó cómo, a pesar de no ser significativa, la tendencia del deseo de ingerir algo sabroso fue más elevada en el minuto 240 en el grupo que consumió el CC ($p = 0,063$) (Fig. 2D). Con respecto al valor CAS no se observaron diferencias significativas (Fig. 2E).

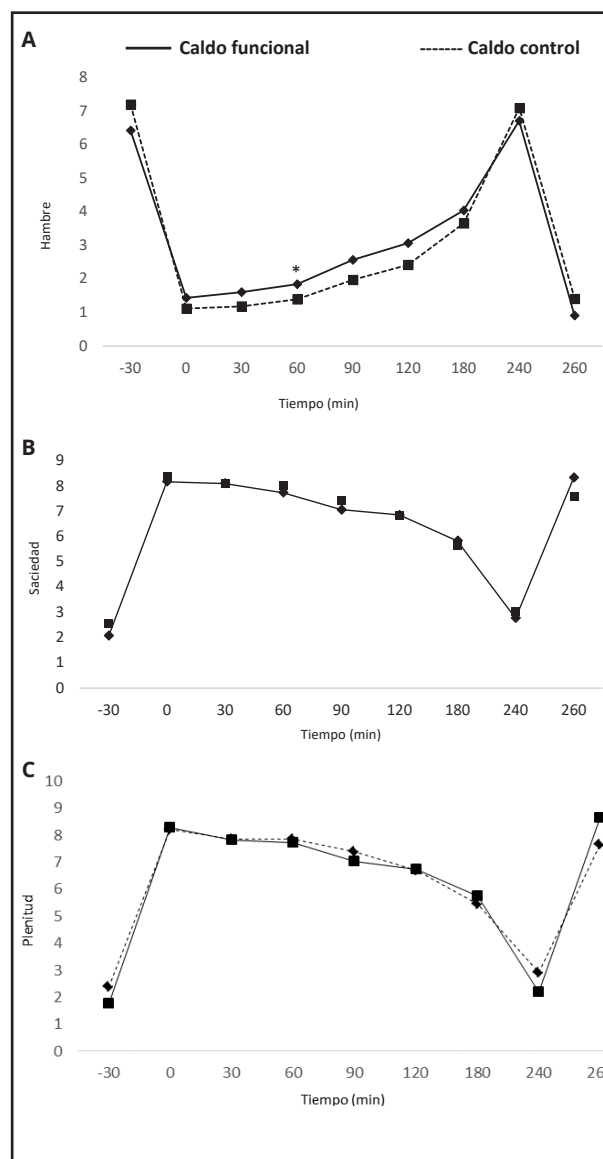


Figura 2.

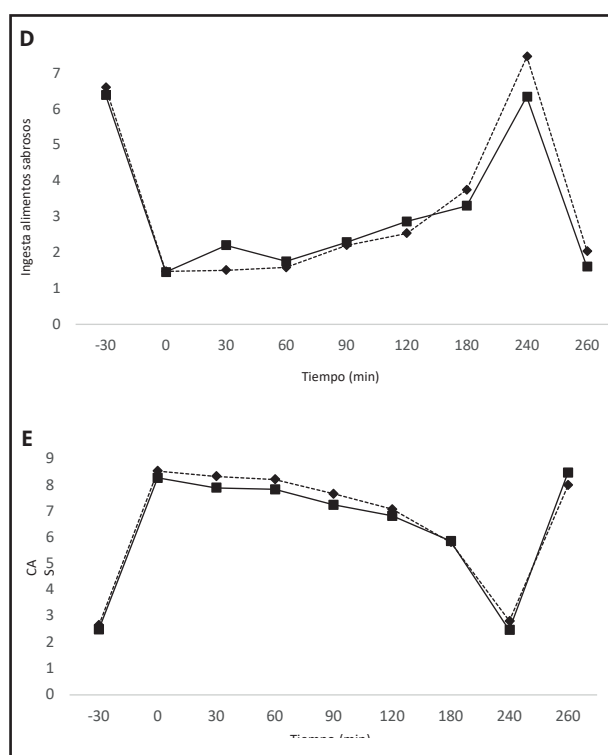
Puntuación EAV de hambre (A), saciedad (B), plenitud (C), deseo de ingerir algo sabroso (D) y CAS (E) tras la ingesta de CF y CC en voluntarios sanos.

(Continúa en página siguiente)

Tabla IV. Concentración de glucosa, insulina, HOMA y hormonas gastrointestinales en adultos sanos tras la ingesta de CF y CC expresado en AUC

	Caldo funcional (CF)	Caldo de control (CC)
Glucosa, AUC, mg/dL · min	875,81 ± 492,62	859,99 ± 886,85
Insulina, AUC, mU/mL · min	1846,44 ± 746,52	1798,46 ± 802,73
HOMA, AUC · min	432,40 ± 200,49	412,92 ± 206,10
Leptina, AUC, ng/mL · min	33,81 ± 72,45	17,8 ± 41,66
Ghrelin, AUC, pg/mL · min	-9,10 ± 12,84*	-66,71 ± 94,81
GLP-1, AUC, pg/mL · min	993,26 ± 997,72*	503,37 ± 477,64
PYY, AUC, pg/mL · min	2225,35 ± 1824,11*	1697,18 ± 1575,59

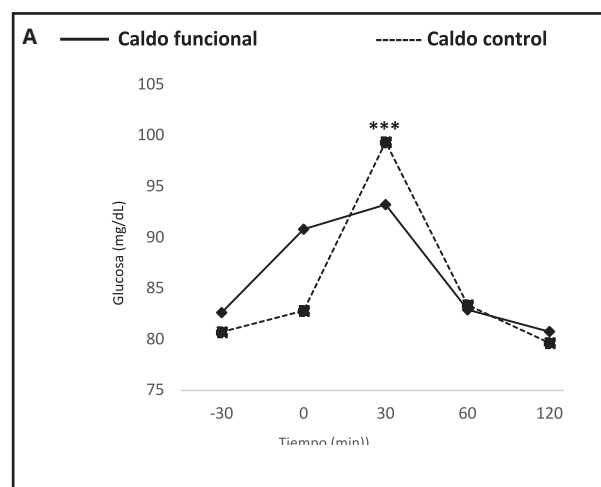
*Diferencias significativas con respecto al CC ($p < 0,05$).

**Figura 2. (Cont.).**

Puntuación EAV de hambre (A), saciedad (B), plenitud (C), deseo de ingerir algo sabroso (D) y CAS (E) tras la ingesta de CF y CC en voluntarios sanos.

Las AUC y las concentraciones de hormonas se muestran en la tabla IV y la figura 3, respectivamente. Los niveles de glucosa, insulina y HOMA tuvieron una respuesta similar en ambos grupos de tratamiento; sin embargo, se observó un aumento significativo de los niveles de glucosa en el minuto 30 en los participantes pertenecientes al CC ($p = 0,001$) (Tabla IV, Fig. 3A, B y C).

Si bien la AUC no mostró diferencias en cuanto a los niveles de leptina entre los tratamientos, se pudo observar un aumento de la concentración en aquellos individuos que consumieron el CF ($p < 0,001$), observándose diferencias significativas a los -30 ($p < 0,001$), 0 ($p < 0,001$), 30 ($p = 0,026$) y 120 minutos ($p = 0,049$) (Fig. 3D). Caso contrario ocurrió con los niveles de ghrelin, cuya AUC fue menor en los individuos que consumieron el CF ($p = 0,0181$) (Tabla IV), observándose un aumento significativo de la concentración plasmática a los -30 ($p = 0,030$), 60 ($p = 0,034$) y 120 ($p = 0,034$) minutos (Fig. 3E). Los niveles de GLP1 tuvieron una AUC superior en aquellos sujetos que consumieron el CF ($p = 0,033$), observándose una tendencia superior de las concentraciones desde el tiempo 0 hasta el tiempo 120 (Fig. 3F), sin llegar a ser significativa la diferencia entre ambos grupos de tratamiento.

**Figura 3.**

Concentraciones plasmáticas de glucosa (A), insulina (B), HOMA (C), leptina (D), ghrelin (E), GLP-1 (F) y PYY (G) tras la ingesta de CF y CC en voluntarios sanos.

(Continúa en página siguiente)

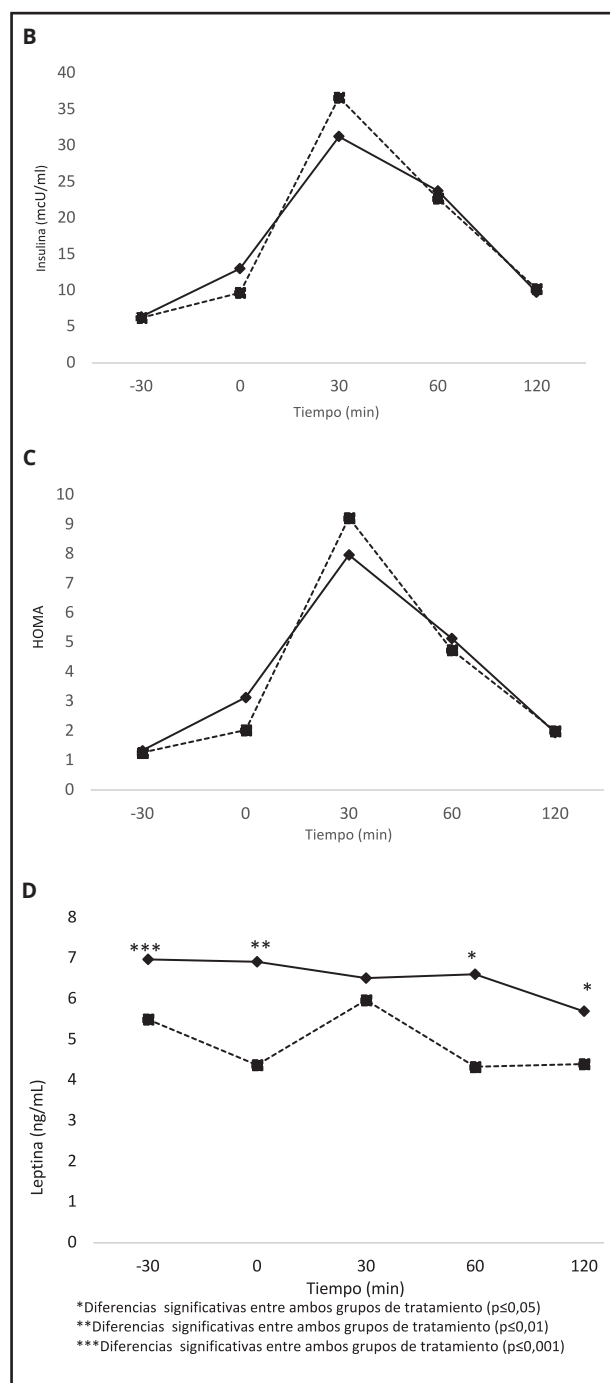


Figura 3 (Cont.).

Concentraciones plasmáticas de glucosa (A), insulina (B), HOMA (C), leptina (D), ghrelina (E), GLP-1 (F) y PYY (G) tras la ingesta de CF y CC en voluntarios sanos.

(Continúa en la columna siguiente)

Por último, en cuanto a las concentraciones de PYY, la AUC de dicha hormona fue estadísticamente superior en los individuos que consumieron el CF ($p = 0,022$), observándose una tendencia al aumento de esta hormona a lo largo del tiempo de intervención, pero no de forma significativa (Fig. 3G).

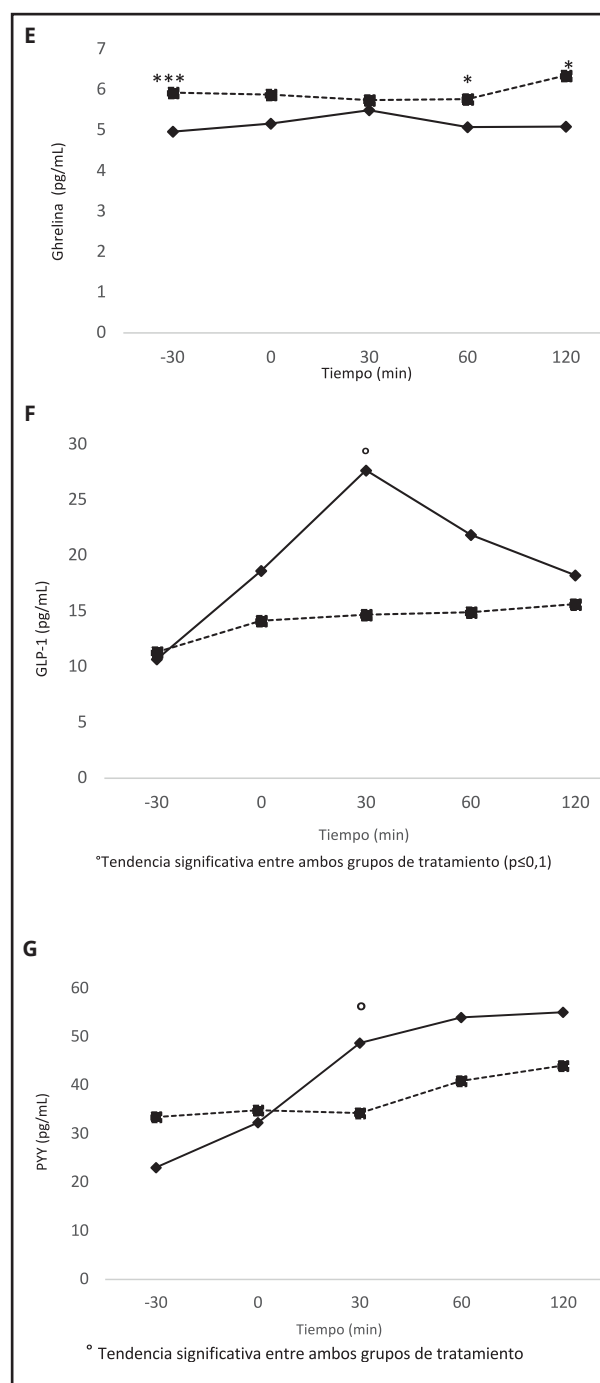


Figura 3 (Cont.).

Concentraciones plasmáticas de glucosa (A), insulina (B), HOMA (C), leptina (D), ghrelina (E), GLP-1 (F) y PYY (G) tras la ingesta de CF y CC en voluntarios sanos.

DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes del presente estudio muestran que la ingesta de un CF enriquecido con FOS mejora los niveles de las hormonas relacionadas con la saciedad y reduce la can-

tividad de grasa corporal. El consumo del CF tuvo un efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las hormonas leptina, GLP-1 y PYY, hormonas que participan en la regulación de la saciedad modulando el apetito y el gasto de energía.

Dichos resultados podrían atribuirse al contenido de fibra del CF. En este sentido, existen diversos mecanismos por los cuales la fibra de la dieta puede aumentar la sensación de saciedad. Estos incluyen el retraso del vaciamiento gástrico y el aumento del volumen del contenido gastrointestinal (14,15). Los FOS, estructurados por fructanos de cadena corta, son rápidamente fermentados por la microbiota intestinal, ejerciendo una acción prebiótica (16). Su fermentación aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en el colon y, en las personas con exceso de peso, se ha observado que generan un aumento de la oxidación de la grasa (17) y un aumento de PYY en el plasma (18), inhibiendo las hormonas estimulantes del apetito (19). Los FOS, por lo tanto, aumentan la sensación temprana de saciedad (11).

A pesar de que se observó una mayor tendencia a la plenitud al final del estudio en los individuos que consumieron el CF, este efecto no fue acompañado por una reducción significativa de la ingesta de alimentos en la comida *ad libitum*. Estos resultados se suman a los de otros estudios que demuestran que, a pesar de que la fibra puede aumentar la sensación de plenitud, no siempre se acompaña de una disminución posterior de la ingesta de alimentos (20). Estudios como el de Kristensen y cols. (21) observó que una mayor cantidad de fibra en diferentes matrices no regulaba el balance energético a corto plazo (20,21). Aunado a ello, también debe contemplarse que el balance de energía está influido por otros factores psicológicos y fisiológicos (12).

Los pacientes que consumieron el CF tuvieron una curva de glucosa estable mientras que los que ingirieron el CC mostraron un pico acusado al minuto 30. Esto podría deberse a que los FOS tienen un efecto hipoglucemiante (22). De hecho, los FOS incrementan el número de bifidobacterias en el organismo, dando lugar a una mayor producción de butirato que actúa positivamente sobre el metabolismo de la glucosa (23).

Por otro lado, se ha observado que los FOS actúan alterando la secreción de hormonas gastrointestinales que regulan el apetito (13). Gracias a la liberación de hormonas como la leptina, la ghrelina, el GLP-1 y el PYY se controla la ingesta de alimentos y, como consecuencia, el peso corporal. En ello influyen factores como la cantidad o el tipo de fibra (12). En este sentido, es sabido que la leptina es una hormona que actúa de manera positiva, provocando la disminución de la ingesta de alimentos a largo plazo (24), y que su concentración puede verse influida por la ingesta de FOS. También se ha observado que la secreción de leptina es más acusada en las personas con importante exceso de peso (25), ya que se ve influenciada por la cantidad de tejido adiposo del individuo (8,9). En el presente estudio, los niveles de leptina fueron significativamente más elevados en el grupo del CF, relacionándose más con el consumo de FOS que con el contenido de grasa corporal.

Por otro lado, la ghrelina, que es una hormona estimuladora del apetito (26), guarda una relación directa con la regulación del peso corporal a corto y largo plazo (27). En este sentido habría

cabido esperar que la ghrelina se redujera significativamente en los participantes que consumieron el CF, dado su contenido de fibra. De hecho, Costabile y cols. (2018) han demostrado que el consumo de fibra da lugar a una disminución de la concentración de esta hormona. Sin embargo, dicho mecanismo no parece haber influido de manera importante en los consumidores del CF enriquecido con FOS, ya que esta tendencia se observó en la totalidad de la población. Este resultado podría estar relacionado con la cantidad de tejido adiposo, pues Cui y cols. (2012) determinaron que el contenido de grasa corporal está inversamente relacionado con la concentración de ghrelina. En este sentido, se ha podido observar que los participantes que consumieron el CF redujeron significativamente el contenido de masa grasa. Ello podría haber tenido como consecuencia una disminución menos acusada de la ghrelina en los consumidores del CF. En este sentido, se ha observado que las personas con mayor cantidad de grasa presentan una menor concentración de ghrelina. Otros factores, como la privación del sueño, pueden provocar alteraciones en la hormona (28).

El GLP-1 es una hormona capaz de provocar retrasos del vaciamiento gástrico, dando lugar a un aumento de la sensación de saciedad (29). El consumo de FOS y la producción de AGCC estimulan la secreción de GLP-1, proporcionando señales que suprimen la secreción de glucagón (30) y provocando que la ingesta de alimentos sea menor. Este mecanismo podría explicar que, en el presente estudio, se observaran valores de AUC del GLP-1 superiores en el grupo que consumió el CF. El PYY es un péptido anorexígeno que interviene en la inhibición del apetito (31). En este sentido, y como en el presente estudio, se ha observado que los alimentos enriquecidos con FOS provocan un aumento de la sensación de saciedad, existiendo una relación directa entre ambos (32). Esta relación se ha asociado a la producción de bacterias en el colon que ayudan a la oxidación de las grasas (17), si bien también se ha observado un efecto directo provocado por los FOS (33). En este sentido, también hay que señalar que un periodo de intervención más prolongado con FOS podría haber podido mejorar las concentraciones de PYY (34).

En el presente estudio no se recogieron factores que afectan a la concentración de las hormonas como serían la calidad del sueño, el gusto o aversión de los sujetos al producto de forma previa o el cálculo del aporte de FOS según el peso de los participantes (35), lo cual puede representar una limitación del estudio.

En conclusión, el consumo de caldo ibérico enriquecido con FOS mejora la concentración plasmática de las hormonas involucradas en el control de la saciedad y reduce la cantidad de grasa corporal. Dichos efectos podrían ser beneficiosos en la prevención y el tratamiento del exceso de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramón-Arbués E, Martínez-Abadía B, Gracia-Tabuenca T, Yuste-Gran C, Pellicer-García B, Juárez-Vela R, et al. Prevalence of overweight/obesity and its association with diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome: A cross-sectional study of a sample of workers in Aragón, Spain. *Nutr Hosp* 2019;36(1):51-9.

2. Smith E, Hay P, Campbell L, Trollor JN. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obes Rev* 2011;12(9):740-55. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x
3. Mielgo-Ayuso J, Aparicio-Ugarriza R, Castillo A, Ruiz E, Ávila JM, Aranceta-Batrín J, et al. Physical activity patterns of the spanish population are mostly determined by sex and age: Findings in the ANIBES study. *PLoS One* 2016;11(2):e0149969. DOI: 10.1371/journal.pone.0149969
4. Aranceta J, Añón V, Maiz E, Martínez E, Ortega R, Pérez C, et al. Nutrición Hospitalaria Guías alimentarias para la población española (SENC, diciembre 2016); la nueva pirámide de la alimentación saludable. *Nutr Hosp [Internet]* 2016 [citado 13 diciembre 2019];33(supl. 8):1-48. DOI: 10.20960/nh.827
5. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Dietary Fiber and Disease. *JAMA J Am Med Assoc* 1974;229(8):1068-74. DOI: 10.1001/jama.1974.03230460018013
6. Armas R, Martínez D, Pérez E. Fructanos tipo inulina: efecto en la microbiota intestinal, la obesidad y la saciedad. *Gac Médica Espirituana [Internet]* 2019;21(2):134-45. Disponible en: <https://orcid.org/0000-0003-1153-2283>
7. González Antón C. Evaluación de la saciedad, índice glucémico, carga glucémica, índice insulínico y hormonas gastrointestinales en panes de diferentes composición y procesado. Granada: Universidad de Granada; 2016. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/41229>
8. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301(4):E567-84. DOI: 10.1152/ajpendo.00315.2011
9. Carranza L. Fisiología del apetito y el hambre. *Physiology of appetite and hunger. Enfermería Investiga: Investig Vinculación, Docencia y Gestión* 2016;1(3):118-23.
10. Martínez-Rodríguez R, Gil A. Nutrient-mediated modulation of incretin gene expression: a systematic review. *Nutr Hosp* 2012;27(1):46-53. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100006
11. Hess JR, Birkett AM, Thomas W, Slavin JL. Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women. *Appetite* 2011;56(1):128-34. DOI: 10.1016/j.appet.2010.12.005
12. Blundell J, De Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A, et al. Appetite control: Methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev* 2010;11(3):251-70. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00714.x
13. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes [Internet]* 2000 [citado 12 enero 2020];24(1):38-48. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/12612459>. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801083
14. Kim Y, Keogh J, Clifton P. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Cambridge Univ Press* 2018;31(1):35-51. DOI: 10.1017/S095442241700018X
15. Mangan AM, Al Najim W, McNamara N, Martin WP, Antanaitis A, Bleiel SB, et al. Effect of Macronutrient Type and Gastrointestinal Release Site on PYY Response in Normal Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(9):3661-9. DOI: 10.1210/je.2018-01697
16. Sabater M, Larqué E, Torrella F, Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J Physiol Biochem* 2009;65(3):315-28. DOI: 10.1007/BF03180584
17. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes* 2020;11(5):411-55. DOI: 10.3920/BM2020.0057
18. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients* 2019;11(8):1943. DOI: 10.3390/nu11081943
19. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(9):1331-8. DOI: 10.1038/ijo.2015.84
20. Gonzalez-Anton C, Lopez-Millan B, Rico MC, Sanchez-Rodriguez E, Ruiz-Lopez MD, Gil A, et al. An Enriched, Cereal-Based Bread Affects Appetite Ratings and Glycemic, Insulinemic, and Gastrointestinal Hormone Responses in Healthy Adults in a Randomized, Controlled Trial. *J Nutr* 2015;145(2):231-8. DOI: 10.3945/jn.114.200386
21. Kristensen M, Toubro S, Jensen MG, Ross AB, Riboldi G, Petronio M, et al. Whole grain compared with refined wheat decreases the percentage of body fat following a 12-week, energy-restricted dietary intervention in postmenopausal women. *J Nutr* 2012;142(4):710-6. DOI: 10.3945/jn.111.142315
22. Choque Delgado GT, Tamashiro WM da SC. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Res Int* 2018;113:183-8. DOI: 10.1016/j.foodres.2018.07.013
23. Liu F, Li P, Chen M, Luo Y, Prabhakar M, Zheng H, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. *Sci Rep* 2017;7(1):11789. DOI: 10.1038/s41598-017-10722-2
24. Davis J, Hungar, Ciardi C, Becker K, Strasser B, Fuchs D, Gostner J. Influence of Antioxidants on Leptin Metabolism and its Role in the Pathogenesis of Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:399-413. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_17
25. Hassanzadeh-Rostami Z, Faghghi S. Effect of Dietary Fiber on Serum Leptin Level: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021;129(4):322-33. DOI: 10.1055/a-0998-3883
26. Moque Delgado GT, Tamashiro WM da SC. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Res Int* 2018;113:183-8. DOI: 10.1016/j.foodres.2018.07.013
27. Müller T, Nogueiras R, Andermann M, Andrews Z, Anker S, Argente J, et al. Ghrelin. *Molecular Metabolism* 2015;4(6):437-60. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.03.005
28. Ding C, Ling L, Xu L, Pik A. Sleep and Obesity. *J Obes Metab Syndr* 2018;27:4-24. DOI: 10.7570/jomes.2018.27.1.4
29. García Peris P, Velasco Gimeno C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr Hosp* 2007;22(Suppl. 2):20-5.
30. Hashemi Z, Foughse J, Im HS, Chan CB, Willing BP. Dietary pea fiber supplementation improves glycemia and induces changes in the composition of gut microbiota, serum short chain fatty acid profile and expression of mucins in glucose intolerant rats. *Nutrients* 2017;9(11):1-14. DOI: 10.3390/nu9111236
31. Basain Valdés J, Valdés Alonso M, Pérez Martínez M, Marrero Rodríguez R, Martínez Izquierdo A, Mesa Martín I. Influencia en el balance energético de los factores que regulan el control del apetito y la saciedad a corto plazo. Influence of the regulating factors of short-term control of appetite and satiety on energy balance. *Rev Cubana Pediatr* 2017;89(2):187-202.
32. van der Beek CM, Canfora EE, Lenaerts K, Troost FJ, Damink SWMO, Holst JJ, et al. Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clin Sci (Lond)* 2016;130(22):2073-82. DOI: 10.1042/CS20160263
33. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1751-9. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27465
34. Morris C, Lynn A, Neveu C, Hall AC, Morris GA. Impact of bread making on fructan chain integrity and effect of fructan enriched breads on breath hydrogen, satiety, energy intake, PYY and ghrelin. *Food Funct* 2015;6(8):2561-7. DOI: 10.1039/c5fo00477b
35. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, et al. Yacon syrup: Beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr* 2009;28(2):182-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.01.013



Trabajo Original

Otros

Binge eating disorder and stress level among patients attending nutrition counseling *Trastorno por atracón y nivel de estrés entre los pacientes que asisten a asesoramiento nutricional*

Jolanta Malinowska-Borowska¹, Katarzyna Waldera², Anna Głogowska-Gruszka¹

¹Department of Toxicology and Health Protection and ²Scientific Circle at Department of Toxicology and Health Protection. Faculty of Health Sciences in Bytom. Medical University of Silesia in Katowice. Bytom, Poland

Abstract

Introduction: binge eating disorder (BED) is characterized by eating much more than what most people would eat under similar circumstances. Inability to cope with stress and emotions may be the reason for BED episodes.

Objective: to assess the level of stress and BED severity based on the number of episodes of compulsive overeating among patients attending nutrition counseling.

Methods: a total of 100 people (60 women and 40 men) were taking part in the study. A questionnaire in which subjects answered questions concerning diet, number of meals, and coping with stressful situations was used. A nutritional diary was used to assess the amount of BED episodes and consumed products, and the emotions felt during consumption. PSS-10 was used to measure the response to stressful situations.

Results: all subjects had episodes of compulsive overeating but the majority of respondents (52 %) had no more than 3 episodes of binge eating per week. During a BED episode patients most often chose sweets (58.2 %). The main way of responding of people on stressful situations was snacking, especially sweets.

Conclusions: high levels of stress correlated positively with the number of BED episodes and excessive body weight. The PSS-10 questionnaire could be a useful tool in nutrition counseling.

Keywords:

Compulsive overeating.
Eating behavior. Stress.
Mental health. Dietician.
PSS-10.

Resumen

Introducción: el trastorno por atracón (BED) se caracteriza por comer mucho más de lo que la mayoría de la gente comería en circunstancias similares. La incapacidad para lidiar con el estrés y las emociones puede ser la razón de los episodios de BED.

Objetivo: evaluar el nivel de estrés y la gravedad del BED en función del número de episodios de sobrealimentación compulsiva entre los pacientes que acuden a asesoramiento nutricional.

Métodos: en el estudio participaron 100 personas (60 mujeres y 40 hombres). Se utilizó un cuestionario en el que los sujetos respondieron a preguntas relativas a la dieta, la cantidad de comidas y el afrontamiento de las situaciones estresantes. Se utilizó un diario nutricional para evaluar la cantidad de episodios de BED, los productos consumidos y las emociones durante el consumo. Se utilizó el PSS-10 para medir la respuesta a las situaciones estresantes.

Resultados: todas las personas tuvieron episodios de comer compulsivamente, pero la mayoría de los encuestados (52 %) no presentaron más de 3 episodios de atracones en la semana. Durante un episodio de BED, los pacientes eligieron con mayor frecuencia los dulces (58,2 %). La principal forma de respuesta de las personas ante situaciones estresantes era picar, especialmente dulces.

Conclusiones: los altos niveles de estrés se correlacionaron positivamente con el número de episodios de BED y el peso corporal excesivo. El cuestionario PSS-10 podría ser una herramienta útil en un asesoramiento nutricional.

Palabras clave:

Comer compulsivamente.
Comportamiento
alimentario. Estrés. Salud
mental. Dietético. PSS-10.

Received: 08/10/2021 • Accepted: 22/02/2022

Conflicts of interest: the authors declare no potential conflicts of interest.

Malinowska-Borowska J, Waldera K, Głogowska-Gruszka A. Binge eating disorder and stress level among patients attending nutrition counseling. Nutr Hosp 2022;39(3):638-643

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03899>

Correspondence:

Jolanta Malinowska-Borowska. Department of Toxicology and Health Protection. Faculty of Health Sciences in Bytom. Medical University of Silesia in Katowice. Ul. Piekarska, 18. 41-902 Bytom, Poland
e-mail: jmalinowska@sum.edu.pl

INTRODUCTION

According to the DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association), binge eating disorder (BED) is characterized by eating much more than what most people would eat under similar circumstances over a relatively short period of time. Eating alone and loss of control over quantity and quality of food intake often happens in people with BED (1). Overeating appears despite the lack of physical sensation of hunger. BED episodes occur on average once a week for three months (2). The degree of the disorder is estimated depending on the number of episodes per week, namely: mild (1-3 episodes), moderate (4-7 episodes), severe (8-13 episodes), or extreme (> 14 episodes) (1).

In the development of BED biological, behavioral, psychosocial, environmental and family factors are involved (2). Among the biological factors affecting the development of BED stands out genetics. It has been proven that parents affected by obsessive-compulsive disorder introduce children to dietary restrictions to control their body weight, which affects the occurrence of BED in children (3). Also, reward system dysfunctions are an important trigger of BED. A group of neurotransmitters, which include serotonin and dopamine, stimulate the reward system. Disorders of the system can cause loss of self-control over eating, which leads to episodes of BED arising from the feeling of pleasure after a meal. In addition, neurotransmitters regulating food intake play an important role in the formation of compulsive overeating (4). In the case of impaired leptin release, an increased feeling of pleasure during a meal results in excessive consumption (5). It is also proven that the reduced consumption of energy over a longer period of time correlates with increased food intake during the stressful situation (6).

The effect of slimming diet on compulsive overeating is also undeniable. People using slimming diets are often characterized by dichotomous thinking. Initially they very strictly limit the intake of calories, which consequently leads to 'disinhibition' when they consume an excessive amount of food to compensate for previous dietary restrictions (7).

After an episode of overeating, a short sense of relief and accomplishment happens. At a later stage, remorse leads again to stringent restrictions on food. Thus forms a vicious circle of weight loss, where the person alternately uses strict diet and binge eating.

Personality factors may be determinants of compulsive overeating. Low self-esteem, lack of self-efficacy, the inability to cope with negative situations, anxiety or depression are significant causes of BED (2,8).

Stress is the body's non-specific response to factors adversely affecting the human body. The occurrence of stressors has a significant effect on food intake. According to Groesz stress exposure may lead to a stronger drive to eat and may be the factor that promotes excessive weight gain (9). Stress has also a negative impact on food choices. Consumption of

high-fat snacks and fast food is positively associated with higher perceived stress. Ulrich-Lai and colleagues turned their attention to the consumption of food rich in fats and sugar among stress-eating people. The authors emphasize that a diet rich in highly processed foods correlates with increased risk of obesity and diet-related diseases, as well as an increased risk of depression by 55 % (10).

The inability to deal with difficult situations or the process of weight reduction may correlate with an increased risk of episodes of BED. In many cases, consuming food is escape from negative emotions or unpleasant situations.

This 'escape' evokes positive emotions, i.e.: the feeling of safety or emotional bond with parents hence effectively relieves tension.

Since the problems of a dietary patient are often a consequence of stress, it seems that in the work of a dietician it is important to use tools that allow its evaluation. The Perceived Stress Scale was used in cross-sectional studies concerned with the eating behavior of Finns (11,12). To our knowledge there are not any papers using the Perceived Stress Scale among people with BED in nutrition counseling to assess the degree to which a patient perceives life as stressful. Thus, this study was focused on an analysis of BED cases in a dietician practice in relation to level of stress. Improved understanding on eating behavior and perceived stress might help to develop dietary counseling methods and improve their effectiveness among dietician patients.

The aim of the study was to check the stress level of patients attending diet consultations, and to find out the relationship between stress and the number of episodes of compulsive overeating. Moreover, according to the nutritional diary and the author's survey, respondent preferences regarding snacks during BED episodes and ways of coping with stress were also studied.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

One hundred people (60 women and 40 men) were taking part in the study. All the people were attending nutrition counseling in one nutrition company in Silesian Voivodeship in Poland, mainly for weight reduction (46 %) and diet consultation (35 %).

Men, more often than women (57.5 % and 38.3 %), aimed at losing weight, but this difference was proved to be nonstatistical ($p = 0.167$). Mean age of the study group was 39 (SD = 14.3) years. In a majority of respondents, BMI exceeded 25 kg/m² — 85 % men and 28 % women were obese. Only 14 % of patients were underweight. A statistical correlation between gender of respondents, and their body weight was observed ($p \leq 0.000$). The characteristics of patients are shown in table I.

Table I. Characteristics of patients according to sex (n = 100)

	Women (n = 60)				Men (n = 40)				Total (n = 100)			
	Mean value	SD	min	max	Mean value	SD	Min	max	Mean value	SD	min	max
Age (years)	35.3	13.7	18	68	44.6	13.4	20	70	39.0	14.3	18	70
Weight (kg)	62.8	14.5	35	98	96.4	27.9	51	180	76.2	26.6	35	180
Height (cm)	166.9	7.9	150	192	177.3	8.3	160	195	171.1	9.5	150	195
BMI (kg/cm ²)	22.5	4.9	13.1	35.6	30.6	8.7	18.4	58.1	25.7	7.7	13.1	58.1

METHODS

The study was conducted from March 2019 to January 2020. An anonymous author's questionnaire divided into three parts was used in the study. In the first part questions concerning sex, age (years), height (cm), weight (in kg) and slimming diet were included. The second part of the questionnaire included questions concerning the number of meals and snacks, feelings of hunger, the kind of snacks selected during an attack of hunger or overeating, and an assessment of satisfaction with their figure and methods taken to improve it. The third part concerned the ways of coping with stress. Respondents were also asked whether stress and mood affect the consumption of certain products.

The original intention for data collection was not research. Data were collected and stored in a dietary clinic and were used only by a trained dietitian during diet counseling. However, on the first page of the questionnaire was an informed consent and information that a secondary data analysis was planned. Only respondents who read the consent and signed it were included in the data analysis. The secondary analysis of the data was performed anonymously.

The frequency of compulsive overeating was measured by means of a nutritional diary kept by the patient, in which he wrote down everything that was eaten together with the accompanying emotions and situations. At the first visit a professional dietitian instructed the patient on how to fill in the diary. The degree of the disorder was estimated depending on the number of episodes per week, namely: mild (1-3 episodes), moderate (4-7 episodes), severe (8-13 episodes), and extreme (> 14 episodes).

The Perceived Stress Scale (PSS-10) was used to measure the degree to which a person perceives life as stressful. The PSS-10 questionnaire consists of 10 questions concerning subjective feelings associated with the behavior, problems, events, and personal ways of coping with them in the last month. The possible answers were scored from 0 to 4, where "0" means never, and "4" very often. The total number of points is the overall result of the test. The higher the score, the higher the severity of stress. The results were interpreted in a standard ten scale (Sten score) based on standards set for the entire study population. This allowed a division of patients into 3 groups, characterised by low, medium and high level of perceived stress.

STATISTICAL ANALYSIS

The analysis was performed with the use of Statistica 13.1 (StatSoft, Poland) and Microsoft Excel. The normality of the distributions of quantitative variables was tested using the Shapiro-Wilk test. Student's t-test for independent samples was performed to compare two groups with normal distribution. Otherwise, the non-parametric Mann-Whitney U-test was used. The Kruskal-Wallis test (ANOVA) was used for comparing two or more independent samples. The relationship between two variables was verified by Pearson's chi-squared test. The level of significance was set at $p = 0.05$.

RESULTS

Compulsive overeating was measured by the number of episodes occurring in a week. In this study 52 respondents had mild BED manifested with a maximum of 3 episodes; 46 respondents had moderate BED, and severe BED (8-13 events per week) was diagnosed in 2 respondents. There was nobody with extreme BED. Moderate episodes of compulsive overeating were more common among men than women (55 % vs. 40 %); however, this difference was not confirmed statistically ($p = 0.299$) (Table II).

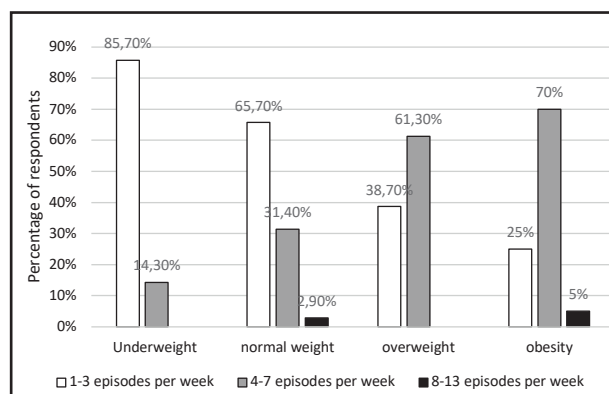
The number of overeating episodes depended on BMI. People with overweight and obesity more often had moderate BED. The number of episodes per week was smaller among patients with normal weight or underweight ($p = 0.004$) (Fig. 1).

During BED episodes the respondents most often chose sweets as snacks (58.2 %). Only 13 patients attending dietary consultations ate fruit during a BED episode. Salty snacks were chosen by 5.1 % of women and 10.7 % of men.

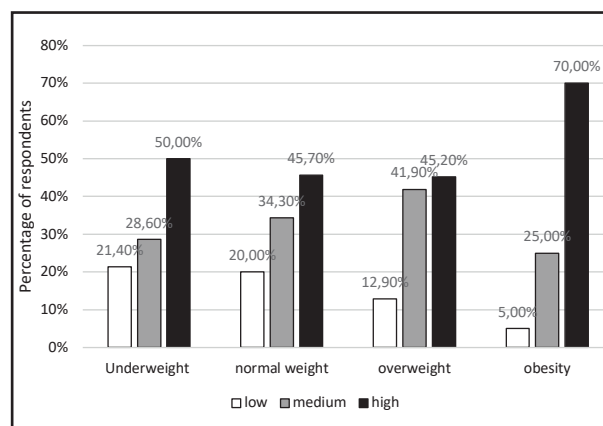
The PSS-10 scale was used to evaluate the stress experienced by respondents. The mean value was 6.65 and more than half of the surveyed subjects (51 %) were characterized by high intensity of stress. Only 15 % of respondents were characterized by low levels of stress. There was no statistically significant difference between the level of stress presented on the Sten scale in a group of men and women ($p = 0.863$). However, in the study a statistically significant relationship was observed between stress and BMI ($p = 0.046$). It has been shown that people with normal

Table II. Study group according to frequency of BED episodes, BMI, and level of stress (n = 100)

			Percentage of women (n = 60)	Percentage of men (n = 40)	p
BED severity	1-3	mild	58.3	42.5	0.299
	4-7	moderate	40	55	
	8-13	severe	1.7	2.5	
BMI	> 30	obesity	10	35	≤ 0.001
	25-29.9	overweight	18.3	50	
	18.5-24.9	normal	50	12.5	
	< 18.5	underweight	21.7	2.5	
Level of stress (Sten scores)	1-4	low	15	15	0.863
	5-6	medium	35	33	
	7-10	high	50	52	

**Figure 1.**

Percentage of respondents according to BMI and BED (n = 100).

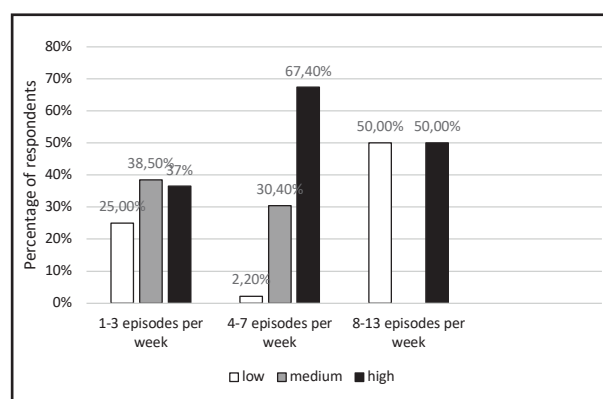
**Figure 2.**

Percentage of respondents according to level of stress and BMI (n = 100).

weight and underweight were characterized by lower levels of stress when compared to those with overweight or obesity. In all, 70 % of obese people were characterized by a high level of stress according to the PSS-10 (Fig. 2).

A statistically significant ($p = 0.003$) correlation was also observed between level of stress and frequency of BED episodes. Among people experiencing 4-7 BED episodes per week more than two-thirds (67.4 %) declared a high level of stress (Fig. 3).

In the present study, the relationship between stress levels and the strategy for dealing with it was also examined. The results indicated that people with high levels of stress ate more often than less stressed individuals (51 % vs. 6.7 %, $p = 0.005$). Moreover, high levels of stress most often were associated with snacking, especially sweets ($p = 0.005$). One third of people attending diet consultations reacted to stress

**Figure 3.**

Percentage of respondents according to level of stress and BED (n = 100).

with snacking, 19 % of people with walking, and 16 % with cigarette smoking. Men more often than women coped with everyday stress with snacking (42.5 % vs. 25 %, $p = 0.196$). Only 16.7 % of women and 10 % of men in case of stress decides to train in the gym.

It is also worth mentioning that 62 people admitted that they did not like their body image. Dissatisfaction with the body appearance correlated positively with level of stress and severity of BED (Table III).

A statistically significant ($p = 0.008$) relationship was observed between level of stress according to the Sten scale and satisfaction with body figure. Among people dissatisfied with their body image, more than half (58.1 %) showed a high level of perceived stress.

DISCUSSION

A professional dietician has to cope with many tasks in his work. He has to assess his patients' nutritional and health needs, counsel patients on healthy eating habits, and develop meal and nutrition plans. From our perspective a dietician may also deal with patients who require psychological education due to stress. That is why he or she needs a tool to measure it. According to Yeo Do Lee, the currently available tools used in diet counseling include simple questionnaires to diagnose the risk of nutritional deficiency and simple evaluation sheets concerning overweight status and dietary life patterns (13). Among patients with BED these nutritional tools might not be sufficient.

The relationship between stress, BED and BMI is quite obvious. Carson et al. concluded that women who reported higher levels of stress had higher BMI (14). Klatzkin et al. reported that obese BED women had higher dietary restraints and perceived stress than those in the normal-weight, non-BED group (15). However, the study group was quite small and only 9 women had BED. To the best of our knowledge, this was the first study dealing with a relationship between BED, stress, and BMI among patients in nutrition counseling.

Table III. Percentage of respondents with body image dissatisfaction (n = 62)

		Percentage of respondents	p
Perceived stress	Low	6.5	0.008
	Medium	35.4	
	High	58.1	
Severity of BED	Mild	35.5	0.001
	Moderate	61.3	
	Heavy	3.2	

In this study most of the respondents had 1-3 episodes a week. Pacanowski and co-workers was looking for the relationship between the problem of binge eating and maintaining the effects of weight loss treatment. They indicated that almost 20 % of respondents from a group of 391 people had BED; however, severity was mostly low. There was nobody with extreme episodes of compulsive overeating (16). Similarly in our study, there was also nobody with extreme episodes of BED and only 2 with heavy BED.

Burrows et al. confirmed statistically that the severity of BED was determined by sex and BMI. It has been observed that obese people had more often moderate BED than people with normal body weight (17). In our study, similar conclusions were formulated. Among obese people, moderate BED occurred more frequently than in the group of respondents with normal body weight.

Stress has a significant effect on food intake. On the one hand, stressful situations make more than 35-60 % of people consume more calories than necessary, while 25-40 % of people consume a reduced number of products (10). In the present study, most people attending diet consultations reacted to stress with snacking, mainly sweets. It should be emphasized that the study group consisted of patients of a diet clinic who should be aware of the negative consequences of snacking. Only 16.7 % of women and 10 % of men in case of stress decide to train in the gym. Only 13 people ate fruit during a BED episode. In another work, even 86.1 % of patients with high levels of stress were snacking sweets (18). According to Babicz-Zielińska et al., 82 % of people consumed meals under stress, despite a lack of the physical sensation of hunger. During stressful situations, respondents mostly consumed sweets (19).

The influence of stress on food consumption was also described in another paper. According to it, a group of obese or overweight Finns with high levels of stress were characterized by uncontrolled consumption of food in comparison to people with low levels of stress (11). Perceived stress was also measured with the use of the PSS-10 questionnaire. The average stress level of respondents was 26.5. In another paper of Elina Järvelä-Reijonen et al. (12), higher perceived stress was not associated with unfavorable features of eating behaviour. In our study, the mean value of stress was slightly lower and amounted to 20.32 for the entire study population. It is hypothesized that this results from a different perception of stressors and accompanying emotions by individuals with BED compared to their healthy peers. Individuals with BED reported experiencing more negative stressors in the course of daily life and were less able to tolerate a negative mood, when compared to healthy controls. In addition, daily hassles were experienced as more stressful by individuals with BED than by a control group with a similar number of reported daily problems (20).

Dissatisfaction with the body image was correlated with level of stress and BED severity. All relationships presented in the work underline the importance of psychodietetics in practice. Many authors emphasize psychological support as a first-line treatment in all eating disorders, including BED (21,22). We do not

know how much psychological support is needed in the case of BED patients. We suggest that one of the measures to reduce binge eating and improve the mental state of patients may be achieved through participation in a dietician-administered, cognitive-behavioral therapy. Moreover, the use of the stress assessment questionnaire during dietician practice will help to assess stress and show the best ways to cope with it. Knowing how to deal with stress is necessary not only to stay healthy, but also to keep a slim figure.

LIMITATIONS

Our findings should be interpreted in the context of the study's design and limitations. During the interpretation of the results of the study, the limited number of participants should be taken into account. All relationships demonstrated in the work were concerning patients of a diet clinic. It is probable that some variables especially stress level, could be different in other study groups. There are also potential biases resulting from the fact that our study was based on a self-administered questionnaire and nutritional diary. The nutritional diary was filled in by the patients themselves. Despite training by a dietician, it could well happen that an episode or snack was not recorded by the patient.

Lastly, it should be said that it is not possible to draw any conclusions about the cause and effect of the found relationship because of the cross-sectional nature of the study. However, the relation between BED and different adverse health consequences has been proven in other studies.

CONCLUSION

In the present study it was confirmed that stress significantly affects BED. Subjects were characterized by high levels of stress and snacking was the way of releasing tension. In particular, the majority of respondents during an episode of BED ate sweets. People with high levels of stress were characterized by excessive body weight, and they more often experienced episodes of binge eating compared to people with normal weight.

The severity of BED correlates with the stress levels obtained with the use of the standardized PSS-10 scale. It could be of great importance in a dietician's practice. The PSS-10 (Perceived Stress Scale) may be applied as a tool for the diagnosis of obese patients who may potentially experience BED episodes in order to prevent the development of this disorder. Complex training including proper eating habits and psychological consultations aimed at coping with stress levels will be more effective in the fight against obesity and eating disorders.

REFERENCES

1. Berkman ND, Brownley KA, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Morgan LC, et al. Management and Outcomes of Binge-Eating Disorder. 2015.
2. Hilbert A. Binge-Eating Disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2019;42(1):33-43. DOI: 10.1016/j.psc.2018.10.011
3. Lydecker JAaGCM. Children of parents with BED have more eating behavior disturbance than children of parents with obesity or healthy weight. *International Journal of Eating Disorders* 2017;50(6):648-56. DOI: 10.1002/eat.22648
4. Briguglio M, Dell'Osso B, Panzica G, Malgaroli A, Banfi G, Zanaboni Dina C, et al. Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. *Nutrients* 2018;10(5). DOI: 10.3390/nu10050591
5. Gordon EL, Ariel-Donges AH, Bauman V, Merlo LJ. What Is the Evidence for "Food Addiction?" A Systematic Review. *Nutrients* 2018;10(4):477. DOI: 10.3390/nu10040477
6. Appelhans BM. Circulating leptin moderates the effect of stress on snack intake independent of body mass. *Eat Behav* 2010;11(3):152-5. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2010.01.004
7. Stubbs RJ, Havin JH. The challenges of implementing behaviour changes that lead to sustained weight management. *Nutrition Bulletin* 2013;38(1):5-22. DOI: 10.1111/nbu.12002
8. Dingemans A, Danner U, Parks M. Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review. *Nutrients* 2017;9(11). DOI: 10.3390/nu9111274
9. Groesz LM, McCoy S, Carl J, Saslow L, Stewart J, Adler N, et al. What is eating you? Stress and the drive to eat. *Appetite* 2012;58(2):717-21. DOI: 10.1016/j.appet.2011.11.028
10. Ulrich-Lai YM, Fulton S, Wilson M, Petrovich G, Rinaman L. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress* 2015;18(4):381-99. DOI: 10.3109/10253890.2015.1062981
11. Järvelä-Reijonen E, Karhunen L, Sairanen E, Rantala S, Laitinen J, Puttonen S, et al. High perceived stress is associated with unfavorable eating behavior in overweight and obese Finns of working age. *Appetite* 2016;103:249-58. DOI: 10.1016/j.appet.2016.04.023
12. Järvelä-Reijonen E, Karhunen L, Sairanen E, Muotka J, Lindroos S, Laitinen J, et al. The effects of acceptance and commitment therapy on eating behavior and diet delivered through face-to-face contact and a mobile app: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018;15(1):22. DOI: 10.1186/s12966-018-0654-8
13. Lee YD, Kim KW, Choi KS, Kim M, Cho YJ, Sohn C. Development of dietary pattern evaluation tool for adults and correlation with Dietary Quality Index. *Nutr Res Pract* 2016;10(3):305-12. DOI: 10.4162/nrp.2016.10.3.305
14. Carson TL, Desmond R, Hardy S, Townsend S, Ard JD, Meneses K, et al. A study of the relationship between food group recommendations and perceived stress: findings from black women in the Deep South. *J Obes* 2015;2015:203164. DOI: 10.1155/2015/203164
15. Klatzkin RR, Gaffney S, Cyrus K, Bigus E, Brownley KA. Stress-induced eating in women with binge-eating disorder and obesity. *Biol Psychol* 2018;131:96-106. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2016.11.002
16. Pacanowski CR, Senso MM, Oriogun K, Crain AL, Sherwood NE. Binge eating behavior and weight loss maintenance over a 2-year period. *J Obes* 2014;2014:249315. DOI: 10.1155/2014/249315
17. Burrows T, Skinner J, McKenna R, Rollo M. Food Addiction, Binge Eating Disorder, and Obesity: Is There a Relationship? *Behav Sci (Basel)* 2017;7(3). DOI: 10.3390/bs7030054
18. Laugero KD, Falcon LM, Tucker KL. Relationship between perceived stress and dietary and activity patterns in older adults participating in the Boston Puerto Rican Health Study. *Appetite* 2011;56(1):194-204. DOI: 10.1016/j.appet.2010.11.001
19. Babicz-Zielińska E, Rybowska A, Zabrocki R. Relations between emotions and food preferences. *Pol J Food Nutr Sci* 2006;15(2):163-5.
20. Crowther JH. The role of daily hassles in binge eating. *Int J Eat Disord* 2001;29(4):449-54. DOI: 10.1002/eat.1041
21. Córdova ME, Schiavon CC, Busnello FM, Reppold CT. Nutritional and neuropsychological profile of the executive functions on binge eating disorder in obese adults. *Nutr Hosp* 2017;34:1448-54. DOI: 10.20960/nh.1151
22. Gómez-Candela C, Palma Milla S, Miján-de-la-Torre A, Rodríguez Ortega P, Matía Martín P, Loria Kohen V, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. *Nutr Hosp* 2018;35(Extra 1):49-97. DOI: 10.20960/nh.1562



Trabajo Original

Modulatory activity of a bovine hydrolyzed collagen-hydroxyapatite food complex on human primary osteoblasts after simulating its gastrointestinal digestion and absorption

Actividad moduladora de un complejo alimentario de colágeno hidrolizado e hidroxiapatita bovinos sobre osteoblastos primarios humanos tras simular su digestión gastrointestinal y su absorción

Laura Soriano-Romani¹, Juan Antonio Nieto^{1,2}, Lidia Tomás-Cobos¹, Elena Díez-Sánchez¹

¹AINIA. Parque Tecnológico de Valencia. Paterna, Valencia. Spain. ²Universidad Internacional de Valencia. Valencia, Spain

Abstract

Introduction: osteoporosis is the most prevalent bone disease and one of the main causes of chronic disability in middle and advanced ages. Conventional pharmacological treatments are still limited, and their prolonged use can cause adverse effects that motivate poor adherence to treatment. Nutritional strategies are traditionally based on supplementing the diet with calcium and vitamin D. Recent studies confirm that the results of this supplementation are significantly improved if it is accompanied by the intake of oral hydrolyzed collagen.

Objective: to evaluate the possible *in vitro* osteogenic activity of a peptide-mineral complex formed by bovine hydrolyzed collagen and bovine hydroxyapatite (Phoscollagen®, PHC®).

Methods: the digestion and absorption of PHC® were simulated using the dynamic gastrointestinal digester of AINIA and Caco-2 cell model, respectively. Primary cultures of human osteoblasts were treated with the resulting fraction of PHC® and changes were evaluated in the proliferation of preosteoblasts and in the mRNA expression of osteogenic biomarkers at different stages of osteoblast maturation: Runt-related transcription factor 2 (Runx2), alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC) and type I collagen (ColA1).

Results: an increase in preosteoblastic proliferation was observed ($p \leq 0,05$). No changes were detected in the biomarkers of osteoblasts with 5 days of differentiation, but with 14 days, registering in this case an increase in Runx2 ($p = 0.0008$), ColA1 ($p = 0.035$), OC ($p = 0.027$) and ALP (without significance).

Conclusion: these results show that PHC® peptide-mineral complex stimulates the activity of mature osteoblasts, being capable of promoting bone formation.

Keywords:

Digestion. Hydrolyzed collagen. Hydroxyapatite. Osteoblasts. Osteoporosis. Peptides.

Received: 21/01/2022 • Accepted: 06/03/2022

Acknowledgments: the authors thank Juan Pedro Alcántara and Esther Basés for their contribution of knowledge about the studied product nature and review of current scientific publications of oral hydrolyzed collagen. The study was financially supported by PROTEIN S.A., Spain. A part of the methodology used in the work was supported by the Centre for the Development of Industrial Technology (CDTI) of the Spanish Ministry of Science and Innovation under the grant agreement: TECNOMIFOOD project. CER-20191010. Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Soriano-Romani L, Nieto JA, Tomás-Cobos L, Díez-Sánchez E. Modulatory activity of a bovine hydrolyzed collagen-hydroxyapatite food complex on human primary osteoblasts after simulating its gastrointestinal digestion and absorption. *Nutr Hosp* 2022;39(3):644-651

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03978>

Correspondence:

Laura Soriano-Romani. Estudios preclínicos *in vitro*. Departamento de Biotecnología. AINIA. C/ Benjamín Franklin, 5-11. E46980 Paterna, Valencia. Spain
e-mail: lsoriano@ainia.es

Resumen

Introducción: la osteoporosis es la enfermedad ósea más prevalente y una de las principales causas de discapacidad crónica en las edades medias y avanzadas. Los tratamientos farmacológicos convencionales aún son limitados y su uso prolongado puede provocar efectos adversos que motiven baja adherencia al tratamiento. Las estrategias nutricionales se basan tradicionalmente en suplementar la dieta con calcio y vitamina D. Estudios recientes confirman que los resultados de esta suplementación mejoran significativamente si se acompaña de la ingesta de colágeno hidrolizado oral.

Objetivo: evaluar la posible actividad osteogénica *in vitro* de un complejo péptido-mineral formado por colágeno hidrolizado e hidroxiapatita bovinos (Phoscollagen®, PHC®).

Métodos: se simuló la digestión y absorción de PHC® utilizando el digestor dinámico gastrointestinal de AINIA y el modelo celular Caco-2, respectivamente. Cultivos primarios de osteoblastos humanos se trataron con la fracción resultante de PHC® y se evaluaron los cambios en la proliferación de los preosteoblastos y en la expresión del ARNm de los biomarcadores osteogénicos en diferentes etapas de maduración de los osteoblastos: factor de transcripción 2 relacionado con Runt (Runx2), fosfatasa alcalina (ALP), osteocalcina (OC) y colágeno tipo I (ColA1).

Resultados: se observó un incremento de la proliferación preosteoblástica ($p \leq 0,05$). No se detectaron cambios en los biomarcadores de osteoblastos con 5 días de diferenciación, pero sí con 14 días, registrándose un aumento de Runx2 ($p = 0,0008$), ColA1 ($p = 0,035$), OC ($p = 0,027$) y ALP (sin significancia).

Conclusión: estos resultados muestran que el complejo péptido-mineral PHC® estimula la actividad de osteoblastos maduros, siendo susceptible de promover la formación ósea.

Palabras clave:

Colágeno hidrolizado.
Digestión. Hidroxiapatita.
Osteoblastos. Osteoporosis.
Péptidos.

INTRODUCTION

Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Worldwide data indicate that osteoporosis is increasingly becoming a global epidemic: the number of individuals aged 50 years or more at high risk of osteoporotic fracture in 2010 was estimated at 158 million and is set to double by 2040 (1); also, 1 in 3 women over the age of 50 years and 1 in 5 men will experience osteoporotic fractures in their lifetime. Causes of osteoporosis include estrogen or nutritional deficiencies, hereditary or chronic diseases, aging, and long-term exposure to drugs (2).

Current pharmaceutical treatments may cause side effects including several gastrointestinal reactions. Also, drugs that inhibit bone resorption can suppress bone formation too, contributing to the pathogenesis of osteonecrosis (3). That is why there is growing concern in developing nutritional strategies with fewer side effects and greater intake adherence to prevent and assist osteoporosis treatment. These strategies have to include effective and long-term safe food bioactive ingredients with the ability to stimulate bone formation, establishing synergy between food functionality and most suitable nutrients for bone tissue main components.

Bone is a connective tissue composed of an organic matrix (30 % w approx.) made up mainly of type-I collagen (90 % w approx.) and inorganic components (45 % w calcium salts and 25 % w water approx.). Unlike other connective tissues, bone matrix possesses the ability to become calcified in a special way: calcium phosphate biocrystals of hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) are fixed to collagen fibers (Fig. 1) whose good condition is essential to support bone mineral components (4).

Aging and estrogen secretion decrease at menopause cause a slowdown in collagen synthesis (6). As the bone collagen network progressively deteriorates, calcium salts are released (decalcification) and bones lose mass, becoming brittle and more prone to

fracture. Therefore, functional supplementation to improve bone health should take into account providing ingredients to nourish both the mineral and organic parts of the bone.

Traditionally, supplementation based on calcium salts and vitamin D has been recommended to prevent osteoporosis and fractures (7). However, there is much controversy regarding its proper mode of use (8) and it only targets the mineral part of the bone. As a source of calcium, oral hydroxyapatite from animal bone tissues (bovine or porcine) has acquired special relevance since the fact that it is the specific form of calcium phosphate present in bone gives it certain advantages. In fact, it provides a physiological Ca/P ratio, favoring the necessary balance between both minerals to avoid decalcification (9). Furthermore, the affinity existing between bone hydroxyapatite and bone matrix proteins (as evidenced by their bond to build bone nanostructure [Fig. 1]) makes it a compound naturally suitable for formulating protein-mineral complexes, which are not a mere heterogeneous physical mixture, since protein component acts as a binder for mineral components, forming a homogeneous compound (10). Protein-hydroxyapatite complexes provide nutrients for both organic and mineral parts of bone and also, thanks to the binding capacity of proteins, calcium absorption is higher than that of organic or inorganic calcium salts (11).

From the 1970s to the present day, an *osseine-hydroxyapatite complex* from bovine bone, containing collagenous and non-collagenous proteins and hydroxyapatite, has been commercialized and studied with positive results (12). Following the same line, the product object of this study is also a bone protein-mineral complex but, in addition to micronized hydroxyapatite, its protein component is exclusively hydrolyzed collagen or collagen peptides (neither the entire molecule nor non-collagenous proteins), which have shown high bioavailability (13), calcium chelating capacity (14), and multiple bioactivities (15).

As is known, collagen is the main component of the extracellular matrix in animal connective tissues and the most abundant protein in the human body. Edible hydrolyzed collagen or collagen peptides come from different animal sources (bovine, porcine,

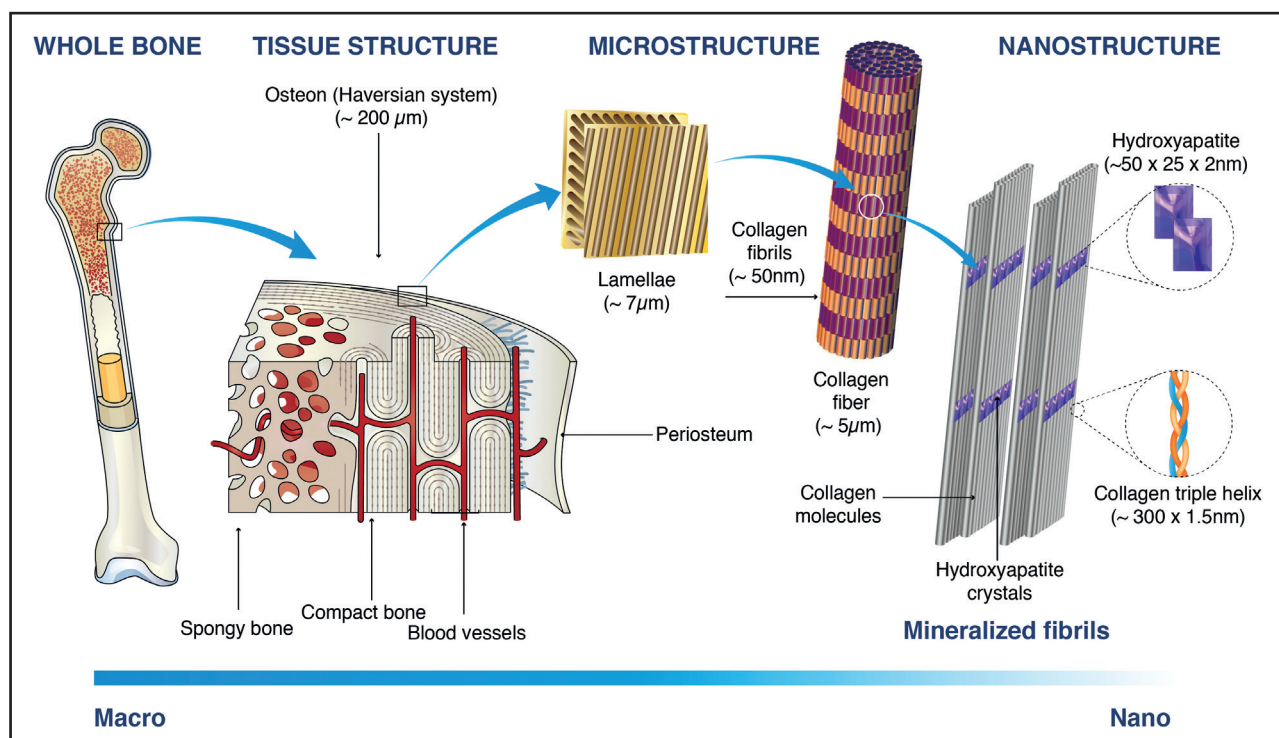


Figure 1.

Bone structure hierarchical multiscale levels. Image adapted from Sadat-Shojai M, et al., 2013 (5), with permission.

fish...) and are obtained by hydrolysis of gelatin or denatured collagen by enzymatic or chemical methods until reaching a molecular weight of less than 6000 Dalton.

Hydrolysis has been shown to improve the functional and nutritional properties of proteins, and collagen peptides have exhibited several physiological activities (15). Among these, it is worth noting its osteogenic capacity, whose mechanism revealed in *in vitro* studies (16,17) supports the results of *in vivo* studies (18,19). Furthermore, bone beneficial effects of calcium and vitamin D supplementation increase remarkably if it is accompanied by oral hydrolyzed collagen intake (20-22). On the other hand, when calcium intake is clearly deficient, taking hydrolyzed collagen does not produce appreciable bone beneficial effects (23,24). This indicates that to effectively stimulate bone formation through diet supplementation, it is important to cover both the functional and nutritional aspects of bone. The first requires bioactive components that act as biological signals to promote osteoblast activity, and the second protein and mineral components adapted to the metabolic needs of bone. What is more, bringing these components together in the same food supplement presumably allows to take advantage of the synergy between them.

Thus, the present study assesses, for the first time, the *in vitro* osteogenic activity of a hydrolyzed collagen-hydroxyapatite complex, which combines in a homogeneous food supplement the functionality of collagen peptides with nutrients naturally related to main bone components. In addition, the evaluation is carried

out after simulating gastrointestinal digestion and absorption processes using an *in vitro* methodology for a better approach to *in vivo* systems.

MATERIALS AND METHODS

SAMPLE

A hydrolyzed collagen-hydroxyapatite food complex (Phoscollagen®, PHC®) manufactured and provided by Protein, S.A. (Girona, Spain) was used for this study. The product is commercially available and consists of micronized hydroxyapatite stabilized on a collagen peptide matrix with a mean molecular weight of 3000-5000 Da and a high safety profile. Both ingredients, hydroxyapatite and collagen peptides, come from fresh bovine bones and are in the form of a homogeneous and dispersible powder. PHC® does not contain any additives, sweeteners, or flavors. No allergies or incompatibilities with drugs, foods or diet supplements have been observed.

DYNAMIC GASTROINTESTINAL DIGESTION

The simulation of human gastrointestinal digestion was carried out using the *in vitro* Dynamic Digester developed by AIN-IA (ES 2 361 983 B1). This is a computer-controlled system

consisting of interconnected compartments that simulate the gastric and intestinal digestions. The complete process simulates the three digestive steps: oral, gastric, and intestinal digestion. The whole procedure was conducted at a temperature of 37 °C, in darkness and under anaerobic conditions to mimic the physiological conditions of the body, as previously described (25).

To reproduce the oral stage, the process of size reduction (chewing) and enzymatic digestion was simulated. For this purpose, 11.75 g of the sample were dispersed at a temperature of 37 °C in a simulated salivary solution containing α -amylase with a pH between 6.5 and 6.7. This mixture was kept under agitation for 2 min and at a pH between 6.5 and 6.7 (26).

For the gastric stage, the oral digesta was introduced into the gastric module, which already contained a stomach residual solution preheated to 37 °C. Subsequently, the simulation of gastric secretion with pepsin was carried out. During this process, the pH curve was controlled by the addition of 1-M HCl. Thus, the pH of the gastric digesta (mixture of the residual stomach solution and the buccal digesta of the sample) reached a value close to pH 2. The simulation of the transit from stomach to intestine was done continuously according to the Elashoff equation, with a $t_{1/2}$ of 70 minutes and a factor β equal to 2 (27). The total duration of the gastric digestion process was 3 h.

The subsequent gastric emptyings were mixed with the intestinal media (containing residual solution preheated to 37 °C at the beginning of the process). A simulated intestinal solution containing pancreatin, electrolyte solution, and bile salts was gradually added and maintained at pH 6-6.5 by the addition of 1-M NaHCO_3 , generating the intestinal digestion media. The intestinal emptying was simulated based on human *in vivo* data using the Elashoff equation, with a $t_{1/2}$ of 160 minutes and a factor β equivalent to 1.6. Total transit time at this stage was 6 h (27). Finally, the subsequent intestinal emptyings were accumulated, generating the digested fractions.

CELLS

To carry out intestinal transport studies, the human epithelial cell line Caco-2, obtained from the American Type Culture Collection (ATCC® HTB-37™, USA) was used. Cells were maintained in growth medium containing Eagle Minimum Essential Medium (EMEM) supplemented with 20 % fetal bovine serum (FBS) and antibiotics (penicillin, 100 U/mL; streptomycin, 30 µg/mL), following ATCC recommendations. A biocompatibility test was carried out with the samples to determine the maximum biocompatible concentration of the digested sample with the cell model.

To carry out osteogenic modulation, human osteoblasts (Hob) from bones were used (PromoCell, Heidelberg, Germany). Cells were maintained following PromoCell recommendations and culture media, including Osteoblast Growth Medium and Osteoblast Mineralization Medium. All cell cultures were grown at 37 °C and 5 % CO_2 .

CACO-2 CELL VIABILITY ASSAY WITH DIGESTED FRACTIONS

The samples used were the soluble fractions generated from the simulated gastrointestinal digestion of PHC®. Also, a blank adding water instead of the sample was generated as control digest. These soluble fractions were thermally treated at 100 °C for 10 min, filtered and frozen until used. The two replicates of each product obtained in the bioaccessibility studies were integrated to perform the cellular assays. A cytotoxicity assay was done using serial dilutions of the samples with Caco-2. For that, the AlamarBlue Cell Viability Reagent (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA) was used. After the exposure period (120 min), the reagent was added according to manufacturer instructions and the fluorescence read. Dimethyl sulfoxide (DMSO) at 10 % was used as positive cytotoxic control. The percentage of cell viability relative to control cells (untreated) was determined as follows:

$$\text{Cell viability (\%)} = (\text{Fluorescence Units from the sample} / \text{Fluorescence Units from the control}) \times 100$$

INTESTINAL TRANSPORT STUDIES WITH DIGESTED FRACTIONS

After optimizing culture conditions, intestinal absorption through intestinal epithelial cells was assessed. Briefly, the Caco-2 cells were seeded into polyester membrane (0.4 µm of pore size) inserts and cells were incubated at 37 °C for 21 days for differentiation (28). The integrity of the cell monolayers was determined by measuring transepithelial electrical resistance (TEER) before and after the treatment. Incubation time was 120 min, since it is the contact time in other studies to see collagen effects using this intestinal cell model (17,29). After incubation with digested PHC® at 1/4 dilution (approx. 3 mg/mL of PHC) and control, the basal medium was collected for further treatments of osteoblasts. Only cell monolayers with TEER values higher than 300 $\Omega \text{ cm}^2$ were considered.

PRE-OSTEOBLAST PROLIFERATION WITH INTESTINAL ABSORBED FRACTIONS

For the proliferation experiments, the cells were seeded in multi-well plates in their growth medium, without inducing differentiation. Then, after 24 h in contact with the absorbed fractions, a determination of cell proliferation was made with AlamarBlue® reagent, following manufacturer's instructions.

OSTEOBLAST DIFFERENTIATION WITH INTESTINAL ABSORBED FRACTIONS

For the differentiation experiments, the protocols recommended by PromoCell were used. For this, the cells were seeded in plates coated with collagen and treated with the differentiation

medium, changing the medium every 2-3 days. At 5 or 14 days, cells were in contact with the absorbed fractions obtained after the intestinal transport assay for 24 h, and the cells were collected for their RNA extraction and subsequent analysis of gene expression.

RNA ISOLATION AND QUANTITATIVE REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION (QRT-PCR)

After the different cell treatments, cellular RNA was isolated and purified using the MAXWELL equipment (Promega, Madison, WI, USA). RNA quantity and quality was measured by Nanodrop (Thermo Fisher Scientific). Then, the cDNA was obtained using the High-Capacity cDNA reverse transcription kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Real-time PCR was performed with TAQMAN™ fast advanced master mix (Thermo Fisher Scientific) from the cDNA using commercial primers of the selected biomarkers: Runx2 (Hs01047973), collagen 1 (Coll, Hs00164004), alkaline phosphatase (ALP, Hs01029144), and osteocalcin (OC, Hs01587814). All primers were from Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA). Also, as housekeeping gene β -actin was used (4326315E). The amplification conditions in the thermocycler (7600 Applied Biosystem) were universal and the quantification of gene expression is carried out in a relative way, so that the magnitude of the physiological changes in the biomarker gene is obtained in comparison with a reference gene.

STATISTICAL ANALYSES

Results are presented as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM) of at least two independent studies and 2-3 replicates. Statistical significance between different conditions (treated with PHC® vs digested control) was assessed using Student's t-test with Welch's correction applied in case of significantly different variances (F-test). The tests were performed using the Graph-Pad Prism software 8.3.1. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant.

RESULTS

ASSESSMENT OF CACO-2 CELL BIOCOMPATIBILITY

Epithelial intestinal cells were in contact with serial dilutions of digested fractions and its cell viability was measured. Results showed that using a 1/4 dilution of both digested control and digested PHC® fraction (approx. 3 mg/mL) no toxic effects were observed, since it was the first dilution that showed no differences with the untreated control. At 1/2 dilution (approx. 6 mg/mL), digested PHC® fraction exhibited biocompatibility unlike the digestion control sample (Fig. 2). The positive control DMSO showed cytotoxic effects, as expected.

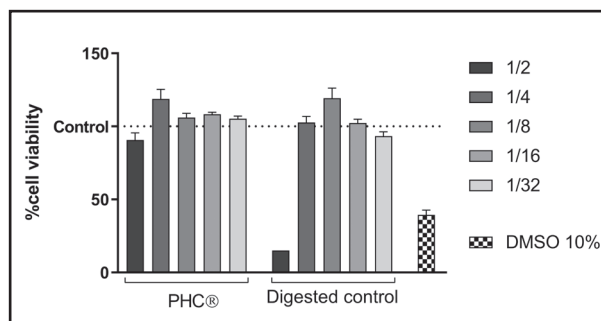


Figure 2.

Cell viability of intestinal epithelial cells (Caco-2) after 2 h in contact with digested Phoscollagen® and control fractions (DMSO: dimethyl sulfoxide; $n = 3$).

For all subsequent studies, the absorbed PHC® fraction obtained from 3 mg/mL of digested PHC® and its equivalent control were used.

ASSESSMENT OF PRE-OSTEOBLAST PROLIFERATION

Pre-osteoblasts were in contact with the absorbed fractions and changes in cell proliferation were measured. After 24 h of treatment, pre-osteoblasts showed a significant proliferation in contact with the absorbed PHC® fraction compared to the absorbed control (Fig. 3).

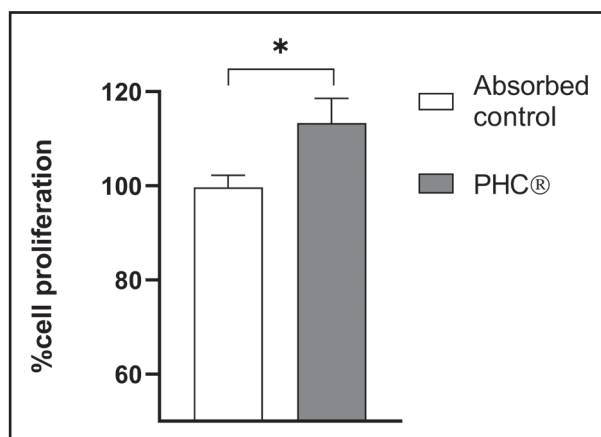


Figure 3.

Cell proliferation of human primary osteoblasts (Hob) after 24 h in contact with the absorbed Phoscollagen® and control fractions (* $p \leq 0.05$; $n = 8$).

ASSESSMENT OF OSTEOGENIC CAPACITY

The mRNA expression of osteogenic biomarkers, including Runx2, ALP, ColA1 and OCN, were evaluated in primary osteoblasts previously differentiated for 5 days or 14 days.

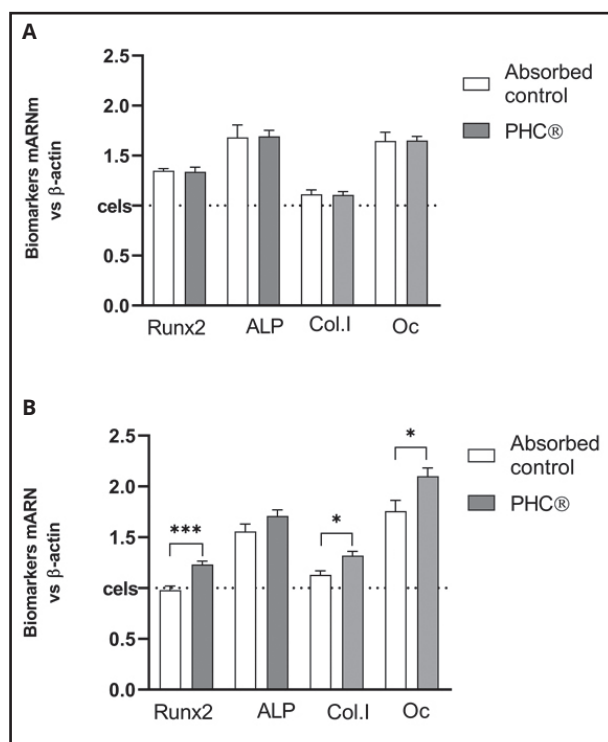


Figure 4.

Changes of osteogenic biomarkers in human primary osteoblast (Hob) after 24 h of exposure to absorbed Phoscollagen® and control fractions. Osteoblasts were previously differentiated for A) 5 days or B) 14 days (** $p \leq 0.001$; * $p \leq 0.05$; $n = 3-6$).

Compared to the control, 24 h of treatment with the absorbed PHC® fraction caused no changes in osteogenic biomarkers in osteoblasts with 5 days of differentiation (Fig. 4A) but, with 14 days of differentiation (Fig. 4B), an increase in all gene biomarkers was detected, being statistically significant in Runx2 ($p = 0.0008$), ColA1 ($p = 0.035$) and OCN ($p = 0.027$).

DISCUSSION

This study confirms osteogenic effects of a hydrolyzed collagen-hydroxyapatite complex (Phoscollagen®, PHC®) by proliferation and differentiation of osteoblasts, the bone cells that synthesize bone extracellular matrix and regulate its mineralization. In fact, osteoblasts carry out the anabolic processes involved in bone formation, during which they mature and express specific genes necessary for its achievement.

Bioavailable PHC® fractions derived from simulated gastrointestinal digestion and absorption induce human osteoblasts to notoriously increase mRNA expression of the following osteogenic biomarkers measured by real-time PCR: 1) *COL1A1* ($p \leq 0.05$), the gene that encodes $\alpha 1$ chains of type-1 pro-collagen, essential for collagen synthesis and bone formation; 2) *Runx2* ($p \leq 0.001$), the specific transcription factor for osteo-

genesis, determinant for osteoblastic lineage differentiation from mesenchymal cells under stimulation of specific genes (*COL1A1*, *ALP* and *OC*); 3) *ALP*, an enzyme that provides inorganic phosphate, which binds to calcium, regulating mineralization (in this case, the increase does not reach significance); 4) osteocalcin (*OC*, $p \leq 0.05$), the most abundant non-collagenous protein in the extracellular matrix, synthesized by osteoblasts; it acts as a hormone, elevating bone category to endocrine organ.

It is noteworthy that *OC* is involved in glucose homeostasis, skeletal muscle function, brain development and male fertility. Also, it has a preventive effect on hepatic steatosis and arterial calcification (30). This suggests that stimulating bone formation and, in particular, secretion of *OC*, may have therapeutic implications beyond bone structure good condition and could be one of the mechanisms involved in the lipid and glucose modulating effects detected in collagen peptides (31-33).

The results obtained in this study about cell growth and gene expression are consistent with those obtained in other studies that have detected osteogenic activity produced either by collagen peptides (16,34-36) or by combinations of these with calcium and phosphorus (37).

Unlike those studies, the present study carries out a simulation of gastrointestinal digestion and absorption, which implies a greater approximation to *in vivo* systems and allows to include the influence in osteogenic activity not only of the absorbed collagen peptides, calcium and phosphorus, but also of the metabolites generated by Caco-2 cells when interacting with the digested PHC® fraction. Furthermore, it has been observed that the biocompatibility of the digested PHC® fraction (at 1/2 dilution, approx. 6 mg/mL) with Caco-2 cells is significantly higher than that of digested control fraction, showing a protective effect on intestinal epithelial cells which has also been detected in collagen peptides (38).

Other studies on collagen peptides have carried out different *in vivo* approaches with success either using human serum after ingesting hydrolyzed collagen to treat osteoblast and osteoclast cell cultures (39) or combining *in vitro* and *in vivo* trials in which beneficial effects on bone mass and microarchitecture have been correlated with an increase in osteoblast proliferation, gene expression, and collagen synthesis (17,31,40).

Among the studies cited above, special mention should be made of Wu's, 2020 (37), which evaluated how the introduction of a phosphate group (phosphorylation) and calcium chelation of collagen peptides affected their osteogenic activity and ability to improve calcium absorption. Thus, the effects of 4 groups of compounds were studied: collagen peptides (CP), phosphorylated collagen peptides (PCP), calcium-chelated collagen peptides (CP-Ca), phosphorylated calcium-chelated collagen peptides (PCP-Ca). All groups significantly increased the proliferation of mouse pre-osteoblasts, as well as the mRNA expression levels of osteoblast differentiation biomarkers and mineralization. However, the most osteogenically active group was PCP-Ca, the one with a composition most closely related to the hydrolyzed collagen-hydroxyapatite complex evaluated in this study. This fact suggests a higher anabolic efficacy when collagen peptides are adequately bound with calcium and phosphorus compounds than

when they are alone, possibly due in part to synergy between functional and nutritional actions of collagen peptides and specific inorganic nutrients closely related to bone tissue composition.

In conclusion, this study shows the osteogenic activity of a hydrolyzed collagen-hydroxyapatite complex (Phoscollagen®) after simulating its digestion and absorption using *in vitro* methods, based on its effect on preosteoblast proliferation and on gene biomarker mRNA expressions as involved in the bone formation process.

Furthermore, taking into account current knowledge and evidence on the nutritional strategy to prevent and assist bone loss pathology and fractures, the protein-mineral complex under study brings together several nutritional aspects that can enhance bone formation from a diet supplementation approach: 1) bioactivity of collagen peptides, which promotes bone metabolism more effectively than non-hydrolyzed and/or non-collagenic proteins; 2) binding capacity of collagen peptides to increase calcium absorption; 3) physiological Ca/P ratio supported by hydroxyapatite, which prevents decalcification and allows mineralization; 4) nutrition of both organic and mineral main bone components, using the food compounds most naturally related to bone tissue composition; 5) synergy between nutritional and functional action, gathered in a homogeneous food supplement aimed to be easily incorporated into the diet.

REFERENCES

- Odén A, McCloskey EV, Kanis JA, Harvey NC, Johansson H. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. *Osteoporos Int* 2015;26:2243-8. DOI: 10.1007/S00198-015-3154-6
- Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol* 2017;4:46-56. DOI: 10.5152/EURJRHUEUM.2016.048
- Mücke T, Krestan CR, Mitchell DA, Kirschke JS, Wutzl A. Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: A review. *Semin Musculoskelet Radiol* 2016;20:305-14. DOI: 10.1055/S-0036-1592367/ID/JR00897-53
- Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006;17:319-36. DOI: 10.1007/S00198-005-2035-9
- Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater* 2013;9:7591-621. DOI: 10.1016/J.ACTBIO.2013.04.012
- Aurégan JC, Bosser C, Bensidhoum M, Bégué T, Hoc T. Correlation between skin and bone parameters in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review. *EFORT Open Rev* 2018;3:449-60. DOI: 10.1302/2058-5241.3.160088
- Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27:367-76. DOI: 10.1007/S00198-015-3386-5
- Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2020;11:10817-27. DOI: 10.1039/D0FO00787K
- Zhao L, Li M, Sun H. Effects of dietary calcium to available phosphorus ratios on bone metabolism and osteoclast activity of the OPG/RANK/RANKL signaling pathway in piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2019;103:1224-32. DOI: 10.1111/JPN.13115
- Sun X, Sarteshnizi RA, Boachie RT, Okagu OD, Abioye RO, Neves RP, et al. Peptide-Mineral Complexes: Understanding Their Chemical Interactions, Bioavailability, and Potential Application in Mitigating Micronutrient Deficiency. *Foods (Basel, Switzerland)* 2020;9. DOI: 10.3390/FOODS9101402
- Epstein O, Kato Y, Dick R, Sherlock S. Vitamin D, hydroxyapatite, and calcium gluconate in treatment of cortical bone thinning in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1982;36:426-30. DOI: 10.1093/AJCN/36.3.426
- Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ, Palacios S, Ciria-Recasens M, Fernández-Pareja A, Carbonell-Abella C, et al. Efficacy and safety of ossein-hydroxyapatite complex versus calcium carbonate to prevent bone loss. *Climacteric* 2020;23:252-8. DOI: 10.1080/13697137.2019.1685488
- Shigemura Y, Suzuki A, Kurokawa M, Sato Y, Sato K. Changes in composition and content of food-derived peptide in human blood after daily ingestion of collagen hydrolysate for 4 weeks. *J Sci Food Agric* 2018;98:1944-50. DOI: 10.1002/JSFA.8677
- Zhang K, Li B, Chen Q, Zhang Z, Zhao X, Hou H. Functional calcium binding peptides from pacific cod (*Gadus macrocephalus*) bone: Calcium bioavailability enhancing activity and anti-osteoporosis effects in the ovariectomy-induced osteoporosis rat model. *Nutrients* 2018;10. DOI: 10.3390/nu10091325
- Chen M, Li Y, Huang G. Potential Health Functions of Collagen Bioactive Peptides: A Review. *Am J Biochem Biotechnol* 2020;16:507-19. DOI: 10.3844/AJBBS.2020.507.519
- Kim HK, Kim MG, Leem KH. Collagen hydrolysates increased osteogenic gene expressions via a MAPK signaling pathway in MG-63 human osteoblasts. *Food Funct* 2014;5:573-8. DOI: 10.1039/c3fo60509d
- Ye M, Zhang C, Zhu L, Jia W, Shen Q, Yak (Bos grunniens) bones collagen-derived peptides stimulate osteoblastic proliferation and differentiation via the activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Sci Food Agric* 2020;100:2600-9. DOI: 10.1002/jsfa.10286
- Porfírio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev Bras Geriatr e Gerontol* 2016;19:153-64. DOI: 10.1590/1809-9823.2016.14145
- Daneault A, Prawitt J, Fabien Soulé V, Coxam V, Wittrant Y. Biological effect of hydrolyzed collagen on bone metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:1922-37. DOI: 10.1080/10408398.2015.1038377
- Elam ML, Hooshmand S, Browne J, Campbell SC, Payton ME, Gu J, et al. Evidence for bone reversal properties of a calcium-collagen chelate, a novel dietary supplement. *Researchgate.net* 2013;2:1. DOI: 10.4172/2324-9323.1000102
- Elam ML, Johnson SA, Hooshmand S, Feresin RG, Payton ME, Gu J, et al. A calcium-collagen chelate dietary supplement attenuates bone loss in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *J. Med. Food* 2015;18:324-31. DOI: 10.1089/JMF.2014.0100
- Argyrou C, Karlafti E, Lampropoulou-Adamidou K, Tournis S, Makris K, Trovas G, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation with and without collagen peptides on bone turnover in postmenopausal women with osteopenia. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020;20:12.
- Martin-Bautista E, Martin-Matillas M, Martin-Lagos JA, Miranda-Leon MT, Muñoz-Torres M, Ruiz-Requena E, et al. A nutritional intervention study with hydrolyzed collagen in pre-pubertal spanish children: influence on bone modeling biomarkers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:147-53. DOI: 10.1515/JPEM.2011.009
- Cúneo F, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM, Morais SS, Amaya-Farfan J. Effect of dietary supplementation with collagen hydrolysates on bone metabolism of postmenopausal women with low mineral density. *Maturitas* 2010;65:253-7. DOI: 10.1016/J.MATURITAS.2009.10.002
- Nieto J, Soriano-Romani L, Tomás-Cobos L, Sharma L, Budde T. Improved *in vitro* bioavailability of a newly developed functionalized calcium carbonate salt as a food ingredient and its comparison with available commercial calcium salts. *Food Chem* 2021;348:128740. DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2020.128740
- Hemery YM, Anson NM, Havenaar R, Haenen GRMM, Noort MWJ, Rouau X. Dry-fractionation of wheat bran increases the bioaccessibility of phenolic acids in breads made from processed bran fractions. *Food Res Int* 2010;43:1429-38. DOI: 10.1016/j.foodres.2010.04.013
- Blanquet S, Zeijdner E, Beyssac E, Meunier J-P, Denis S, Havenaar R, et al. A dynamic artificial gastrointestinal system for studying the behavior of orally administered drug dosage forms under various physiological conditions. *Pharm Res* 2004;21:585-91
- Hubatsch I, Ragnarsson EGE, Artursson P. Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. *Nat Protoc* 2007;2:2111-9. DOI: 10.1038/nprot.2007.303
- Wu W, He L, Liang Y, Yue L, Peng W, Jin G, et al. Preparation process optimization of pig bone collagen peptide-calcium chelate using response surface methodology and its structural characterization and stability analysis. *Food Chem* 2019;284:80-9. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.01.103
- Rubert M, de la Piedra C. Osteocalcin: From marker of bone formation to hormone; and bone, an endocrine organ. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2021;12:146-51. DOI: 10.4321/S1889-836X2020000400007

31. Ye M, Zhang C, Jia W, Shen Q, Qin X, Zhang H, et al. Metabolomics strategy reveals the osteogenic mechanism of yak (*Bos grunniens*) bone collagen peptides on ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *Food Funct* 2020;11:1498-512. DOI: 10.1039/C9FO01944H
32. Woo M, Noh JS. Regulatory Effects of Skate Skin-Derived Collagen Peptides with Different Molecular Weights on Lipid Metabolism in the Liver and Adipose Tissue. *Biomedicines* 2020;8(7):187. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES8070187
33. Zhu CF, Li GZ, Peng HB, Zhang F, Chen Y, Li Y. Treatment with marine collagen peptides modulates glucose and lipid metabolism in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35:797-804. DOI: 10.1139/H10-075
34. Fu Y, Zhao XH. In vitro responses of hFOB1.19 cells towards chum salmon (*Oncorhynchus keta*) skin gelatin hydrolysates in cell proliferation, cycle progression and apoptosis. *J Funct Foods* 2013;5:279-88. DOI: 10.1016/j.jff.2012.10.017
35. Liu JL, Zhang B, Song SJ, Ma M, Si SY, Wang YH, et al. Bovine collagen peptides compounds promote the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts. *PLoS One* 2014;9:99920. DOI: 10.1371/journal.pone.0099920
36. Zhu L, Xie Y, Wen B, Ye M, Liu Y, Imam KMSU, et al. Porcine bone collagen peptides promote osteoblast proliferation and differentiation by activating the PI3K/Akt signaling pathway. *J Funct Foods* 2020;64:103697. DOI: 10.1016/J.JFF.2019.103697
37. Wu W, He L, Li C, Zhao S, Liang Y, Yang F, et al. Phosphorylation of porcine bone collagen peptide to improve its calcium chelating capacity and its effect on promoting the proliferation, differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Funct Foods* 2020;64:103701. DOI: 10.1016/j.jff.2019.103701
38. Song W, Chen Q, Wang Y, Han Y, Zhang H, Li B, et al. Identification and Structure-Activity Relationship of Intestinal Epithelial Barrier Function Protective Collagen Peptides from Alaska Pollock Skin. *Mar Drugs* 2019;17(8):450. DOI: 10.3390/MD17080450
39. Wauquier F, Daneault A, Granel H, Prawitt J, Soulé VF, Berger J, et al. Human enriched serum following hydrolysed collagen absorption modulates bone cell activity: From bedside to bench and vice versa. *Nutrients* 2019;11. DOI: 10.3390/nu11061249
40. Kim HK, Kim MG, Leem KH. Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis. *Molecules* 2013;18:15474-89. DOI: 10.3390/MOLECULES181215474



Revisión

Effects of ergo-nutritional strategies on recovery in combat sports disciplines

Efectos de las estrategias ergo-nutricionales sobre la recuperación en las disciplinas de deportes de combate

Isaac López Laval¹, Diego Marques-Jiménez², Álvaro Velarde-Sotres³, Sebastian Sitko¹, Julio Calleja-González⁴, Juan Mielgo-Ayuso⁵

¹Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte. Universidad de Zaragoza. Huesca, Spain. ²Facultad de Educación. Universidad de Valladolid. Soria, Spain. ³Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea del Atlántico. Santander, Spain. ⁴Sección de Deportes. Facultad de Educación y Deporte. Universidad del País Vasco. Vitoria-Gasteiz, Spain. ⁵Departamento de Ciencias de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Burgos. Burgos

Abstract

In order to improve the recovery process in combat sports disciplines, ergo-nutritional strategies could be an effective option in training and competition. Some of these ergo-nutritional aids could improve performance but literature references are scarce, with controversial results regarding actual recovery effects. This systematic review aimed to examine which ergo-nutritional methods are most effective for assisting in the recovery process in combat sports, and to determine the appropriate training stimuli. This systematic review was carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA) guidelines. A computerized search was performed in PubMed, Web of Science, the Cochrane Collaboration Database, Evidence Database, Evidence Based Medicine Search review, National Guidelines, EM-BASE, Scopus and Google Scholar system (from 1995 to April 30, 2021). The PICOS model was used to define inclusion and exclusion criteria. Out of 123 studies initially found, 18 met the eligibility criteria and were included in the review. Data from 367 athletes from different disciplines were examined. The evidence was grouped in 4 areas: oxidative stress, muscle and energy recovery, muscle repair, and metabolic acidosis. Evidence showed that vitamins, minerals, and some natural ergo-nutritional products are effective as antioxidants. Carbohydrates and protein determine the recovery effect. Sodium bicarbonate has a role as primary acidosis metabolic delay. Accordingly, ergo-nutritional aids can help in the recovery process. Considering the effects outlined in the literature, more studies are needed to provide firm evidence.

Keywords:

Recovery. Fatigue. Combat sports. Nutrition. Ergo-nutritional aids.

Resumen

Para mejorar el proceso de recuperación en las disciplinas deportivas de combate, las estrategias ergo-nutricionales son una opción eficaz en el entrenamiento y la competición. Algunas de estas alternativas mejoran el rendimiento, pero actualmente existe una escasa bibliografía con resultados controvertidos relacionados con el efecto de recuperación. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo determinar qué estrategias ergo-nutricionales son más efectivas en los procesos de recuperación. Se llevó a cabo siguiendo las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Review* (PRISMA). Se realizó una búsqueda computarizada en PubMed, Web of Science, Cochrane Collaboration Database, Evidence Database, Evidence Based Medicine Search review, National Guidelines, EM-BASE, Scopus y el sistema Google Scholar (desde 1995 hasta el 30 de abril de 2021). Se utilizó el modelo PICOS para definir los criterios de inclusión y exclusión. De los 123 estudios encontrados inicialmente, 18 cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos. Se examinaron datos de 367 atletas de diferentes disciplinas. La evidencia se agrupó en 4 áreas: estrés oxidativo, recuperación muscular y energética, reparación muscular y acidosis metabólica. La evidencia mostró que las vitaminas, los minerales y algunos productos ergo-nutricionales naturales son eficaces como antioxidantes, los hidratos de carbono y las proteínas determinan su efecto recuperador y el bicarbonato de sodio es el principal retardador metabólico de la acidosis. Se destaca la importancia de aceptar un plan ergo-nutricional para mejorar el proceso de recuperación. A pesar de ello, y teniendo en cuenta los efectos descritos en la literatura, se necesitan más estudios para reforzar la evidencia actual.

Palabras clave:

Recuperación. Fatiga. Deportes de combate. Nutrición. Ayudas ergo-nutricionales.

Received: 26/09/2021 • Accepted: 11/01/2022

All authors conceived the research idea and the framework of this study. All authors have read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest: the authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the present manuscript.

López Laval I, Marques-Jiménez D, Velarde-Sotres A, Sitko S, Calleja-González J, Mielgo-Ayuso J. Effects of ergo-nutritional strategies on recovery in combat sports disciplines. *Nutr Hosp* 2022;39(3):652-662

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03886>

Correspondence:

Isaac López-Laval. Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte. Universidad de Zaragoza. Pza. Universidad, 3. 22002 Huesca. Spain
e-mail: isaac@unizar.es

INTRODUCTION

Combat sports (CS) are old traditional sports that have been solidly established worldwide. Boxing, mixed martial arts, wrestling, judo, taekwondo, kickboxing, karate, and jiu-jitsu are the main disciplines that have been researched (1). In order to maintain a highly competitive level in these disciplines, the development of diverse performance factors such as aerobic and anaerobic capacities, and an optimal level of power and strength are required (2). Although it is true that performance improvement through physical condition, and technical and tactical training are key in CS, some aspects such as the biomechanical aspects, pharmacological methods, nutritional ingredients, psychological techniques, and different recovery tools must be considered in the complex road to success (3).

Recovery is regarded as a multifactorial process that can be enhanced by different intervention strategies (4). Among them, nutritional aids are considered an important option within this restorative process (5). In fact, ergo-nutritional aids are considered a nutritional ingredient or practice that could improve exercise performance capacity and training adaptations, or enhance recovery from an exercise bout or competition (6). The specific metabolic requirements within the discipline are an important aspect to be considered as they determine the preferred nutritional aid. CS are characterized by a great number of high-intensity movements and short breaks that are insufficient for a complete recovery during the different rounds that compose said bouts (7). This high intensity that is typical of CS disciplines markedly increases acute metabolic and oxidative stress, and much in the same way also produces muscle damage and increased physiological stress. This situation will produce energetic substrate deficiencies and a need to buffer the intracellular H^+ generated by exertion. Accordingly, the capacity to recover not only between efforts but also between fights remains crucial to adequately perform in these sport disciplines (8).

According to the American College of Sport Medicine, Academy of Nutrition and Dietetics and Dietitians of Canada, adequate and well-chosen nutritional strategies are necessary for optimal performance across different scenarios in competitive sports (9,10).

Over the last 5 decades sport nutrition has been rapidly evolving and several ergo-nutritional aids have been researched for different purposes; before competition (e.g., pre-exercise fueling), during competition (e.g., fluid intake and carbohydrate feeding), and in the recovery from competition or post-competition (e.g., carbohydrate or protein feeding to promote muscle recovery) (11). However, the cost/benefit ratio of an ergo-nutritional plan must be weighed before application (4).

The current scientific literature has proposed several ergo-nutritional options to be used by CS practitioners: antioxidants, creatine, alkaline water, carbohydrates and proteins, β -alanine or β -hydroxy- β -methylbutyrate, among others. Although some of these ergo-nutritional aids could promote recovery, to the best of the authors' knowledge there is a lack of scientific bibliography,

and some controversy exists regarding the results related to the real recovery effect in CS (3). Given the relevance of ergo-nutritional strategies in CS, this systematic review aimed to review the scientific literature to examine which ergo-nutritional methods are the most frequently used by CS athletes, and to determine the appropriate dosage for each one.

MATERIALS AND METHODS

LITERATURE SEARCH STRATEGIES

This systematic review focused on different ergo-nutritional strategies used in CS as well as on their most effective dose and timing of administration. It was carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA) guidelines (12). A structured search was performed in different sources of high-quality information in the field of health sciences using the following information databases: Medline (PubMed), Web of Science (WOS), the Cochrane Collaboration Database, Cochrane Library, Evidence Database (PEDro), Evidence Based Medicine (EBM) Search review, National Guidelines, EM-BASE, Scopus, and Google Scholar system. This allowed to guarantee a complete bibliographic support and enabled us to identify all relevant studies on this topic. The search strategy ended on April 30, 2021. Search terms included a mix of medical subject headings (MeSH) and free-text words for key concepts related to ergo-nutrition in CS. The keywords used in the next equation of the search were: "combat sports," "recovery," "nutrition" "fatigue," and "ergogenic aids". The following specific search strategy was applied: antioxidants [MeSH Terms] OR "antioxidants"[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields] AND caffeine [MeSH Terms] OR "caffeine"[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields] AND creatine supplementation [MeSH Terms] OR "creatine supplementation"[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields] AND carbohydrates supplementation [MeSH Terms] OR "carbohydrates supplementation "[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields] AND protein supplementation [MeSH Terms] OR "protein supplementation "[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields] AND alkaline water AND bicarbonate [MeSH Terms] OR "alkaline water AND bicarbonate"[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields] AND beta alanine [MeSH Terms] OR "beta alanine"[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields] AND beta hydroxy beta methylbutyrate [MeSH Terms] OR " beta hydroxy beta methylbutyrate "[All Fields] AND combat sports [MeSH Terms] OR "combat sports"[All Fields]. Through this equation relevant articles related to the use of ergogenic aids in CS were obtained. No filters were used to increase the power of the analysis in relation to the athletes' level and age. The specific filters "performance enhancement" and "rapid weight loss" were applied to not determine the recovery effect.

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

The search strategy was determined using the PICOS model to define inclusion and exclusion criteria that were relevant to this review (13). P (population): “CS athletes”, I (intervention): “ergo-nutritional supplementation”, C (comparison): “ergo-nutritional supplementation group, different ergo-nutritional strategies versus placebo group or ergo nutritional supplementation in the same group comparing baseline versus post-intervention”, O (outcome): “acute post-exercise response or evolution after ergo-nutritional strategies with recovery effect”, and S (study design): “single, double-blind or randomized design”.

In this systematic review the studies included had to respond to all of the following criteria: (i) participants were men and women and elite or amateur fighters from the following disciplines: boxing, mixed martial arts, wrestling, judo, taekwondo, kickboxing, karate and jiu-jitsu; (ii) participants used some form of ergo nutritional supplementations according to the classification of the Australian Institute (14); (iii) the effects of ergo nutritional aids were compared to an identical experimental situation such as the ingestion of placebo, to a different nutritional protocol in the same CS training group or in the same CS group, to the same nutritional protocol comparing baseline and final outcomes; (iv) articles examined the recovery effects of supplementation; (v) study designs were randomized, double-blind, and placebo-controlled or same group pre and post comparisons. The exclusion criteria included the following: (i) studies that were performed for clinical purposes or therapeutic use; (ii) studies related to performance enhancement; (iii) studies carried out in rapid weight loss moments or 48h before the fight and (iv) other CS that were not considered in this review.

Once the inclusion criteria and exclusion criteria were applied to each study, the data concerning the study source (including the authors and the year of publication), the study design, the administration of the supplement (dose and time), the sample size, and the characteristics of the participants (level, race and sex) were extracted independently by two authors (IL-L and AV) using a spreadsheet (Microsoft Inc, Seattle, WA, USA). Subsequently, disagreements were resolved by discussion until a consensus or third-party adjudication (DM) was reached.

STUDY SELECTION

Two authors identified papers through database searching (IL-L and AV). Only original articles written in English and published in peer-reviewed journals were considered for inclusion in this systematic review. Accordingly, abstracts, non-peer-reviewed papers and book chapters were excluded. Titles and abstracts of scientific publications identified by the search strategy were screened for a subsequent full-text review and were cross-referenced to identify duplicates. Moreover, the references sections of all relevant articles were also examined applying the snowball strategy (15). All trials assessed for eligibility and classified as relevant were retrieved, and their full text was peer-reviewed (IL-L and AV). Based on the information of the full-text reports, inclu-

sion and exclusion criteria were used to select the trials eligible for inclusion in this systematic review. Disagreements were resolved through discussions among 3 authors (IL-L, AV and DM).

DATA EXTRACTION

Once inclusion and exclusion criteria were applied, study data were extracted independently by 2 authors (IL-L and AV). The following data were extracted from each paper: study source (author/s and year of publication); sample (level of activity or sports discipline, age, gender and number of participants); intervention (type of ergo nutritional supplementation, administration protocol, source from which it was obtained) and physiological outcomes that were measured.

RISK OF BIAS ASSESSMENT

Trials with unclear or inadequate methodological quality may be associated with risk of bias when compared to trials using adequate methodology (16). This bias may lead to either an overestimation or underestimation of the true effect, so it is imperative to carefully consider the potential limitations of the included studies in order to obtain reliable conclusions. Following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (17), two authors (IL-L and AV) independently assessed the risk of bias in the included studies using the assessment criteria defined in the protocol. Eventual differences in the risk of bias of trials were resolved by discussion with a third-party evaluator (DM) in order to reach consensus. In the Cochrane Risk of Bias tool, the following sources of bias were included and divided into different domains, defined as: 1) selection bias (items: random sequence generation, allocation concealment), 2) performance bias (blinding of participants and personnel), 3) detection bias (blinding of outcome assessment), 4) attrition bias (incomplete outcome data), 5) reporting bias (selective reporting), and 6) other bias (other sources of bias). The assessment of the risk of bias was characterized as low risk (plausible bias unlikely to seriously alter the results), unclear risk (plausible bias that raises some doubts about the results), or high risk (plausible bias that seriously weakens confidence in the results).

RESULTS

SEARCH STRATEGY

The literature search provided a total of 209 articles related to the selected descriptors. Also, 5 that were not found initially for full-text analysis were included for relevance. A total of 214 were certificated through database search and other sources. After removing duplicates, 91 studies were screened. After the application of eligibility criteria 73 were excluded as they were related only to performance capacity or rapid weight loss moments. Eighteen met

all the inclusion/exclusion criteria and showed a real recovery effect in their conclusions. All of them were also suggested by the third researcher. Consequently, 18 studies met the previously defined inclusion criteria and were included in the systematic review (Fig. 1)

SAMPLE CHARACTERISTICS

Sample characteristics are shown in table I. The total sample consisted of 367 participants ($n = 336$ males; $n = 31$ females) (18-35). All studies were performed using adult populations except 3 of them in which part of the sample was composed by underage participants (20,28,31). In relation to the CS disciplines, 6 studies were about judo (19,22,24,26,32,34), 3 about taekwondo (18,21,28), 2 about jiu-jitsu (27-30), 3 about wrestling (20,23,31), 2 about boxing (29,35), and in 2 of them the sample was described as CS athletes (25-33). As regards the sample's level, 5 studied world-class or Olympic athletes (18,27,32,34,35), 3 studied elite or national-level athletes (19,28,31), 2 studied trained or well-trained athletes (23,33), 2 studied amateur and university level athletes (21-29), and finally 5 studies described the sample without specifying performance level (20,22,24-26,30).

ERGO-NUTRITIONAL STRATEGIES

The sources about the recovery effect in the CS field were varied, and all of them were grouped into 4 general effects (Table I);

i) vitamins and minerals for health maintenance and stress delay-ing effects (18-20,21); ii) carbohydrates for energy contribution and glycogen replenishment; iii) protein for muscle repair, homeostasis maintenance and effective supercompensation (26,27); and iv) ergogenic aids for the maintenance of an optimal state of metabolic alkalosis (28-31,34,35).

RISK OF BIAS

Details for all sources of bias, divided into different domains, are presented in figure II and figure III.

DISCUSSION

In order to minimize the risk of injury and to enhance the recovery process, nutritional strategies could be effective to enhance the recovery rates that are necessary during multiple competing periods characterized by several practices per day (4). CS fighters and performance staff must be knowledgeable, and they should be able to choose the best nutritional strategy for each process involved in CS competition or training (36). Despite the variety of disciplines that compose CS and the different studies that have analyzed the effect of ergo-nutritional strategies on recovery enhancement, to the best of the authors' knowledge there have been no reviews related to the status of the different ergo-nutritional strategies as recovery tools.

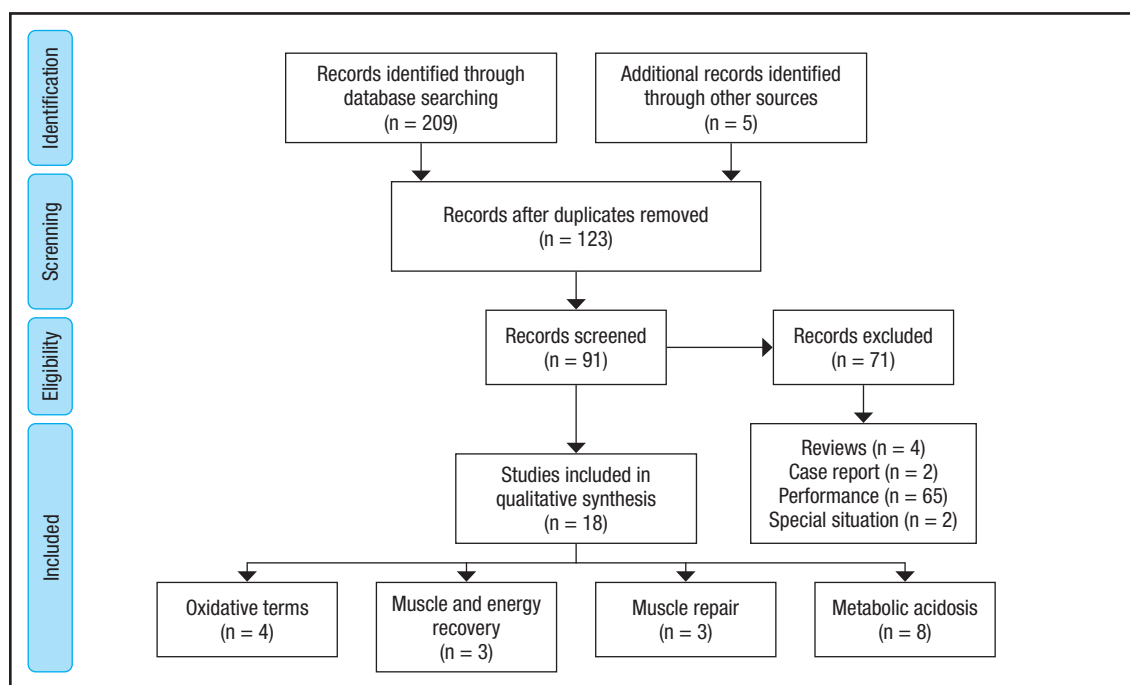


Figure 1.

PRISMA flow diagram.

Table I. Summary of the studies that investigated the effects of different ergo-nutritional strategies and are included in the systematic review

Author/s	Population	Intervention	Main outcome analyzed	Effects
Oxidative stress				
Chou et al. (2018)	18 male Olympic taekwondo athletes	4 taekwondo matches. Gel capsules. Vit C + E supplements (2000 mg/d vit C; 1400 U/d vit E) and placebo (flour-based pill and soy-oil)	- Myoglobin - Plasma creatin kinase	- Tissue damage ↓ - Inflammatory response ↓
Flaire et al. (2011)	36 male national-level judo athletes	Judo training session. 6 weeks. n-3 LCPUFA (600 mg EPA and 400 mg DHA per day) alone. n-3 LCPUFA + vit and placebo	- A-tocopherol - Retinol - Nitric oxide, malondialdehyde and lip peroxide	- Maximum rate of oxidation ↓ - Nitric oxide, malondialdehyde and lip peroxide ↓
Lin et al. (2014)	22 (9 female, 13 male) taekwondo athletes (female: 19.9 ± 1.5 years; male: 20.5 ± 1.2 years)	2-h taekwondo training. Single oral dose of green tea (9 ml/kg, 6 mg/kg of caffeine + 22 mg/kg of catechins) and placebo (equal volume of water)	- Oxidative stress - Antibacterial capacity	- Antioxidant activity ↑ - Antibacterial capacity ↑
Kara et al. (2010)	20 male wrestlers	Regular training (wrestling, technical training and strength). 2 months Oral zinc sulphate (5 mg/kg/day) and placebo	- Malondialdehyde - Serum glutathione - Serum glutathione peroxidase - Serum superoxide dismutase - Serum zinc	- Free radical response ↓ - Antioxidant system ↓
Muscle and energy recovery				
Brito et al. (2011)	15 male judo athletes (22.1 ± 2.1 years)	120 min training (general exercises, judo techniques, and randori). CHO solution (3 ml/kg; 5 % glucose + 1 % fructose) and placebo	Blood glucose (post-exercise)	Blood glucose after exercise ↑
Jang et al. (2011)	9 well-trained male wrestlers (19.2 ± 0.4 years)	Simulated matches. CHO (1.2 g/kg of glucose). CHO + AA (1 g/kg of glucose + 0.1 g/kg of arginine + 0.1 g/kg of BCAAs). Placebo (water)	- Blood glucose. - Insulin - Glycerol - Nonesterified fatty acid nitrogen oxides	Insulinemic effect ↔
Lacerda et al. (2011)	16 male judo athletes (24.06 ± 2.59)	120-min training sessions (gymnastics, technical skills and match). CHO (commercial solution, 6 % CHO sucrose, fructose, 3 ml/kg) and placebo (0 % CHO)	Blood glucose (post and 1 h after)	- Blood glucose post ↑ - Blood glucose at 1 h ↔

(Continues on next page)

Table I (Cont.). Summary of the studies that investigated the effects of different ergo-nutritional strategies and are included in the systematic review

Author/s	Population	Intervention	Main outcome analyzed	Effects
Muscle repair				
Gonçalves et al. (2011)	50 world-class male jiu-jitsu athletes	6-min match. Low CHO diet for four days before the trials (100 mg/kg/day) and placebo (lactose)	- Ammonemia curve - Rate of arginine - Leukocytes - Lymphocyte	- Lymphocytes ↑ - Ammonia ↑
De Oliveira et al. (2020)	14 CS athletes (29 ± 9 years; 174 ± 0.05 cm; 79.72 ± 10.09 kg)	Maximal voluntary contraction (forearm). 100 g of beetroot-bases nutritional gel (12.2 ± 0.2 mmol of nitrate) and control nitrate-depleted gel (0.2 ± 0.2 mmol of nitrate)	Muscle strength recovery	- Muscle O₂ saturation ↑ - Lactate in response to handgrip isotonic exercise ↑
Laskowski et al. (2003)	12 healthy judo athletes	4 weeks of training (Wingate test). Protein supplement (0.5 g/kg body mass/day) and placebo	Maximal oxygen uptake	Adaptability capacity ↑
Metabolic acidosis				
Gough et al. (2019)	7 elite male professional boxers (27.1 ± 5.1 years)	Treadmill run sets and boxing specific protocol. 0.3 g/kg of NaHCO ₃ and placebo (0.1 g/kg of sodium chloride)	- Blood lactate - Blood pH - Bicarbonate - Potassium - Sodium - Calcium - Sodium chloride	Recovery between subsequent bout of exercise ↑
Artoli et al. (2006)	23 judo athletes	Protocol 1: 3 × Special Judo Fitness Test separated. Protocol 2: 4 × bouts of the Wingate test 0.3 g/kg of either NaHCO ₃ and placebo (calcium carbonate)	Blood lactate	Glycolytic pathway activity ↑
Chycki et al. (2018)	16 well-trained combat sport athletes (22.3 ± 0.5 years)	2 x 30 s Wingate tests (lower and upper limbs). Highly alkaline water and placebo (water)	- Blood lactate - Blood pH - CO₂ partial pressure - O₂ partial pressure - Bicarbonate ion concentration - Oxygen saturation	- Enhance hydration ↑ - Acid base balance ↑
Durkalec-Michalski et al. (2018)	49 top wrestlers in nationals (18 female, 31 male)	2x Wingate anaerobic tests, 10 days. NaHCO ₃ progressive dose regimen (100 mg/kg) and placebo (maltodextrin with NaCl)	- Glucose concentration - Lactate concentration - Gastrointestinal effects	- Lactate concentration ↓ - Gastrointestinal disorders ↔
Lopes-Silva et al. (2018)	9 male taekwondo black-belt athletes (age: 19.4 ± 2.2 years, body mass (BM): 70.4 ± 8.9 kg, height: 179.3 ± 3.5 m)	3 x of 2 min matches. 300 mg/kg body mass of NaHCO ₃ and placebo (CaCO ₃)	- Heart rate - Contribution of the oxidative - ATP - Glycolytic system	Glycolytic metabolism ↑

(Continues on next page)

Table I (Cont.). Summary of the studies that investigated the effects of different ergo-nutritional strategies and are included in the systematic review

Author/s	Population	Intervention	Main outcome analyzed	Effects
Muscle repair				
Ragone et al. (2020)	10 men, jiu-jitsu athletes (22.2 ± 3.9 years; 174 ± 0.07 cm; 74.5 ± 8.9 kg)	Maximum voluntary contraction and intermittent isometric contraction. 0.3 g.kg ⁻¹ of body weight of NaHCO ₃ and placebo; 0.045 g.kg ⁻¹ of body mass of placebo substance	- Potential hydrogenionic - Bicarbonate - Base excess - Lactate concentration	Gastrointestinal disorder ↔
Šan i et al. (2017)	10 (4 female, 6 male) international judo athletes (19.4 ± 1.2 years)	4-min judo match and special Judo Fitness Test. Active recovery: 10 minutes running (50 % VO _{2max} 130 HR). NaHCO ₃ (0.3 g/kg of NaHCO ₃) and placebo	Blood lactate	Levels of lactic acid ↓
Sieglér et al. (2010)	10 amateur boxers (177.8 ± 8.1 cm, 73.1 ± 10.0 kg, 22 ± 3 years)	2 x 3 minutes sparring bouts. 0.3 g.kg ⁻¹ body mass of NaHCO ₃ and placebo; 0.045 kg ⁻¹ of NaCl placebo mixed in diluted (500 ml)	- Blood acid base - Base excess	Buffering capacity ↑

CHO: carbohydrates; AA: alanine; BCAAs: amino acids; NaHCO₃: sodium bicarbonate; NaCl: sodium chloride; ATP: adenosine triphosphate.

Study	Sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants (performance bias)	Blinding of personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other sources of bias
Artioli et al., (2006)	?	?	+	+	+	+	+
Brito et al., (2011)	+	+	+	+	+	+	?
de Oliveira et al., (2020)	+	+	+	+	+	+	+
Chou et al., (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Chycki et al., (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Durkalec-Michalski et al., (2018)	+	+	+	+	?	+	+
Filaire et al., (2011)	+	+	+	?	?	+	+
Gonçalves et al., (2012)	+	+	+	+	?	?	+
Gough et al., (2019)	+	+	+	+	?	?	+
Jang et al., (2011)	+	?	+	+	?	+	+
Kara et al., (2009)	-	-	-	-	+	+	+
Lacerda et al., (2009)	+	+	+	+	+	+	+
Laskowski et al., (2003)	?	?	-	-	+	+	+
Lin et al., (2004)	?	?	-	-	+	+	+
Lopes-Silva et al., (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Maghsoudi et al., (2016)	-	-	-	-	+	+	+
Ragone et al., (2020)	+	+	+	+	+	+	+
Šančić et al., (2017)	+	+	-	-	+	+	+
Sieglér et al., (2010)	+	+	+	+	+	+	+
	+	?				-	
indicates low risk of bias indicates unclear risk of bias indicates high risk of bias							

Figure 2.

Risk of bias graph: review of author judgments about each risk of bias item for each included study.

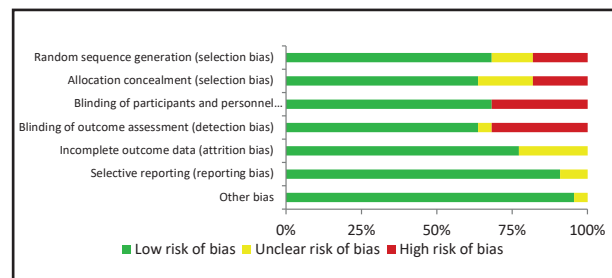


Figure 3.

Risk of bias summary: review of author judgments about each risk of bias item, presented as percentages across all included studies.

OXIDATIVE STRESS

The metabolic and mechanical stress imposed by CS generates inflammation and oxidative stress. This situation occurs when athletes do not possess an adequate capacity to protect their bodies against free radicals (36). During competition and training, when repeated bouts with short recovery breaks are needed, the main concern is performing at maximum capacity (8).

Efficiency in recovery periods can be beneficial in attenuating muscle damage and post-exercise inflammatory responses (37). Vitamin and mineral support is needed for health maintenance and stress management. In a recent study, it was determined that up to 90 % of athletes had vitamin deficiencies (38). Some groups of vitamins are primary regulators of metabolic functions and are considered as real antioxidants. For example, vitamin C can directly quench free radicals, recycle vitamin E to suppress oxidative damage, and reduce eccentric exercise-induced muscle soreness and damage (39). On the other hand, vitamin E protects against oxidative stress and muscle damage after high-intensity exercise (40). In the sports field, recent studies in endurance specialties have shown better physiological adaptations obtained after intensive (41) rather than light training (42).

To date, only two studies have tried to show the recovery effects of vitamins in the CS field. Chou-Chung et al. observed the effects of short-term high-dose vitamin C plus E supplementation after intensive training and competition by comparing supplementation and placebo groups. Nine athletes in each group were analyzed for different parameters of inflammatory response and muscle damage. The results showed that 4 days with short-term vitamin C and E supplementation attenuate the damage and inflammatory responses that occur during and after successive taekwondo matches (18). Also, in order to observe the combined effects of different vitamins, Filaire et al. described the influence of 6 weeks of fatty acid supplementation with vitamin E and C in judo athletes, and determined that the consumption of an n-3 LCPUFA fatty acid combined with vitamin E plus C increased oxidative capacity after a judo training season (19). It should be noted that there were other researchers that studied vitamins in CS, but their results were inconclusive and directly related to performance rather than recovery (43-45). Also, some scientific articles tried to understand the antioxidant effects of vitamins. However, they were rejected in the current review because they did not meet the criteria related to study design (46,47).

Some evidence points towards the protective effect of different minerals on free-radical formation and oxidative stress, but only one study analyzed this response in CS. Kara et al. examined the effect of zinc supplementation on free-radical formation and the antioxidant system in a wrestling group, and determined that zinc sulfate (5 mg/kg/day) administered to athletes contributes to their health and performance by preventing the production of radicals while activating the antioxidant system (20).

Regarding natural supplementation, inflammation, and oxidative stress, the scientific literature is very scarce. Only green tea could be highlighted as a recovery enhancer in the CS field. Lin et al. investigated the short-term effect of green tea consumption in taekwondo athletes following intensive training, and showed that this infusion significantly enhances oxidative activity and some immune-system proteins (21). Natural supplements could produce an increase in the activity of the oxidative system (forearm SmO_2 and amylase); so, despite the scarce scientific evidence available, they should be further explored.

MUSCLE AND ENERGY RECOVERY

Scientific evidence determines that carbohydrates (CHO) are the main energy source that allows replenishment of muscle glycogen stores. Given that a deficit of this substrate could anticipate early fatigue and consequently decreased performance in CS disciplines, an adequate nutritional plan can assist in the maintenance of performance and delay the onset of fatigue (22,48).

CS athletes are advised to consume an adequate CHO intake before a competitive bout, and supplementation with 8-10 g of CHO/kg of body mass per day is typically suggested in these disciplines. In relation to the recovery process, the intake of CHO solutions could be an effective strategy (49). On the one hand, to maintain blood glucose levels and delay fatigue, and on the other hand to diminish the alterations of the immune system that are typical of high intensity exercise and very hot environments (50). Those results were reported by Brito et al. in 15 male judo athletes after an intake of 3 mL (CHO)/kg for each 20 minutes of practice (22). This same protocol was tested by Lacerda et al. in a group of 16 CS athletes, and the same results were obtained. CHO supplementation during a judo training session (3 mL (CHO)/kg every 20 minutes) generated less disturbance in total leukocytes and could protect the immunological health of athletes (24).

Regarding the combinations of CHO with other macronutrients, it should be noted the only one study tried to examine whether post-exercise CHO supplementation could restore performance in subsequent simulated wrestling matches. Jang et al. analyzed the effect of CHO or CHO plus branched-chain amino acids and arginine on glucose in a group of well-trained wrestlers. At the end of the fights (3 fights analyzed; 3 minutes and 1-minute rests) 3 different supplementations were consumed: 1.2 g/kg of glucose, 1 g/kg of glucose + 0.1 g/kg of arginine + 0.1 g/kg of amino acids or water (placebo trial). The results were inconclusive and determined that CHO supplementation with or without amino acids and arginine during the post-fight period had no effect on recovery in the following simulated fights in wrestlers (23). Due to the lack of studies in CS, the following guidelines could be promoted to enhance post-exercise recovery: a minimum of 8-10 g of CHO/kg and between 1.4 g/kg to 2.0 g/kg of PR per day (51). However, more research is necessary in order to establish the most appropriate doses.

MUSCLE REPAIR

To date, only three studies have evaluated muscle damage and the adaptive response after ergo-nutritional supplementation in the CS field. Two of them evaluated protein (PR) supplementation, and only one analyzed natural supplementation with beetroot gel (25-27). Regarding high performance disciplines, protein (PR) is required to maintain high levels of training and good performance. An optimal dietary PR intake provides a foundational aspect for promoting recovery (49). The role of PR on recovery includes a positive effect on muscle protein synthesis, lean tissue gains, and reductions in the signs and symptoms of

exercise-induced muscle damage (52). No previous scientific evidence has been found to determine unique criteria around PR, CS, and recovery, so according to the recommendations of the International Society of Sports Nutrition in relation to daily PR intake for CS, a range of 1.4 g/kg to 2.0 g/kg per day is considered the most appropriate dose to guarantee adequate recovery after training or competition.

Only two nonspecific studies showed the possible increase of post-effort adaptation after protein supplementation (26,27). Laskowsky and Antosiewicz observed this adaptive effect on twelve judoists after administering 0.5 g/kg body mass/day protein supplementation before and after 4 weeks of highly intensive training (26). They observed the metabolic stress as hyperammonemia after high-intensity exercise. In this study, 100 mg/kg of arginine reduced lymphocytes and ammonia. This change in ammonia metabolism could be related to better recovery and adaptations after high-intensive training (27). The use of beetroot gel could also be remarked as a recovery enhancement in CS. De Oliveira et al. tried to assess the effect of beetroot gel on exercise time until fatigue in response to handgrip isotonic exercises. Although this is an analytic exercise, their results determined that a single dose of beetroot gel supplementation may be considered a good nutritional strategy to accelerate strength recovery in CS athletes (25). More studies are needed in order to establish the most appropriate dose that minimizes muscle damage and enhances adaptation responses in the CS field.

METABOLIC ACIDOSIS

For optimal performance in CS, the anaerobic glycolytic pathway must be optimized due to the need to buffer the intracellular H^+ that is produced during the high-intensity intermittent efforts that are common in these sport disciplines. These intervals are intercalated with phases of lower intensity and partial recoveries between the rounds that normally compose a fight (28). This metabolic response seems to be necessary to inhibit the enzymes of the glycolytic metabolism implicated in muscular fatigue. Therefore, the maintenance of an adequate pH level within the physiological range is essential to sustain muscle contractility. To achieve this effect, sodium bicarbonate (Sb) supplementation ($NaHCO_3$) must be highlighted as the main alkalinizing nutritional supplement to minimize intracellular H^+ , enhance the blood buffering capacity, and consequently delay metabolic acidosis (29). The importance of the buffering systems in fatigue has led to an increasing interest in nutritional strategies capable of increasing both the intracellular and extracellular buffering capacities. Accordingly, this strategy is an effective option for the prevention of the effects of metabolic acidosis as induced during and after physical exercise (53).

Several studies have suggested that a specific dose of 300 mg/kg body mass of Sb increases the acid-base balance during the recovery process between CS rounds, which in turn facilitates a better predisposition for the subsequent high intensity efforts that are normally found in these sports disciplines (28-31,34,35).

Specifically, Siegler et al. highlighted the technical improvements observed after 4 rounds of CS because of the metabolic alkalosis induced by the intake of Sb (29). Besides, Lopes-Silva et al. observed an increase in the time spent fighting in each round among athletes who had ingested Sb (28). Related to this, Durkalec-Michalski et al. described a shortened time-to-peak power during fatigue-induced situations with a dose of 100 mg/kg administered for 10 days (31). All these studies highlighted the role of Sb supplementation as a recovery aid in CS and as a promoter of an optimal state of metabolic alkalosis (28-31,34,35).

Regarding the combination of the use of Sb with other ergo-nutritional supplementation or recovery techniques, it should be noted that only two studies attempted to determine the impact of Sb on acid-based balance in the CS field. On the one hand, Chychi et al. analyzed 16 well-trained CS athletes divided into two groups. The experimental group ingested water that contained Sb (357.8 mg/dm^3), carbonate (163.5 mg/dm^3) and sodium (254.55 mg/dm^3) for three weeks. The results indicated that drinking alkalized water enhances hydration and improves acid-base balance at rest and during the 3rd minute of recovery (33). On the other hand, Šančić et al. analyzed active recovery (10 minutes running at 50 % $VO_{2\text{max}}$ ~ 130 beats per minute) versus Sb (300 mg/kg) for the removal of blood lactate after a judo match simulation and specific judo fitness test. They determined significant differences in blood lactate levels between the active recovery and Sb groups, and concluded that this result could be due to the H^+ removal capacity attributed to Sb (32).

Finally, there are concerns regarding the possible gastrointestinal side effects related to Sb use. Durkalec-Michalski et al. determined with a new loading regimen (100 mg/kg) that gastrointestinal symptoms could be avoided (31). Furthermore, another recent study with higher doses of Sb (300 mg/kg) also did not find any adverse events resulting in gastrointestinal upset (30).

All of the studies included in this systematic review were related to the recovery effects of several ergo-nutritional aids in CS. Nevertheless, some publications have shown improvements in physical performance after the ingestion of different doses of Sb, both in isolation (54,55) and in combination with other nutritional supplements (56-58), although this topic was not covered in the current systematic review.

CONCLUSIONS

Recovery is recognized as one of the most important parts of a training regimen. According to the current evidence, the use of ergo-nutritional supplements to promote recovery in different CS could be divided into 4 different strategies with different metabolic effects for each one of them: reduction of metabolic stress, muscular and energetic recovery, muscle repair, and improvements in metabolic acidosis. Vitamins, minerals, and other natural components reduce the inflammation and oxidative stress that are normally generated during CS. CHO and PR determine the recovery effect related to energy replenishment and muscle remodeling, and finally Sb is the main metabolic delay due to

its alkalinizing properties, which minimize intracellular H^+ . One of the most important limitations of this study is the lack of previous scientific production regarding different recovery strategies in CS. Because of that, new research is necessary to understand the potential effect of the different methods commonly used in these disciplines. Furthermore, the effects of these strategies on female athletes should also be explored as this population has been scarcely studied in the literature.

REFERENCES

- Kons RL, Orssatto LBR, Detanico D. Acute performance response during repeated matches in combat sports: a systematic review. *J Sci Med Sport* 2020;23(5):512-8. DOI: 10.1016/j.jsams.2019.12.004
- López-Laval I, Sitko S, Muniz-Pardos B, Cirer-Sastre R, Calleja-González J. Relationship between bench press strength and punch performance in male professional boxers. *J strength Cond Res* 2020;34(2):308-12. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003362
- López-Laval I, Mielgo-Ayuso J, Terrados N, Calleja-González J. Evidence-based post exercise recovery in combat sports: a narrative review. *J Sports Med Phys Fitness* 2020;61(3):386-400. DOI: 10.23736/S0022-4707.20.11341-0
- Calleja-Gonzalez J, Mielgo-Ayuso J, Sampaio J, Delextrat A, Ostojic SM, Marques-Jimenez D, et al. Brief ideas about evidence-based recovery in team sports. *J Exerc Rehabil* 2018;14(4):545-50. DOI: 10.12965/jer.1836244.122
- Kellmann M, Bertollo M, Bosquet L, Brink M, Coutts AJ, Duffield R, et al. Recovery and performance in sport: consensus statement. *Int J Sports Physiol Perform* 2018;13(2):240-5. DOI: 10.1123/ijsp.2017-0759
- Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: Research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr* 2018;15(1):1-57. DOI: 10.1186/s12970-018-0242-y
- El-Ashker S, Nasr M. Effect of boxing exercises on physiological and biochemical responses of Egyptian elite boxers. *J Phys Educ Sport* 2012;12(1):111-6. DOI: 10.7752/jpes.2012.01018
- Lachlan P, Gregory H, Vicent G, Beckman E. Towards a determination of the physiological characteristics distinguishing successful mixed martial arts athletes: a systematic review of combat sport literature. *Sport Med* 2016;46(10):1525-51. DOI: 10.1007/s40279-016-0493-1
- Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(3):709-31. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31890eb86
- Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American College of Sports Medicine joint position statement. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48(3):543-68. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000852
- Close GL, Hamilton DL, Philp A, Burke LM, Morton JP. New strategies in sport nutrition to increase exercise performance. *Free Radic Biol Med* 2016;98:144-58. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.016
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700
- O'Connor D, Grenn S, Higgins J. Defining the review question and developing criteria for including studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: Cochrane book series. 1st ed; 2008. p. 81-9.
- Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med* 2018;52(7):439-55. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099027
- Ghaljaie F, Naderifar M, Goli H. Snowball sampling: a purposeful method of sampling in qualitative research. *Strides Dev Med Educ* 2017;14(3). DOI: 10.5812/sdme.67670
- Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352(9128):609-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler T, Cumpston M, Li T, Page M. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition (UK): John Wiley & Sons; 2019.
- Chou-Chung C, Sung YC, Davison G, Chen CY, Liao YH. Short-term high-dose vitamin C and E supplementation attenuates muscle damage and inflammatory responses to repeated taekwondo competitions: A randomized placebo-controlled trial. *Int J Med Sci* 2018;15(11):1217-26. DOI: 10.7150/ijms.26340
- Filaire E, Massart A, Rouveix M, Portier H, Rosado F, Durand D. Effects of 6 weeks of n-3 fatty acids and antioxidant mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(8):1829-39. DOI: 10.1007/s00421-010-1807-x
- Kara E, Gunay M, Cicioglu I, Ozal M, Kilic M, Mogulkoc R, et al. Effect of zinc supplementation on antioxidant activity in young wrestlers. *Biol Trace Elem Res* 2010;134(1):55-63. DOI: 10.1007/s12011-009-8457-z
- Lin SP, Li CY, Suzuki K, Chang CK, Chou KM, Fang SH. Green tea consumption after intense taekwondo training enhances salivary defense factors and antibacterial capacity. *PLoS One* 2014;9(1):875-80. DOI: 10.1371/journal.pone.0087580
- Brito C, Mendes EL. Carbohydrate intake and immunosuppression during judo training. *Med dello Sport* 2011;64(4):393-408.
- Jang TR, Wu CL, Chang CM, Hung W, Fang SH, Chang CK. Effects of carbohydrate, branched-chain amino acids, and arginine in recovery period on the subsequent performance in wrestlers. *J Int Soc Sports Nutr* 2011;22:8-21. DOI: 10.1186/1550-2783-8-21
- Lacerda M, Brito CJ, Batista ES, Osorio CH, Oliveira S, Natali AJ. Influence of carbohydrate supplementation in the immune response of judoists during training. *Braz J Sports Med* 2015;15(1):58-61. DOI: 10.1590/S1517-86922009000100013
- De Oliveira GV, Do Nascimento LAD, Volino-Souza M, Do Couto Vellozo O, Alvares TS. A single oral dose of beetroot-based gel does not improve muscle oxygenation parameters, but speeds up handgrip isometric strength recovery in recreational combat sports athletes. *Biol Sport* 2020;37(1):93-9. DOI: 10.5114/biolsport.2020.92518
- Laskowski R, Antosiewicz J. Increased adaptability of young judo sportsmen after protein supplementation. *J Sports Med Phys Fitness* 2003;43(3):342-6.
- Gonçalves LC, Bessa A, Freitas-Dias R, Luzes R, Werneck-de-Castro JPS, Bassini A, et al. A sportomics strategy to analyze the ability of arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2012;9(1):30. DOI: 10.1186/1550-2783-9-30
- Lopes-Silva JP, Da Silva Santos JF, Artioli GG, Loturco I, Abbiss C, Franchini E. Sodium bicarbonate ingestion increases glycolytic contribution and improves performance during simulated taekwondo combat. *Eur J Sport Sci* 2018;18(3):431-40. DOI: 10.1080/17461391.2018.1424942
- Siegler JC, Hirscher K. Sodium bicarbonate ingestion and boxing performance. *J strength Cond Res* 2010;24(1):103-8. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181a392b2
- Ragone L, Vieira JG, Laterz MC, Leitão L, Da Silva JM, Vianna JM et al. Acute effect of sodium bicarbonate supplementation on symptoms of gastrointestinal discomfort, acid-base balance, and performance of jiu-jitsu athletes. *J Hum Kinet* 2020;31(75):85-93. DOI: 10.2478/hukin-2020-0039
- Durkalec-Michalski K, Zawieja EE, Zawieja BE, Michałowska P, Podgórski T. The gender dependent influence of sodium bicarbonate supplementation on anaerobic power and specific performance in female and male wrestlers. *Sci Rep* 2020;10(1):1878. DOI: 10.1038/s41598-020-57590-x
- Šančić J, Scruton A, Prosoli R, Štefan L, Sporiš G, Madić D, et al. Active recovery vs sodium bicarbonate: Impact on lactic acid removal following a specific judo effort. *Arch Budo* 2017;13:315-22
- Chycki J, Kurylas A, Maszczyk A, Golas A, Zajac A. Alkaline water improves exercise-induced metabolic acidosis and enhances anaerobic exercise performance in combat sport athletes. *PLoS One* 2018;13(11):e0205708. DOI: 10.1371/journal.pone.0205708
- Artoli G, Gualano B, Benatti F, Coelho D, Gailley A, Lancha A. Does sodium-bicarbonate ingestion improve simulated judo performance? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007;17(2):206-17. DOI: 10.1123/ijnsnem.17.2.206
- Gough LA, Rimmer S, Sparks SA, McNaughton LR, Higgins MF. Post-exercise supplementation of sodium bicarbonate improves acid base balance recovery and subsequent high-intensity boxing specific performance. *Front Nutr* 2019;1(6):155. DOI: 10.3389/tnut.2019.00155
- Rawson ES, Miles MP, Larson-Meyer DE. Dietary supplements for health, adaptation and recovery in athletes. *Exerc Metab* 2018;28(2):188-99. DOI: 10.1123/ijnsnem.2017-0340
- Gomes-Santos JAF, Lambertucci RH, Vardaris CV, Passos MEP, Silva-Junior EP, Hatanaka E, et al. Early signs of inflammation with mild oxidative stress in mixed martial arts athletes after simulated combat. *J strength Cond Res* 2019;7. DOI: 10.1519/JSC.00000000000003383

38. Knechtle B, Jastrzębski Z, Nikolaidis PT. Vitamin D deficiency in Sports. *Praxis* 2021;110(2):94-104. DOI: 10.1024/1661-8157/a003550
39. Bryer SC, Goldfarb AH. Effect of high dose vitamin C supplementation on muscle soreness, damage, function, and oxidative stress to eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006;16(3):270-80. DOI: 10.1123/ijsnem.16.3.270
40. Beyer RE. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenerg Biomembr* 1994;26(4):349-58. DOI: 10.1007/BF00762775
41. Itoh H, Ohkuwa T, Yamazaki Y, Shimoda T, Wakayama A, Tamura S, et al. Vitamin E supplementation attenuates leakage of enzymes following 6 successive days of running training. *Int J Sports Med* 2000;21(5):369-74. DOI: 10.1055/s-2000-3777
42. Kiss A, Temesi Á, Tompa O, Lakner Z, Soós S. Structure and trends of international sport nutrition research between 2000 and 2018: bibliometric mapping of sport nutrition science. *J Int Soc Sports Nutr* 2021;18(1):12. DOI: 10.1186/s12970-021-00409-5
43. Maghsoudi Z, Shiranian A, Askai G, Ghaisvand R. Effect of various kinds of beverages on stress oxidative, F 2 isoprostane, serum lipid and blood glucose of elite taekwondo players. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2016;21(5):470-4. DOI: 10.4103/1735-9066.193392
44. Jung HC, Seo MW, Lee S, Jung SW, Song JK. Correcting vitamin D insufficiency improves some but not all aspects of physical performance during winter training in taekwondo athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018;28(6):635-43. DOI: 10.1123/ijsnem.2017-0412
45. Marley A, Grant MC, Babraj J. Weekly vitamin D₃ supplementation improves aerobic performance in combat sport athletes. *Eur J Sport Sci* 2020;31(3):379-87. DOI: 10.1080/17461391.2020.1744736
46. Patlar S, Boyali E, Baltaci AK, Mogulkoc R, Gunay M. Elements in sera of elite taekwondo athletes: effects of vitamin E supplementation. *Biol Trace Elem Res* 2011;139(2):119-25. DOI: 10.1007/s12011-010-8648-7
47. Patlar S, Boyali E, Baltaci AK, Mogulkoc R. The effect of vitamin A supplementation on various elements in elite taekwondo players. *Biol Trace Elem Res* 2011;139(3):296-300. DOI: 10.1007/s12011-010-8668-3
48. Khong TK, Selvanayagam VS, Sidhu SK, Yusof A. Role of carbohydrate in central fatigue: a systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 2017;27(4):376-84. DOI: 10.1111/sms.12754
49. Campbell BI, La Bounty PM, Wilborn CD. Dietary supplements used in combat sports. *Strength Cond J* 2011;33(6):50-9. DOI: 10.1519/SSC.0b013e31823a4e90
50. Castellani JW. Symposium: immune function in environmental extremes an introduction. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):2002-3. DOI: 10.1097/00005768-200212000-00021
51. Kerkick CM, Arent S, Schoenfeld BJ, Stout JR, Campbell B, Wilborn CD, et al. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. *J Int Soc Sports Nutr* 2017;29:14-33. DOI: 10.1186/s12970-017-0189-4
52. Kim J, Lee J. A review of nutritional intervention on delayed onset muscle soreness. *J Exerc Rehabil* 2014;10(6):349-56. DOI: 10.12965/jer.140179
53. Vitale K, Getzin A. Nutrition and supplement update for the endurance athlete: review and recommendations. *Nutrients* 2019;11(6):1289. DOI: 10.3390/nu11061289
54. Artioli GG, Gualano B, Coelho DF, Benatti FB, Gailley AW, Lancha AHJ. Does sodium-bicarbonate ingestion improve simulated judo performance? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007;17(2):206-17. DOI: 10.1123/ijsnem.17.2.206
55. Velasques G, Cajbon O, Álvarez M, Wadhi T, del Valle L. Effects of chronic bicarbonate supplementation on kicking performance in highly trained taekwondo athletes. *Med Sci Sport Exerc* 2020;7(52):661-7. DOI: 10.1249/01.mssm.0000682344.89863.cc
56. Sarshin A, Fallahi V, Forbes S, Rahimi A, Koozehchiab MS, Candow DG, et al. Short-term co-ingestion of creatine and sodium bicarbonate improves anaerobic performance in trained taekwondo athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2021;18(1):10. DOI: 10.1186/s12970-021-00407-7
57. Felipe LC, Lopes-Silva JP, Bertuzzi R, McGinley C, Lima-Silva AE. Separate and combined effects of caffeine and sodium-bicarbonate intake on judo performance. *Int J Sports Physiol Perform* 2016;11(2):221-6. DOI: 10.1123/ijspp.2015-0020
58. Tobias G, Benatti FB, de Salles VP, Roschel H, Gualano B, Sale C, et al. Additive effects of beta-alanine and sodium bicarbonate on upper-body intermittent performance. *Amino Acids* 2013;45(2):309-17. DOI: 10.1007/s00726-013-1495-z



Revisión

Alimentación funcional para corregir desórdenes gastrointestinales asociados a trastornos del espectro autista: una revisión sistemática

Functional feeding to correct gastrointestinal disorders associated with autism spectrum disorders: a systematic review

Julián Herrera-Mejía¹, Arnulfo Ramos-Jiménez¹, Florinda Jiménez-Vega¹, Rocío Campos-Vega², Aaron F. González-Córdova³, Abraham Wall-Medrano¹

¹Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Ciudad Juárez, Chihuahua. México. ²Programa de Posgrado en Alimentos del Centro de la República (PROPAC). Facultad de Química. Universidad Autónoma de Querétaro. Santiago de Querétaro, Querétaro. México. ³Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A. C. (CIAD). Hermosillo, Sonora. México

Resumen

Antecedentes: los trastornos gastrointestinales (TGI) son comorbilidades comunes en los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA); los tratamientos con dietas libres de gluten y caseína (LGLC) o suplementos de prebióticos/probióticos podrían reducir la severidad de los TGI.

Objetivo: integrar y discutir la evidencia sobre la efectividad de las terapias con dietas LGLC y suplementos de prebióticos/probióticos sobre los TGI en pacientes con TEA.

Metodología: se utilizaron las guías para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). Se analizaron las características de los participantes, las intervenciones dietéticas, la administración de suplementos de prebióticos/probióticos, los efectos de las intervenciones sobre los TGI, el riesgo de sesgo de los estudios y la seguridad de los tratamientos.

Resultados: se analizaron quince investigaciones; la prevalencia de los TGI entre los pacientes con TEA fue alta (58 %; rango, 27-83 %). En más del 20 % de los pacientes intervenidos con dietas LGLC o suplementos disminuyó la severidad de los TGI (principalmente estreñimiento, diarrea y dolor abdominal). Se reportaron aumentos en los conteos de bacterias benéficas y una disminución de la proporción de bacterias patógenas tras el uso de los suplementos. Sin embargo, todas estas investigaciones presentaron sesgos metodológicos importantes.

Conclusiones: aunque se han encontrado reducciones en la frecuencia y severidad de algunos TGI, la efectividad de estos tratamientos aún no se ha comprobado. Dadas las diferencias metodológicas de las investigaciones, se justifica el diseño de estudios rigurosos para evaluar los efectos terapéuticos de estos tratamientos sobre la salud gastrointestinal en pacientes con TEA.

Palabras clave:

Autismo. Trastornos gastrointestinales. Microbiota intestinal. Prebióticos. Probióticos. Libre de gluten. Libre de caseína.

Recibido: 08/10/2021 • Aceptado: 16/03/2022

Agradecimientos: los autores agradecen a Isaac Chávez Guevara su colaboración en la identificación de los artículos durante la búsqueda bibliográfica.

Fuentes de financiamiento: agradecemos los apoyos de financiamiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Conflictos de intereses: los autores de esta revisión declaramos que no tenemos conflictos de intereses.

Herrera-Mejía J, Ramos-Jiménez A, Jiménez-Vega F, Campos-Vega R, González-Córdova AF, Wall-Medrano A. Alimentación funcional para corregir desórdenes gastrointestinales asociados a trastornos del espectro autista: una revisión sistemática. Nutr Hosp 2022;39(3):663-677

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03898>

Correspondencia:

Julián Herrera-Mejía. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Anillo Envoltante del PRONAF y Estocolmo s/n. Ciudad Juárez 32310, Chihuahua. México
e-mail: al194425@alumnos.uacj.mx

Abstract

Background: gastrointestinal disorders (GIDs) are common comorbidities in patients with autism spectrum disorders (ASD); treatments with gluten- and casein-free (LGLC) diets or prebiotic/probiotic supplements may reduce the severity of GIDs.

Objective: to integrate and discuss the evidence on the effectiveness of LGLC diet therapies and prebiotic/probiotic supplements on GIDs in patients with ASD.

Methodology: the guidelines for the publication of systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) were used. Participant characteristics, dietary interventions, prebiotic/prebiotic supplementation, effects of interventions on GIDs, risk of bias, and safety of treatments were analyzed.

Results: fifteen investigations were analyzed; the prevalence of GIDs among patients with ASD was high (58 %; range, 27-83 %). In more than 20 % of the patients managed with LGLC diets or supplements GID severity decreased (mainly constipation, diarrhea, and abdominal pain). Increases in the counts of beneficial bacteria and a decrease in the proportion of pathogenic bacteria were reported after supplement use. However, all these investigations had significant methodological biases.

Conclusions: although reductions in the frequency and severity of some GIDs have been found, the effectiveness of these treatments has not been proven yet. Given the methodological differences in the investigations, the design of rigorous studies to evaluate the therapeutic effects of these treatments on gastrointestinal health in patients with ASD is warranted.

Keywords:

Autism. Gastrointestinal disorders. Intestinal microbiota. Prebiotics. Probiotics. Gluten-free. Casein-free.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un conjunto de desórdenes biológicos complejos del neurodesarrollo caracterizados por comportamientos repetitivos, dificultades en la interacción social y alteraciones marcadas en la comunicación verbal y emocional (1). Los niños con esta condición tienen visitas médicas recurrentes, utilizan más medicamentos y presentan mayores problemas de salud que los niños neurotípicos (NT) (2), lo cual impacta negativamente en su calidad de vida (3,4). Según Holingue y cols., (5), entre el 30 % y 70 % de estos pacientes presentan uno o más trastornos gastrointestinales (TGI) que varían desde síntomas leves hasta severos como estreñimiento, dolor abdominal, diarrea y síndrome de intestino irritable (6). En los niños y adolescentes con TEA, los TGI se correlacionan positivamente con la severidad de las manifestaciones neurológicas (7), por lo cual es necesario conducir intervenciones enfocadas en la salud gastrointestinal (GI) de estos pacientes.

Algunos estudios han evidenciado que la microbiota intestinal de los sujetos con TEA es escasa y menos diversa pero con una mayor densidad de bacterias patógenas que la de los niños NT (8,9). Las alteraciones en la microbiota promueven respuestas inflamatorias localizadas que aumentan la permeabilidad intestinal y la entrada de metabolitos bacterianos o nutrientes parcialmente digeridos al torrente sanguíneo, acentuando los trastornos digestivos y neurológicos (10). El equilibrio en la microbiota colónica se ha propuesto como blanco terapéutico para la reducción de los TGI en los pacientes con TEA (11); incluso, durante la última década se ha sugerido el uso de tratamientos basados en alimentos funcionales como terapia para la reducción de los síntomas autísticos (12).

Por otra parte, se denomina alimento funcional a todo aquel alimento, producto alimenticio o ingrediente capaz de proveer beneficios a la salud humana superiores a los ofrecidos por los alimentos tradicionales y con efectos comprobados en la reducción del riesgo de desarrollo de enfermedades (13). Actualmente, los modelos dietéticos más empleados en la terapéutica de pacientes con TEA (con y sin TGI) incluyen las dietas libres de gluten y/o caseína (LGLC), útiles en la terapia funcional enfocada hacia la reducción de comorbilidades neurológicas, respuestas

alérgicas y afecciones intestinales; este modelo dietético es el más empleado en la práctica clínica y su uso se ha extendido a diferentes países del mundo (14,15). La efectividad de las dietas LGLC se ha evaluado determinando sus efectos sobre la respuesta clínico-cognitiva, pero sus beneficios sobre los TGI son controvertidos y sus efectos en la microbiota se han explorado mínimamente (16). Además de las dietas LGLC, algunos investigadores recomiendan el uso de prebióticos/probióticos para regular la composición de la microbiota colónica, mejorar la función de barrera intestinal (que regula los mecanismos de selectividad y permeabilidad) y disminuir los síntomas asociados a los TGI (17,18); sin embargo, hasta la fecha no existen protocolos terapéuticos definidos en cuanto a cepas bacterianas, dosis y tiempos de tratamiento.

Por todo lo anterior, el objetivo de esta revisión es integrar, analizar y discutir la efectividad de las terapias de alimentación funcional basadas en intervenciones con dietas LGLC y suplementos de prebióticos/probióticos para aliviar los TGI en pacientes con TEA de entre 2 y 18 años.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática según las guías para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). La búsqueda fue realizada por dos autores de manera independiente durante enero y julio de 2021 en las bases de datos PubMed, Scopus y EBSCOhost, con las siguientes cadenas de búsqueda: 1) (diet OR gluten OR casein) AND (gastrointestinal disorders) OR (gut OR microbiota) AND (autism OR autism spectrum disorders); 2) (probiotics OR prebiotics) AND (gastrointestinal disorders) OR (gut OR microbiota) AND (autism OR autism spectrum disorders).

Los criterios de inclusión de los artículos fueron: 1) ensayos clínicos (de etiqueta abierta, cuasiexperimentales, controlados y/o aleatorizados) con intervenciones mediante dietas LGLC o suplementos de prebióticos/probióticos; 2) efectuados en niños o adolescentes de entre 2 y 18 años con diagnóstico de TEA; 3) resultados de los efectos sobre los indicadores de salud gastrointestinal (síntomas digestivos, índices de severidad gastrointestinal, indicadores bioquímicos y/o microbiota intestinal); 4) publicados

entre el 01-01-1990 y el 01-07-2021, y 5) escritos en idioma inglés o español. Algunos estudios incluidos en revisiones previas también se identificaron en el análisis bibliométrico. Se excluyeron los estudios de casos y aquellos que no reportaron información sobre los TGI. La información extraída de los manuscritos fue: características de los sujetos del estudio, tratamientos recibidos (tipo, dosis, frecuencia y duración), indicadores de salud gastrointestinal (antes mencionados) y seguridad de las intervenciones.

El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó según los criterios del capítulo 8 del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, Versión 5.1.0 (19). En breve: se analizaron siete ítems de evaluación de la calidad y rigurosidad metodológica de los estudios, que incluyeron: A) generación de la secuencia aleatoria, B) ciego de asignación, C) ciego de participantes y personal, D) ciego de evaluación de resultados, E) datos de resultados incompletos, F) informes selectivos y G) otros sesgos. Se clasificaron como: “riesgo bajo”, “riesgo incierto” o “riesgo alto”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ANÁLISIS DOCUMENTAL

La búsqueda inicial generó 436 documentos, de los cuales se eliminaron 160 artículos duplicados y 214 documentos no relevantes (133 artículos no relacionados, 56 revisiones, 16 estudios con animales, 5 estudios en modelo celular, 2 artículos de opinión, 1 libro y 1 capítulo de libro). De 62 artículos restantes, se descartaron 38 según el contenido de los resúmenes (19 revisiones, 10 estudios transversales, 3 estudios con animales, 3 artículos sin información sobre TGI, 2 estudios de caso y un estudio en modelo celular). Se revisaron en extenso 24 estudios de intervención para la verificación de los criterios de inclusión; de estos, 3 se descartaron debido al uso de terapias alternativas no nutricionales, 3 debido a la falta de seguimiento a los indicadores de salud gastrointestinal, un estudio descriptivo, uno que incluyó población adulta y un protocolo de investigación. Finalmente, 15 artículos se incluyeron para el análisis (Fig. 1).

HALLAZGOS

La evidencia encontrada acerca de la efectividad de los tratamientos alimenticios sobre los indicadores de salud GI de los pacientes con TEA se empezó a publicar a partir del año 2010. En los estudios incluidos participaron 707 sujetos con TEA y 89 pacientes NT (2-18 años); 568 formaron parte de los grupos experimentales (Tabla I). En diez ensayos, el diagnóstico de TEA fue confirmado por medio de instrumentos validados, como el DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), la ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) y/o la ADOS (*Autism Diagnostic Observation*) (20-29).

El estudio con menor número de participantes incluyó 8 pacientes (22) y el de mayor número, 130 (24). Los pacientes se seleccionaron de instituciones de educación especial, centros de atención terciaria y departamentos de psiquiatría, pediatría o gastroenterología. De acuerdo con el lugar de procedencia de los estudios, cinco se realizaron en Estados Unidos de América (22,23,28,30,31), dos en Inglaterra (32,33), dos en Italia (24,29), uno en Indonesia (26), uno en Egipto (34), uno en Eslovaquia (21), uno en Irán (25), uno en China (20) y uno en México (27) (Tabla I).

La duración de los tratamientos osciló entre 1 y 24 semanas. En siete estudios se utilizaron suplementos con probióticos (20,21,23,29,31,33,34); en otro se utilizaron galacto-oligosacáridos comerciales (B-GOS) como prebióticos (32) y en uno se diseñó un alimento en polvo, fuente de prebióticos naturales derivados de calostro bovino descaseinado, que se ofreció en ausencia o presencia de probióticos (suplementación mixta) (22). Los probióticos más empleados fueron los lactobacilos (21-23,29,33,34), seguidos de las bifidobacterias (21,23,29,34) y, en menor medida, los estreptococos (21,29). En otros cuatro estudios se usaron dietas LGLC (19,23,25,26) y en dos, la dieta LGLC se suplementó con gluten y caseína mediante la incorporación de alimentos fuente (26,28) (Tabla I).

Nueve trabajos fueron estudios clínicos aleatorizados; 8 controlados con placebo (23-26,28-30,32,33) y uno de diseño cruzado con dos intervenciones (22). Los métodos de aleatorización incluyeron: asignación 1:1 (23,29), sistema de números aleatorios (32,33) y por bloques (26,28,30).

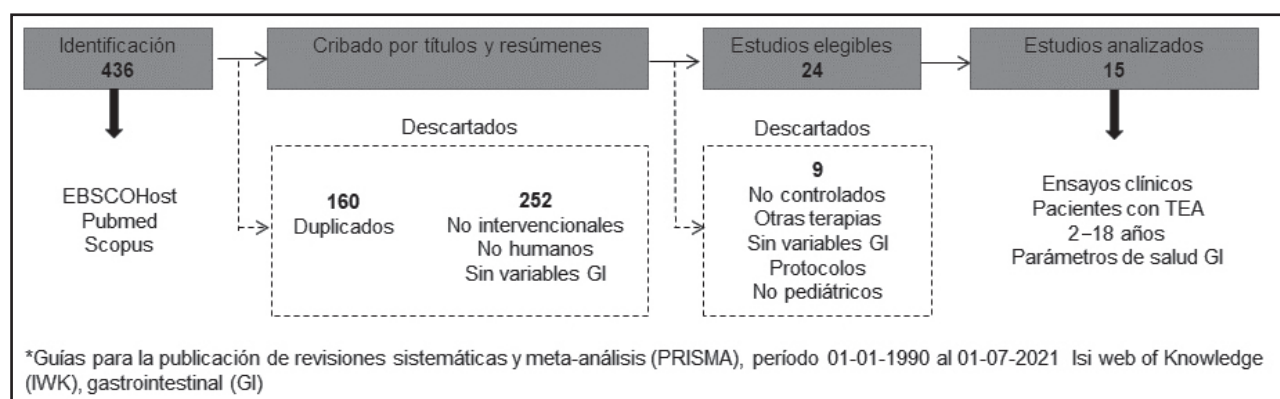


Figura 1.

Diagrama de flujo del proceso de búsqueda, cribado y selección de los ensayos clínicos revisados sistemáticamente (período 1990-2021).

Tabla I. Características generales de los estudios, participantes y tratamientos, y principales resultados sobre los efectos de las intervenciones con probióticos, prebióticos y dietas LGLC sobre los TGI en niños y adolescentes con TEA

Autor y año	Diseño del estudio	Características de los participantes	Ciudad y/o país	Tamaño de la muestra	Características de los tratamientos	Efectos de los tratamientos sobre los parámetros de salud gastrointestinal
Probióticos						
Niu y cols., 2019 (20)	Estudio cuasiexperimental, controlado	Niños de 3-8 años con TEA.	Beijing, Shandong, Henan y Zhejiang (China)	65	4 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos</i> : 6 cepas de bacterias liofilizadas (<i>bacterias no especificadas</i>) 1000 millones de UFC/cepa/g para un total de 36 mil millones de UFC/día <i>Control</i> : sin probióticos	- Disminución del índice de severidad GI en 19 de 22 pacientes con TEA (86,4 %) - Disminución del índice de severidad general de los TGI (2,26 a 0,84; $p < 0,05$)
Arnold y cols., 2019 (23)	Ensayo clínico piloto de viabilidad, controlado con placebo, aleatorizado y de diseño cruzado	Niños de 3-12 años con TEA y con historia reciente de TGI (dolor abdominal, constipación, diarrea o vómito) y síntomas de ansiedad	Ohio (Estados Unidos)	10	8 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos</i> : 8 cepas de bacterias: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> y <i>S. thermophilus</i> 900-1800 millones de bacterias/día <i>Control</i> : producto comercial en polvo	- Sin efecto en el promedio de las puntuaciones de los índices de severidad de los TGI entre los grupos ($p = NS$) - Tamaño del efecto mediano en la disminución de los índices de severidad a favor del tratamiento con probióticos al término del estudio (semana 8) (d-Cohen = 0,78) y hasta la semana 11 (d-Cohen = 0,67) - Sin efectos en la diversidad, composición o complejidad de la microbiota ($p = NS$)
Shaaban y cols., 2017 (34)	Estudio cuasiexperimental, con un solo grupo de intervención	Niños de 5-9 años con TEA	El Cairo (Egipto)	30	12 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos</i> : 3 cepas de bacterias en polvo de zanahoria: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> y <i>B. longum</i> ; 1000 millones de UFC /día	- Disminución del índice de severidad general de los TGI en niños con TEA ($7,23 \pm 1,61$ vs. $3,57 \pm 0,97$; $p = 0,0001$) - Disminución de la severidad del estreñimiento ($1,27 \pm 0,45$ vs. $0,73 \pm 0,83$; $p = 0,01$), la flatulencia ($1,17 \pm 0,53$ vs. $0,87 \pm 0,51$; $p = 0,037$) y el dolor abdominal ($1,17 \pm 0,65$ vs. $0,73 \pm 0,64$; $p = 0,002$) - Disminución en la prevalencia del estreñimiento ($n = 6/14$; 42,5 %), diarrea ($n = 3/8$; 37,5 %), heces fétidas ($n = 3/12$; 25 %), flatulencia = ($n = 4/7$; 57 %), dolor abdominal ($n = 3/5$; 60 %) y heces de consistencia irregular ($n = 1/6$; 16,6 %) - Aumento en la abundancia de bacterias beneficiosas en muestras fecales: bifidobacterias ($0,73 \times 10^7 \pm 0,40$ vs. $1,62 \times 10^7 \pm 1,06$; $p = 0,0001$) y lactobacilos ($1,98 \times 10^7 \pm 1,24$ vs. $1,98 \times 10^7 \pm 1,24$; $p = 0,0001$)

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.). Características generales de los estudios, participantes y tratamientos, y principales resultados sobre los efectos de las intervenciones con probióticos, prebióticos y dietas LGLC sobre los TGI en niños y adolescentes con TEA

Autor y año	Diseño del estudio	Características de los participantes	Ciudad y/o país	Tamaño de la muestra	Características de los tratamientos	Efectos de los tratamientos sobre los parámetros de salud gastrointestinal
Tomova y cols., 2015 (21)	Estudio cuasiexperimental, controlado	Niños de 2-9 años con TEA Hermanos de 5-17 años sin TEA Niños de 2-11 años NT)	Bratislava (Eslovaquia)	29	16 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos</i> : 3 cepas de lactobacilos (60 %), 2 cepas de bifidobacterias (25 %) y una cepa de estreptococos (15 %). 3 cápsulas/día (<i>especies de bacterias no especificadas</i>) <i>Control</i> : sin tratamiento	- Disminución de las concentraciones fecales de factor de necrosis tumoral tipo α (TNF-α) (p de dos colas $< 0,05$) - Correlación entre las concentraciones fecales de TNF-α y el índice de severidad GI ($R = 0,78$, $p < 0,05$) - Disminución de la abundancia relativa de <i>Firmicutes</i> ($\sim 3E + 07$ vs. $\sim 2E + 07$; $p < 0,05$) y aumento en la relación <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> con valores cercanos a los de los niños NT - Aumento de los valores absolutos de lactobacilos ($\sim 2E + 07$ vs. $\sim 4E + 07$; $p < 0,05$) - Disminución de la abundancia de desulfotribrios ($\sim 1E + 08$ vs. $\sim 4E + 07$; $p < 0,05$)
West y cols., 2013 (31)	Estudio cuasiexperimental, con un solo grupo de intervención	Niños de 3-16 años con TEA	Estados Unidos	33	24 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos</i> : 5 cepas de bacterias: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> 3 cápsulas diarias: 30.000 millones de bacterias	- Disminución de prevalencias de la diarrea en un 50 %, aproximadamente, después de la intervención - La prevalencia de la constipación severa pasó del 52 % al 20 % después del tratamiento con probióticos (~ 32 %) - Los niños con índices de severidad más altos de diarrea y estreñimiento tuvieron mejor respuesta al tratamiento
Parracho y cols., 2010 (33)	Estudio clínico, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de diseño cruzado	Niños de 4-16 años con TEA.	Cambridge (Inglaterra)	17	3 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos</i> : 1 cepa de <i>L. plantarum</i> WCFS1 1 cápsula/día con 450 mil millones de bacterias <i>Control</i> : maltodextrina comercial GLUCIDEX® IT12, Roquette, France 1 cápsula/día	- Mejoría significativa de la consistencia de las heces ($p < 0,01$). - Mayor porcentaje de muestras fecales de consistencia adecuada (73,3 % vs. 64,8 %, $p < 0,05$) y menor porcentaje de muestras fecales de consistencia dura (8,1 % vs. 15,9 %, $p < 0,05$) - Sin efecto en el número o frecuencia de evacuaciones intestinales - Aumento en el conteo de bacterias del género atopobio, como lactobacilos y enterococos (<i>Lab150</i>) ($p < 0,05$) - Disminución en el conteo de bacterias de los géneros <i>Ruminococo</i>, <i>Eubacterium</i> y <i>Clostridium</i> (<i>Erec482</i>) ($p < 0,05$)

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.). Características generales de los estudios, participantes y tratamientos, y principales resultados sobre los efectos de las intervenciones con probióticos, prebióticos y dietas LGLC sobre los TGI en niños y adolescentes con TEA

Autor y año	Diseño del estudio	Características de los participantes	Ciudad y/o país	Tamaño de la muestra	Características de los tratamientos	Efectos de los tratamientos sobre los parámetros de salud gastrointestinal
Santocchi y cols., 2020 (29)	Estudio clínico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego	Niños de 2-6 años con TEA con y sin TGI.	Región de Toscana y Pisa (Italia)	63	24 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos (marca comercial Vivomixx®)</i>: 8 cepas de bacterias: <i>Streptococcus thermophilus</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Bifidobacterium infantis</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus plantarum</i>, <i>Lactobacillus para-casei</i>, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>) 9 billones de la mezcla/día durante 4 semanas 4,5 billones de la mezcla/día durante las siguientes 20 semanas Placebo: 4,4 g de maltosa y dióxido de silicio (mismo paquete y características organolépticas)	- Disminución significativa ($p = 0,0416$) de la puntuación media general del índice de severidad gastrointestinal (GSI) en el grupo de probióticos (antes: $5 \pm 1,22$; después: $1,67 \pm 1,66$) - Disminución significativa ($p < 0,001$) de la puntuación media general del índice de severidad gastrointestinal (GSI) en categoría "olor de la deposición", en el grupo de probióticos (antes: $7,22 \pm 1,99$; después: $2,89 \pm 2,31$) - Disminución significativa ($p < 0,0187$) de la puntuación media general del índice de severidad gastrointestinal (GSI) en categoría "flatulencia", en el grupo de probióticos (antes: $1,88 \pm 0,33$; después: $0,56 \pm 0,88$) - Sin efectos en las concentraciones fecales de calprotectina
Prebióticos						
Sanctuary y cols., 2019 (22)	Estudio clínico, aleatorizado, doble ciego y de diseño cruzado	Niños de 2-18 años e historia frecuente de TGI (estreñimiento crónico, diarrea y/o SII)	Davis, California (Estados Unidos)	8	5 semanas de intervención con: <i>Prebiótico</i>: producto en polvo de calostro bovino descaseinado 0,15 g/lb de peso corporal/día En ausencia o presencia de: <i>Probiótico</i>: 1 cepa de <i>B. longum</i> subespecie <i>infantis</i> (UCD272) 20 mil millones de UFC/día	- El 100 % (8/8) de los que recibieron prebióticos y el 87,5 % (7/8) de los que recibieron el tratamiento combinado mejoraron los síntomas GI - Según reporte de cuidadores, el tratamiento más efectivo en la disminución de TGI fue el de calostro sin probióticos - Ambos tratamientos mejoraron significativamente ($p < 0,05$) la consistencia de las heces, principalmente el tratamiento combinado - Ambos tratamientos disminuyeron el dolor asociado a la deposición ($p = 0,044$ prebióticos y $p = 0,020$ en el tratamiento combinado) - Disminución del índice de severidad de diarrea ($p = 0,021$) - La mayoría de cuidadores (7/8; 85 %) reportaron que los síntomas reaparecieron después de suspender los tratamientos.

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.). Características generales de los estudios, participantes y tratamientos, y principales resultados sobre los efectos de las intervenciones con probióticos, prebióticos y dietas LGLC sobre los TGI en niños y adolescentes con TEA

Autor y año	Diseño del estudio	Características de los participantes	Ciudad y/o país	Tamaño de la muestra	Características de los tratamientos	Efectos de los tratamientos sobre los parámetros de salud gastrointestinal
Prebióticos						
Sanctuary y cols., 2019 (22)	Estudio clínico, aleatorizado, doble ciego y de diseño cruzado	Niños de 2-18 años e historia frecuente de TGI (estreñimiento crónico, diarrea y/o SII)	Davis, California (Estados Unidos)	8	5 semanas de intervención con: <i>Prebiótico</i> : producto en polvo de calostro bovino descaseinado 0,15 g/lb de peso corporal/día En ausencia o presencia de: <i>Probiótico</i> : 1 cepa de <i>B. longum</i> subespecie <i>infantis</i> (UCD272) 20 mil millones de UFC/día	- Sin efectos en la composición de la microbiota intestinal ni en los enterotipos - Sin efectos en la concentración de la mayoría de metabolitos fecales (solo los niveles de etanol y metanol disminuyeron significativamente después de los tratamientos [$p < 0,05$])
Grimaldi y cols., 2018 (32)	Estudio clínico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego	Niños de 4-11 años con TEA	Londres (Reino Unido)	26	6 semanas de tratamiento con: <i>Probióticos</i> : galacto-oligosacáridos comerciales en polvo Bimuno®; 80 % prebióticos en forma de GOS (B-GOS®) 1,8 g/día <i>Control</i> : maltodextrina comercial GLUCIDEX® 1,8 g/día	- Sin efectos en los índices de severidad de los TGI - Sin efectos en la abundancia bacteriana ni la composición de la microbiota intestinal
Dietas de restricción						
Alessandria y cols., 2019 (24)	Estudio cuasiexperimental, con un solo grupo de intervención	Niños de 3-17 años, con historia frecuente de TGI o pruebas de laboratorio indicativas de TGI	Turín (Italia)	130	24 semanas de tratamiento con: <i>Dieta</i> : LGLC	- Disminución de las prevalencias de los TGI Independiente del grado de adherencia al tratamiento (total o parcial). En pacientes adheridos se reportaron disminuciones en las prevalencias de estreñimiento (57 vs. 28 %, $p < 0,001$), diarrea (44 % vs. 15 %, $p < 0,001$), dolor abdominal (85 % vs. 68 %, $p < 0,001$), malabsorción macroscópica (77 % vs. 40 %, $p < 0,001$), proctalgia (25 % vs. 12 %, $p = 0,002$) y flatulencia (41 % vs. 25 %, $p < 0,001$). En pacientes parcialmente adheridos, en las prevalencias de estreñimiento (69 % vs. 43 %, $p = 0,021$), diarrea (55 % vs. 24 %, $p = 0,001$) y dolor abdominal (84 % vs. 65 %, $p = 0,021$) - Los efectos en los TGI fueron independientes de la de los genotipos celiacos

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.). Características generales de los estudios, participantes y tratamientos, y principales resultados sobre los efectos de las intervenciones con probióticos, prebióticos y dietas LGLC sobre los TGI en niños y adolescentes con TEA

Autor y año	Diseño del estudio	Características de los participantes	Ciudad y/o país	Tamaño de la muestra	Características de los tratamientos	Efectos de los tratamientos sobre los parámetros de salud gastrointestinal
Hernández y cols., 2017 (27)	Estudio cuasiexperimental, con un solo grupo de intervención	Niños de 3-12 años con TEA	Nuevo León (México)	26	10 semanas de tratamiento con: <i>Dieta</i> : LGLC Distribución nutricional de macronutrientes: Niños de 3-7 años: 53 % de carbohidratos, 14 % de proteínas y 33 % de lípidos Niños de 8-12 años: 50 % de carbohidratos, 20 % de proteínas y 30 % de lípidos	- Disminuciones en las prevalencias de flatulencia (61,5 % vs. 38,5 %, $p < 0,05$) y estreñimiento (50 % vs. 15,4 %, $p < 0,05$) - Aumento de la proporción de pacientes sin riesgo de permeabilidad intestinal (<i>categoría 1</i>: 4 % vs. 30,8 %) y disminución de la proporción de pacientes con riesgo moderado de permeabilidad intestinal (<i>categoría 3</i>: 57 % vs. 23,1 %)
Ghalichi y cols., 2016 (25)	Estudio clínico, controlado y aleatorizado	Niños de 4-16 años con TEA	Tabriz (Irán)	76	6 semanas de tratamiento con: <i>Dieta</i> : LG Alimentos entregados a cuidadores según rangos de edad: Niños de 4-8 años: 1 paquete de pasta y 4 barras de pan Niños de 9-12 años: 2 paquetes de galletas, 1 paquete de pasta y 7 barras de pan Niños de 13-16 años: 2 paquetes de galletas, 1 paquete de pasta y 9 barras de pan <i>Control</i> : dieta regular	- Disminución del índice de severidad gastrointestinal (-57,56 %; $p < 0,001$). - Disminuciones en las prevalencias de dolor abdominal (28,9 % vs. 18,4 %, $p < 0,04$), distensión (55,3 % vs. 34,2 %, $p < 0,005$) y estreñimiento (50 % vs. 5,3 %, $p < 0,001$)
Hyman y cols., 2016 (28)	Estudio clínico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego	Niños menores de 6 años con TEA (trastorno autista, trastorno de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado)	Rochester, New York (Estados Unidos de América)	14	6 semanas con dieta LGLC → 12 semanas inclusión de gluten y/o caseína así: Grupo 1: inclusión de alimentos con gluten Grupo 2: inclusión de alimentos con caseína Grupo 3: inclusión de alimentos con gluten y caseína Grupo 4: placebo (Dieta LGLC) Cantidad de gluten y caseína no reportadas: seguimiento a la semana 30 (12 semanas después de terminar las intervenciones)	La incorporación de gluten, caseína o ambas proteínas, no modificó el número de deposiciones diarias (entre 1 y 2) ni la consistencia de las heces (valores entre 3 y 4: "saludable" según escala de heces de Bristol)

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.). Características generales de los estudios, participantes y tratamientos, y principales resultados sobre los efectos de las intervenciones con probióticos, prebióticos y dietas LGLC sobre los TGI en niños y adolescentes con TEA

Autor y año	Diseño del estudio	Características de los participantes	Ciudad y/o país	Tamaño de la muestra	Características de los tratamientos	Efectos de los tratamientos sobre los parámetros de salud gastrointestinal
Pusponegoro y cols., 2015 (26)	Estudio clínico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego	Niños de 2-10 años que consumían dietas LGLC; con TEA severo y daño intestinal según concentración urinaria de la proteína de unión de ácidos grasos intestinales urinarios (I-FABP > 96,97 pg/mg)	Bekasi, Tangerang y Yakarta (Indonesia)	50	1 semana de intervención con: <i>Suplementación:</i> 11 g de gluten y 12 g de caseína 6 galletas/día <i>Control:</i> sin suplementación de gluten ni caseína 6 galletas de arroz/día	- La incorporación de gluten y caseína aumentó en el índice de severidad de los síntomas GI ($x = 3$, $p = 0,027$), pero no se encontraron diferencias entre los grupos ($p = 0,067$) - Sin efecto en las concentraciones urinarias I-FABP, antes y después de los tratamientos ($p = NS$)
Navarro y cols., 2015 (30)	Estudio clínico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego	Niños de 4-7 años con TEA.	Texas (Estados Unidos)	12	4 semanas de tratamiento con: <i>Dieta:</i> LGLC Se entregó semanalmente un suplemento en polvo con 1,0 g/kg de harina de arroz <i>Control:</i> dieta con gluten y caseína. Se entregó semanalmente un suplemento en polvo con 0,5 g/kg de gluten + 0,5 g/kg de leche en polvo descremada	- La dieta con gluten y caseína aumentó en 3 pacientes los movimientos intestinales, las deposiciones acuosas y la permeabilidad intestinal- - la dieta LGLC resolvió el dolor abdominal intermitente y mejoró la consistencia de las deposiciones de uno de los pacientes, pero en otro, aumentó el número de movimientos intestinales, las deposiciones acuosas y la permeabilidad intestinal

Dos estudios no reportaron los métodos de aleatorización empleados (22,25). Los otros seis artículos fueron estudios cuasiexperimentales, cuatro de ellos con un solo grupo de intervención (24,27,31,34) y dos estudios controlados (20,21) (Tabla I).

Todos los estudios presentaron “riesgo de sesgo alto” en al menos uno de los ítems evaluados. Los estudios con mayores sesgos fueron los descritos por Tomova y cols. (21), Niu y cols. (20) y West y cols. (31) (“riesgo alto” en 7/7 ítems evaluados), mientras que el de Santocchi y cols. (29) presentó menores riesgos (1/7 ítems), seguido del de Navarro y cols. (21) y el de Parracho y cols. (33) (4/7 ítems). Los sesgos más frecuentes fueron: Los informes selectivos de datos y resultados (*ítem* F; 10 de 15 artículos) (20,21,23,25-28,31,32,34), y “otros riesgos” (*ítem* G; 14 de 15 artículos) como: número reducido de participantes (21-23,28,30), intervenciones de corta duración (< 4 semanas) (20,26,30,33), uso de instrumentos no validados (20,21,24), poco tiempo de lavado en los ensayos de diseño cruzado (entre 2-3 semanas) (22,23,33) y omisión del número pacientes con mejoría clínica de los TGI (23,26,28,32,33) (Fig. 2). En el caso de los estudios cuasiexperimentales, la falta de control y aleatorización aumentó el riesgo de sesgo en cuatro de los siete ítems evaluados (A-D) y, según el mapa de riesgo,

más de la mitad de los estudios presentaron riesgos de sesgo inciertos o altos en los diferentes ítems, integrando los de menor calidad metodológica (Fig. 2).

EVIDENCIAS SOBRE LOS TGI EN PACIENTES CON TEA

Los instrumentos más utilizados para el diagnóstico y evaluación de los TGI en estos estudios fueron: la escala de valoración de heces de Bristol (22,28,31,32), el cuestionario sobre síntomas gastrointestinales pediátricos, versión Roma III (22,25,26), y el índice de severidad de los síntomas gastrointestinales (GIS; por sus siglas en inglés) y sus versiones modificadas (26,29,34). También se utilizó la escala del Módulo GI del Inventario de Calidad de Vida Pediátrico (Peds-QL; por sus siglas en inglés) (23), el Módulo Gastrointestinal de la Escala de Riesgos Genéticos y Medioambientales del Autismo Infantil (CHARGE; por sus siglas en inglés) (22), el Módulo Gastrointestinal de la Lista de Evaluación del Tratamiento del Autismo (ATEC; por sus siglas en inglés) (31), y cuatro estudios reportaron el uso de instrumentos no validados (20,21,24,33). Debido

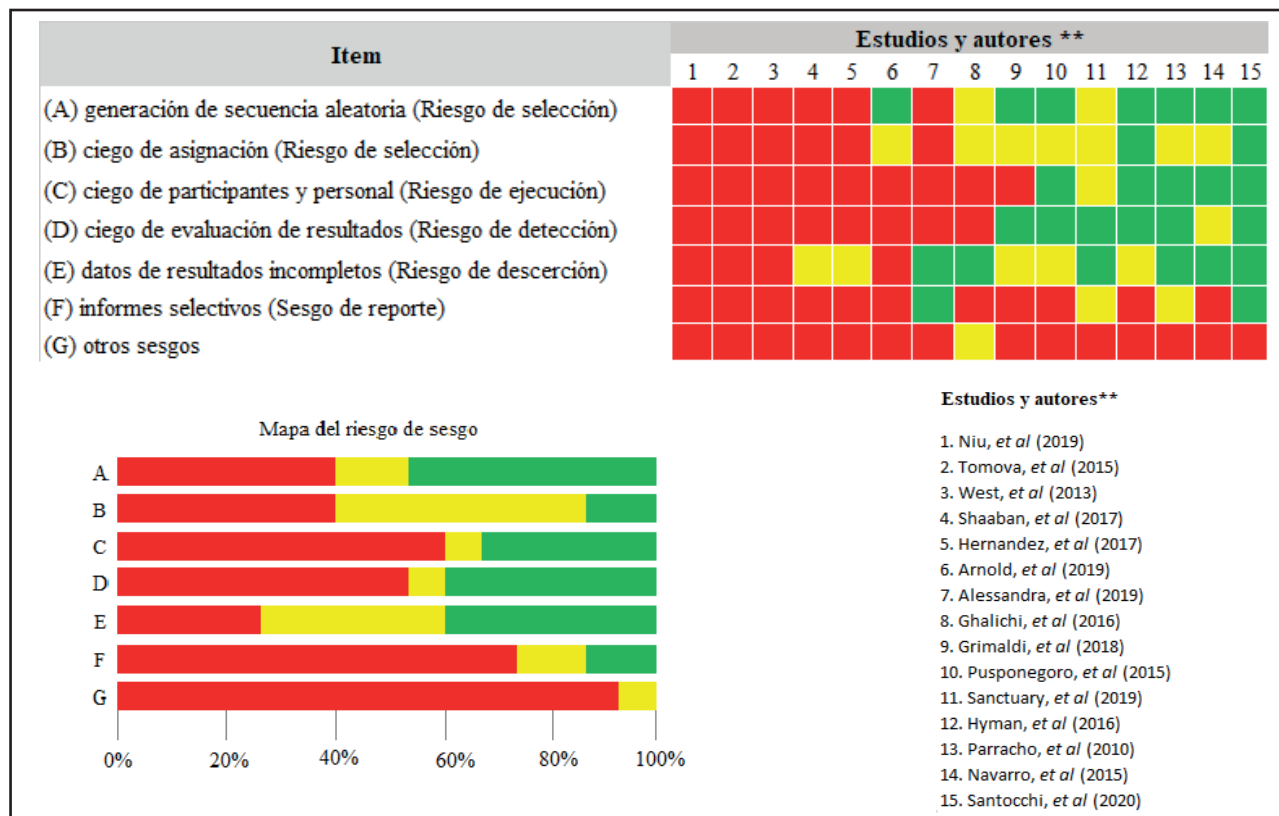


Figura 2.

Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos (formato de presentación adaptado por los autores). Se realizó de acuerdo con los criterios del capítulo 8 del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (v.5.1.0). Las letras (A-G) corresponden a los ítems de evaluación. En colores los riesgos de sesgo: altos (*rojo*), inciertos (*amarillo*) y bajos (*verde*). La escala numérica (1-14) corresponde a los ensayos clínicos y sus autores correspondientes (**).

a estas variantes metodológicas, no fue posible determinar el número exacto de pacientes con TEA afectados por TGI. Sin embargo, de la información extraída de doce artículos (12/15) y considerando las prevalencias más altas de los síntomas evaluados, se estima que 387 pacientes (promedio del 58 %, rango del 27-83 %) cursaron con algún tipo de TGI en la línea base de los estudios (17-28).

Los TGI y síntomas más prevalentes fueron el estreñimiento (50-88,5 %) (20,22,24,27,31), la flatulencia (51-87,5 %) (22,24), la distensión abdominal (33-87,5 %) (22,24,27) y la diarrea (12,5-72,8 %) (22,24,27,31). Otros trastornos identificados incluyeron: síndrome de intestino irritable (SII), dolor al evacuar (22), proctalgia y malabsorción macroscópica (24). En algunos estudios, los TGI fueron más prevalentes y severos en los pacientes con TEA que en los voluntarios NT (20,21). Además, en el estudio de Alessandria y cols. (24) se encontró que más de un tercio de los pacientes cribados para la intervención ($n = 56/151$, 37 %) presentaban enteritis por infiltración linfocitaria (moderada o severa) según los análisis histológicos obtenidos a partir de biopsias intestinales.

Los TGI (y sus síntomas asociados) afectan la calidad de vida de los pacientes con TEA y sus familias, son motivo de consumo de fármacos y de consulta médica, aumentan la severidad de los síntomas autísticos, alteran la respuesta social y comprometen el estado de salud y nutrición (36,37). Por ello, el manejo nutricional de los TGI se ha postulado como un elemento importante para el manejo terapéutico, con beneficios en la respuesta clínico-cognitiva y GI de los pacientes (7). Y desde el año 2015 se dispone de las “Guías de manejo nutricional de los TGI en niños con trastornos del espectro autista”, dirigidas especialmente a los profesionales de salud implicados en la terapéutica nutricional de estos pacientes (38).

CARACTERÍSTICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LOS PACIENTES CON TEA

Siete de los estudios (7/15) revisados evaluaron biomarcadores asociados con la microbiota intestinal de los pacientes (20-23,32-34). Sin embargo, debido a las diferencias en las técnicas de extracción, cuantificación y clasificación del genoma bacteriano de las muestras fecales utilizadas en los estudios, estos resultados no son comparables (20-23,32-34) y la prevalencia de pacientes con disbiosis intestinal no pudo estimarse.

En el estudio de Manman y cols. (20) se encontró que la microbiota de los individuos NT era más uniforme y homogénea que la de los niños con TEA ($p < 0,05$) y que los pacientes con TEA y TGI presentaban menor diversidad bacteriana que los NT ($p < 0,001$) e incluso que los pacientes con TEA sin patologías digestivas ($p < 0,01$). Shaaban y cols. (34) encontraron que las concentraciones de bifidobacterias de los niños con TEA fueron más bajas que las de los niños sin TEA ($p = 0,0001$). Tomova y cols. (21) reportaron que, a diferencia de los voluntarios NT, los pacientes con TEA tuvieron una relación *Bacteroidetes/Firmicu-*

tes más baja ($\sim 0,8$ vs. $\sim 0,4$; $p < 0,05$) y mayores niveles de especies de lactobacilos ($< 2E + 07$ vs. $\sim 4E + 07$; $p < 0,05$). En este mismo estudio, los pacientes con TGI más severos (*índice de severidad* ≥ 5) presentaron menores relaciones *Bacteroidetes/Firmicutes* y mayor abundancia de bacterias de los géneros *Clostridium* (clúster 1) y *Desulfovibrio* que los pacientes con síntomas leves o moderados (Tabla I).

Actualmente no se han definido puntos de corte ni rangos de adecuación para las proporciones de especies bacterianas presentes en la microbiota intestinal, y su contribución a la patogénesis de los TGI en los pacientes con TEA está aún poco estudiada (39). Sin embargo, estudios recientes en ratones trasplantados con muestras fecales provenientes de niños con TEA y voluntarios NT han brindado información relevante para entender los efectos de la microbiota intestinal en el desarrollo de los comportamientos autísticos (40) a través del denominado eje microbiota-intestino-cerebro (MIC).

Las filas bacterianas más abundantes en la microbiota intestinal de los seres humanos son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, las cuales representan más del 90 % del total de especies bacterianas presentes en el intestino (41). En los pacientes con TEA, bajas relaciones *Bacteroidetes/Firmicutes* son indicativas de microbiotas poco abundantes y reflejan disminuciones en las concentraciones de bacterias constitutivas de la microbiota comensal, lo cual se asocia con un mayor riesgo de infecciones por bacterias oportunistas, causantes de enfermedad (42). En particular, niveles elevados de bacterias de los géneros *Clostridium* y *Desulfovibrio* en pacientes con TEA se han asociado con daño intestinal severo debido a mecanismos implicados en la liberación de toxinas proinflamatorias (43) y mayor producción de sulfuro de hidrógeno (S_2H) en el lumen intestinal, respectivamente, capaces de alterar también la respuesta neurológica (44). Algunas especies bacterianas pertenecientes al género *Clostridium* son difíciles de erradicar debido a su resistencia al uso de múltiples antibióticos (43).

EFFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS DE ALIMENTACIÓN FUNCIONAL SOBRE LOS TGI EN PACIENTES CON TEA

No fue posible identificar el número de pacientes en que mejoraron los TGI con los tratamientos, dado que en los estudios de Arnold y cols. (23), Tomova y cols. (21), Parracho y cols. (33), Grimaldi y cols. (32), Hyman y cols. (28), Santocchi y cols. (29) y Pusponero y cols. (26) no se reportaron cambios en las prevalencias de los TGI, ni la frecuencia de los pacientes en que disminuyó el grado de severidad de dichos trastornos después de recibir las intervenciones correspondientes (Tabla I).

Según resultados disponibles de nueve estudios (9/15), al menos 127 pacientes (24 %) presentaron mejorías de los TGI después de recibir los tratamientos; de ellos, 68 recibieron dietas modificadas en gluten y/o caseína (24,25,27,30) y 59 recibieron suplementos de prebióticos/probióticos (20-22,34). En dos estudios, 27 participantes disminuyeron el índice de severidad gene-

ral de los TGI (20,22) y, en el de West y cols. (31), 12 y 13 pacientes disminuyeron la severidad de la diarrea y el estreñimiento, respectivamente. Teniendo en cuenta los cambios de las prevalencias de los TGI después de los tratamientos, 41 pacientes resolvieron la malabsorción macroscópica (24), otros 34 el estreñimiento (25,27,34) y uno el dolor intermitente con mejoría en la consistencia de las heces (30).

Efectos de las dietas LGLC

Seis de siete (6/7) estudios reportaron mejoras en ciertos indicadores de salud GI. Se encontraron menores prevalencias de estreñimiento (24,25,27), diarrea (24), dolor abdominal (24,25), flatulencia (27), malabsorción macroscópica, proctalgia (24) y susceptibilidad de permeabilidad intestinal (27) después de la implementación de las dietas. En el estudio de Navarro y cols. (30), solo en uno de seis pacientes disminuyó el dolor abdominal intermitente y mejoró la consistencia de las heces después del tratamiento con una dieta LGLC. Pusponegoro y cols. (26) encontraron que la incorporación de gluten y caseína durante una semana en pacientes con TEA que consumían dietas LGLC aumentó significativamente ($p = 0,027$) la puntuación del índice de severidad general de los TGI. Pero Hyman y cols. (28) no encontraron alteraciones en la frecuencia o las características de las heces tras incorporar durante 12 semanas gluten y/o caseína a la dieta LGLC que llevaban previamente los pacientes (Tabla I). Los riesgos de sesgo introducidos en las investigaciones (Fig. 2) no permiten comprobar los efectos de estas dietas sobre los TGI y, debido a los riesgos de deficiencias nutricionales, su prescripción debe estar clínicamente justificada.

Los mecanismos de acción de las dietas LGLC sobre la salud GI no están completamente estudiados. Algunos autores señalan que los sujetos con TEA presentan alteraciones en la digestión y absorción de algunos nutrientes (45,46). La digestión deficiente de caseína y gluten parece aumentar la formación y transferencia de exorfinas (p. ej., gliadinomorfina y casomorfina) hacia el torrente sanguíneo, acentuando los síntomas neurológicos (47). En el colon, estos péptidos pueden ser reconocidos por células presentadoras de antígenos de la mucosa (p. ej., macrófagos y células dendríticas) capaces de desencadenar respuestas inmunológicas locales debido a la liberación de reactantes inflamatorios, como citoquinas y anticuerpos, con efectos potencialmente nocivos para el intestino (48). Por ello, las dietas LGLC se utilizan cada vez con más frecuencia dentro del abordaje clínico de los pacientes con TEA (16) pero, hasta la fecha, sus aplicaciones terapéuticas para la corrección o disminución de los TGI en pacientes con TEA son poco concluyentes debido a la falta de estudios longitudinales que permitan determinar con precisión sus riesgos o beneficios en el corto, medio y largo plazo.

Las desventajas de las dietas LGLC incluyen, principalmente, inadecuados métodos de sustitución de los alimentos restringidos por parte de los padres o cuidadores y prácticas inapropiadas en la lectura, revisión e interpretación de las etiquetas nutricio-

nales de los productos comestibles procesados y ultraprocesados, muchos de ellos elaborados con alimentos o ingredientes contenedores de gluten o caseína, que podrían afectar a la respuesta al tratamiento, a lo cual se suman los costos económicos relacionados con los precios elevados de dichos alimentos, con impactos importantes en la economía familiar (49), especialmente en las familias que viven bajo condiciones económicas desfavorables.

Adicionalmente, desde el punto de vista clínico, la implementación de dietas LGLC en niños con TEA podría reducir potencialmente la ingesta de nutrientes críticos como calcio, vitamina D y aminoácidos esenciales, desencadenantes de alteraciones en el crecimiento lineal y la densidad mineral ósea (50) y, por lo tanto, su prescripción debe realizarla cuidadosamente un profesional en dietética y nutrición quien, además de reducir los riesgos nutricionales asociados, deberá determinar la necesidad de emplear suplementos para corregir las deficiencias de micronutrientes específicos.

Efectos de los suplementos de prebióticos y/o probióticos

La efectividad de los prebióticos/probióticos en la disminución de los TGI en pacientes con TEA ha sido tema de interés científico en la última década (51). En seis de ocho (6/8) estudios en los que se utilizaron este tipo de suplementos (20-22,29,31,33,34) se reportaron disminuciones en las prevalencias del estreñimiento, la diarrea, el dolor abdominal, el dolor al evacuar y la flatulencia, en algunos casos con mejoras en la consistencia de las heces (22,33,34). De acuerdo con los hallazgos obtenidos por Sanctuary y cols. (22), Shaaban y cols. (34) y Niu y cols. (20), la suplementación con probióticos o con prebióticos/probióticos disminuyó el índice de severidad de los TGI de los pacientes con TEA entre 1 y 4 puntos ($p < 0,05$), datos similares a los publicados recientemente por Santocchi y cols. (29), aunque Arnold y cols. (23) y Grimaldi y cols. (32) no encontraron efectos terapéuticos asociados a sus respectivas intervenciones (Tabla I).

Los probióticos aumentan la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), estimulan la producción de moco colónico, mejoran la tolerancia inmunológica a los alimentos y limitan la capacidad infectiva de las bacterias patógenas (52). Su uso (c/s prebióticos) se ha masificado para la prevención y el tratamiento de patologías intestinales (53). Sin embargo, la evidencia acerca de la efectividad de estos suplementos en la salud intestinal de los pacientes con TEA es limitada debido a los sesgos metodológicos de los estudios (Fig. 2). Y dado que aún no se han definido cepas, dosis y tiempos de tratamiento, los efectos terapéuticos encontrados en las investigaciones no son concluyentes. Las brechas existentes en este campo del conocimiento invitan a los investigadores a conducir nuevos y mejores estudios para determinar los beneficios terapéuticos de los suplementos probióticos (c/s prebióticos) para aliviar los TGI en los niños con TEA.

EFFECTOS DE LAS INTERVENCIONES SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

De los quince estudios revisados, solo cinco (5/15) en los que se utilizaron suplementos de prebióticos/probióticos reportaron resultados acerca de los efectos sobre la microbiota intestinal (21,22,32-34) (Tabla I); en ninguno de los estudios con dietas modificadas en gluten y caseína se evaluó la microbiota intestinal como variable de respuesta al tratamiento. En estos estudios con probióticos se emplearon diferentes técnicas para la extracción de ADN fecal y la evaluación de la microbiota, y los formatos de presentación de resultados no fueron comparables entre sí. No fue posible calcular el número de sujetos que modificaron la composición de la microbiota después de los tratamientos y esta información no se encontró en los documentos.

En el estudio de Shaaban y cols. (34), la suplementación durante 12 semanas con *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacteria longum* aumentó significativamente ($p = 0,001$) el conteo de unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias benéficas en las muestras fecales de los niños con TEA: lactobacilos ($1,98 \times 10^7$ vs. $2,53 \times 10^7$ UFC) y bifidobacterias ($0,73 \times 10^7$ vs. $1,62 \times 10^7$ UFC). El aumento en las poblaciones de lactobacilos (y otras bacterias benéficas) también se encontró en otras investigaciones (33) (Tabla I). Acorde con los resultados de uno de los estudios (21), la suplementación conjugada (lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos) durante 16 semanas redujo la abundancia fecal de bacterias patógenas causantes de inflamación (p. ej., *Firmicutes* [$\sim 3E + 10$ vs. $< 2E + 10$] y *Desulfovibrio* [$\sim 9E + 08$ vs. $\sim 4E + 07$]) y aumentó la relación fecal *Bacteroidetes*/*Firmicutes* hasta valores similares a los de los controles NT (Tabla I). Sin embargo, en los estudios con prebióticos no se encontraron cambios en la microbiota intestinal asociados a dichos tratamientos (22,32) (Tabla I).

Las terapias de manipulación de la microbiota intestinal se han propuesto como opciones terapéuticas para la disminución de los TGI y la erradicación de infecciones ocasionadas por bacterias resistentes con potencial ofensivo intestinal, como *Clostridium difficile* (54), e incluyen el uso de probióticos/prebióticos y el trasplante de bacterias fecales, este último con beneficios demostrados en la disminución de los TGI de los pacientes con TEA a corto y largo plazo (55). Pero dadas las diferencias metodológicas y los riesgos de sesgo presentes en estos estudios (Fig. 2), los efectos terapéuticos de los suplementos de probióticos no se han demostrado completamente.

SEGURIDAD, TOLERANCIA Y ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS

Ninguno de los participantes en los estudios presentó complicaciones médicas graves asociadas a los tratamientos. Aunque los probióticos fueron bien tolerados por la mayoría de los participantes, varios investigadores reportaron la aparición o exacerbación de síntomas, principalmente GI, ninguno de ellos con repercusiones clínicas relevantes. En el estudio de Niu y

cols. (20), dos de 65 pacientes (5 %) desarrollaron diarrea, la cual desapareció a partir de la tercera semana de tratamiento. Shaaban y cols. (34) también reportaron efectos adversos transitorios en cinco de treinta pacientes (17 %): uno por diarrea, dos por calambres abdominales y dos por distensión abdominal. En los trabajos de Arnold y cols. (23) y de Sanctuary y cols. (22), cinco de 18 pacientes (27 %) presentaron dolor abdominal, diarrea o aumento en la frecuencia de gases. En el estudio de Santocchi y cols. (29), tres de 32 pacientes pertenecientes al grupo del placebo (9 %) y dos de 31 del grupo de intervención (6 %) abandonaron el estudio, los últimos debido al aumento de síntomas GI (uno por dolor abdominal y otro por diarrea). En el estudio de Parracho y cols. (33), los participantes que manifestaron síntomas clínicos graves durante el tratamiento (p. ej., erupciones cutáneas, diarrea severa y *pérdida de peso*) fueron retirados. Erróneamente, Grimaldi y cols. (32) y Tomova y cols. (21) no informaron sobre la seguridad de los suplementos utilizados. De manera semejante, en los estudios con dietas LGLC, pocos investigadores evaluaron la seguridad, tolerancia y adherencia a los tratamientos. Únicamente Hyman y cols. (28) reportaron la aparición de efectos adversos consistentes en diarrea, dolor abdominal e irritabilidad, pero estos no estuvieron asociados a deficiencias nutricionales por los cambios en la dieta. Alessandria y cols. (24) encontraron que el 32 % de los pacientes fueron incapaces de adherirse completamente a la dieta LGLC, pero todos concluyeron el estudio.

CONCLUSIONES

Hasta la fecha han sido pocos los estudios publicados sobre la efectividad de la estrategia de alimentación funcional mediante dietas LGLC y suplementos de probióticos/prebióticos para aliviar los TGI en los TEA. Esta revisión integra y analiza los resultados de 15 estudios publicados desde el año 2010 acerca de la efectividad de las dietas LGLC y los suplementos de prebióticos/probióticos sobre los indicadores de salud gastrointestinal en pacientes con TEA.

En estos estudios, la falta de consenso en el uso de instrumentos para la evaluación de TGI de los pacientes impide establecer comparaciones respecto a la proporción de niños afectados por estos trastornos. Sin embargo, según datos emitidos por los investigadores, más de la mitad de los pacientes con TEA (58 %) presentaron algún TGI previo a la intervención, principalmente estreñimiento, diarrea y dolor abdominal, según los métodos diagnósticos utilizados. Estos datos son compatibles con resultados derivados de estudios epidemiológicos que reportan prevalencias de entre el 21 y el 77 % (56). Según los resultados de los estudios incluidos en esta revisión, al menos 127 pacientes (24 %) presentaron mejorías de los TGI después de los tratamientos recibidos.

Algunos de los investigadores reportaron diferencias en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con TEA, principalmente en aquellos con TGI, con menores relaciones *Bacteroidetes*/*Firmicutes* y mayores concentraciones fecales de

bacterias patógenas (p. ej., *Clostridium* y *Desulfovibrio*). Aunque se desconocen los efectos de los desbalances en la composición de la microbiota intestinal en los niños con TEA, se cree que esta es un contribuyente importante en la patogénesis de los TGI y los síntomas autísticos de estos pacientes. Sin embargo, las diferencias técnicas empleadas en su evaluación impiden establecer comparaciones entre los resultados.

Las terapias de sustitución de la microbiota intestinal por medio de suplementos de probióticos/prebióticos y dietas restrictivas se han postulado como estrategias útiles en la reducción de los TGI en pacientes con TEA; sin embargo, en los estudios de intervención con dietas LGLC no se han evaluado sus efectos. De igual forma, el uso de suplementos de probióticos (c/s prebióticos) ha generado resultados contradictorios en la regulación de la microbiota de los pacientes y sus beneficios terapéuticos no se han corroborado. Si bien, los tratamientos aquí mencionados son seguros y en general bien tolerados por los pacientes con TEA, hasta el 27 % de los pacientes pueden presentar exacerbación de síntomas GI como diarrea, distensión o dolor abdominal, principalmente durante la fase inicial del consumo de los probióticos (c/s prebióticos).

Todos los estudios aquí analizados presentaron riesgos de sesgo importantes, entre ellos, la falta de controles experimentales y de aleatorización de los tratamientos, el bajo número de participantes, las características heterogéneas de las intervenciones y los tratamientos de corta duración. Además, las diferencias en las técnicas de análisis de la microbiota intestinal y los instrumentos de evaluación diagnóstica no permiten determinar los efectos de las intervenciones sobre la disminución de los TGI, ya que los resultados no son comparables. Debido a lo anterior, se justifica la necesidad de conducir investigaciones controladas para comprender los efectos de estos tratamientos en el manejo terapéutico de los TGI en pacientes con TEA.

BIBLIOGRAFÍA

- Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network. Community Report on Autism 2018 [Internet]. Vol. 13; 2018. Disponible en: www.cdc.gov/mmwr
- Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Heal* 2017;38:81-102.
- Montes G, Cianca M. Family Burden of Raising a Child with ASD. En: Patel VB, Preedy VR, Martin CR, editors. *Comprehensive Guide to Autism* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 167-84. DOI: 10.1007/978-1-4614-4788-7_4
- Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Kuhlthau KA, Prosser LA. Economic burden of childhood autism spectrum disorders. En: *Comprehensive Guide to Autism*; 2014. p. 167-84.
- Holingue C, Newill C, Lee L, Pasricha PJ, Daniele Fallin M. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res* 2017;11:24-36. DOI: 10.1002/aur.1854
- Tye C, Runicles AK, Whitehouse AJO, Alvares GA. Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions : An Integrative Review. *Front Psychiatry* 2019;9(751):1-21. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00751
- Kang D, Adams JB, Co DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* 2019;9(5821):1-9. DOI: 10.1038/s41598-019-42183-0
- Li Q, Han Y, Dy AB, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci* 2017;11:120. DOI: 10.3389/fncel.2017.00120/full
- Liu J, Wan G, Huang M, Agyapong G, Zou T, Zhang X, et al. Probiotic Therapy for Treating Behavioral and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder : A Systematic Review of Clinical Trials. *Curr Med Sci* 2019;39(2):173-84. DOI: 10.1007/s11596-019-2016-4
- Fowlie G, Cohen N, Ming X. The Perturbation of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci* 2018;19:10-2. DOI: 10.3390/ijms19082251
- Ersön A B, Gülerman F. The Role of Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder. *Türk Psikiyatr Derg* 2019;30(3):210-9.
- Cekici H, Sanlier N, Cekici H, Sanlier N. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder : A review Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder : A review. *Nutr Neurosci* 2019;33(5):1-11. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1358481
- Granato D, Barba FJ, Lorenzo JM, Cruz AG, Putnik P. Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. *Annu Rev Food Sci Technol* 2020;11(3.1):3-26. DOI: 10.1146/annurev-food-032519-051708
- Essa M, Qoronfleh W. Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management. 24th ed. Essa M, Qoronfleh W, editors. Cham, Switzerland; 2020. p 1-693.
- Monteiro MA, dos Santos AAA, Gomes LMM, Rito RVF. Autism spectrum disorder: A systematic review about nutritional interventions. *Rev Paul Pediatr* 2020;38:e2018262. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018262
- Piwońarczyk A, Horvath A, Pisula E, Kawa R, Szajewska H. Gluten - Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorders : A Randomized , Controlled , Single - Blinded Trial. *J Autism Dev Disord* 2019;50(2):482-90. DOI: 10.1007/s10803-019-04266-9
- Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AY Sen, Yeo WS. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Med* 2019;55(5):1-10.
- Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci* 2018;29(6):676-81. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1347746
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Barcelona; 2011.
- Niu M, Li Q, Zhang J, Wen F, Dang W, Duan G. Characterization of Intestinal Microbiota and Probiotics Treatment in Children With Autism Spectrum Disorders in China. *Front Neurol* 2019;10:1084. DOI: 10.3389/fneur.2019.01084
- Tomova A, Reinhard R, van Waesberghe JHTM, van den Tol P, Bakker FC, van den Bos ICP. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015;138:179-87. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033
- Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay G, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic / colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One* 2019;14(1):1-30. DOI: 10.1371/journal.pone.0210064
- Arnold E, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism : A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019;29(9):659-69. DOI: 10.1089/cap.2018.0156
- Alessandria C, Caviglia GP, Campion D, Nalbhone F, Sanna C, Musso A, et al. HLA-DQ Genotyping, Duodenal Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms. *JPGN* 2019;69(1):39-44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002293
- Ghalichi F, Ghaemmaghani J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr* 2016;12(4):436-42. DOI: 10.1007/s12519-016-0040-z
- Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatrica* 2015;104(11):500-5. DOI: 10.1111/apa.13108
- Hernandez AC, López LG, Garza G, Cuellar S, Márquez L, Sánchez MA. Impacto del bajo consumo de alimentos con Gluten y Caseína sobre síntomas gastrointestinales en niños de 3-12 años de edad con Trastorno del Espectro Autista. *Rev Salud Pública y Nutr* 2017;16(3):1-6. DOI: 10.29105/respyn16.3-1
- Hyman S, Stewart P, Foley J, Peck R, Morris D, Wang H, et al. The Gluten-Free / Casein-Free Diet : A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 2016;46(1):205-20. DOI: 10.1007/s10803-015-2564-9

29. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry* 2020;11(September):1-12. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.550593
30. Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi S, Rhoads JM, et al. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci* 2016;18(4):177-85. DOI: 10.1179/1476830514Y.0000000110
31. West R, Roberts E, Sichel L, Sichel J. Improvements in Gastrointestinal Symptoms among Children with Autism Spectrum Disorder Receiving the Delpro® Probiotic and Immunomodulator Formulation. *Int Open Access J Probiotics Heal* 2013;1(1). DOI: 10.4172/2329-8901.1000102
32. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome* 2018;6(1):1-13. DOI: 10.1186/s40168-018-0523-3
33. Parracho HMRT, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics* 2010;5(2):69-74.
34. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci* 2017;0(0):1-6. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1347746
35. Nazni P, Wesely EG. Impact of Casein and Gluten Free Dietary Intervention on Selected Autistic Children. *Iran J Pediatr* 2008;18(3):244-50.
36. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(5):872-83. DOI: 10.1542/peds.2013-3995
37. Patusco R, Ziegler J. Role of Probiotics in Managing Gastrointestinal Dysfunction in Children with Autism Spectrum Disorder: An Update for Practitioners. *Adv Nutr* 2018;1-14. DOI: 10.1093/advances/nmy031
38. Berry RC, Novak P, Withrow N, Schmidt B, Rarback S, Feucht S, et al. Nutrition Management of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder: Guideline from an Expert Panel. *J Acad Nutr Diet* 2015;115(12):1919-27. DOI: 10.1016/j.jand.2015.05.016
39. Steinberg J, Barris R. *Psychiatry and neuroscience*. Vol. 18, *Current Psychiatry*; 2019. p 1-2.
40. Sharon G, Cruz NJ, Kang D, Geschwind DH, Krajmalnik-brown R, Mazmanian SK, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice Article Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* 2019;177(6):1600-18.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.004
41. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Abele G, Miggiano D, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition ? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019;7(14):1-22. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
42. Bezawada N, Phang TH, Hold GL, Hansen R. Autism Spectrum Disorder and the Gut Microbiota in Children: A Systematic Review. *Ann Nutr Metab* 2020;76(1):16-29. DOI: 10.1159/000505363
43. Peng Z, Addisu A, Alrabaa S, Sun X. Antibiotic resistance and toxin production of *Clostridium difficile* isolates from the hospitalized patients in a large hospital in Florida. *Front Microbiol* 2017;8(DEC):1-8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02584
44. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients* 2019;11(3). DOI: 10.3390/nu11030521
45. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* 2011;6(9):e24585. DOI: 10.1371/journal.pone.0024585
46. Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, German JB. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders : The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. *Front Nutr* 2018;5(40):1-20. DOI: 10.3389/fnut.2018.00040
47. Elder J, Kreider C, Schaefer N, DeLaosa M. A review of gluten- and casein-free diets for treatment of autism: 2005 - 2015. *Nutr Diet Suppl* 2015;(352):87. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00344/abstract
48. Savelkoul HFJ. Treating Autism Spectrum Disorder with Gluten-Free and Casein-Free Diet: The Underlying Microbiota-Gut-Brain Axis Mechanisms. *Clin Immunol Immunother* 2017;3(1):1-11.
49. Ann R, Parrish ROZ. Treatment and Management. *Developmental-Behavioral Pediatrics: Evidence and Practice*; 2008. p 203-80.
50. Harrington JW, Bora S. *Autism Spectrum Disorder [Internet]*. Fourth Edition. *Integrative Medicine: Fourth Edition*. Elsevier Inc.; 2018. p 64-73.e4. DOI: 10.1016/B978-0-323-35868-2.00008-6
51. Doeniyas C. Dietary interventions for autism spectrum disorder: New perspectives from the gut-brain axis. *Physiol Behav* 2018;194:577-82. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.07.014
52. Doeniyas C. Gut Microbiota, Inflammation, and Probiotics on Neural Development in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience* 2018;(1). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.060
53. Azad AK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int* 2018;2018:1-6. DOI: 10.1155/2018/9478630
54. Khanna S. Microbiota replacement therapies: Innovation in gastrointestinal care. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(1):102-11. DOI: 10.1002/cpt.923
55. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome* 2017;5(1):1-16. DOI: 10.1186/s40168-016-0225-7
56. Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: A population-based study. *Pediatrics* 2009;124(2):680-6. DOI: 10.1542/peds.2008-2933



Nutrición Hospitalaria



Artículo Especial

Guía ESPEN: nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal

ESPEN Guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease

Stephan C. Bischoff¹, Johanna Escher², Xavier Hébuterne³, Stanisław Kłęk⁴, Zeljko Krznaric⁵, Stéphane Schneider³, Raanan Shamir⁶, Kalina Stardelova⁷, Nicolette Wierdsma⁸, Anthony E. Wiskin⁹, Alastair Forbes¹⁰, Miguel Montoro¹¹, Rosa Burgos Peláez^{12*}

¹Departamento de Nutrición Clínica. Universität Hohenheim. Stuttgart, Alemania. ²Erasmus Medical Center-Sophia Kinderziekenhuis. Rotterdam, Países Bajos.

³Gastroenterología y Nutrición Clínica. Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Université Côte d'Azur. Niza, Francia. ⁴Unidad de Cirugía General y Oncológica. Szpital Wielospecjalistyczny im. Stanleja Dudricka. Skawina, Polonia. ⁵Klinički Bolnički Centar Zagreb. Sveučilište u Zagrebu. Zagreb, Croacia. ⁶Schneider Children's Medical Center of Israel. Tel-Aviv University. Petach-Tikva, Israel. ⁷University Clinic for Gastroenterohepatology. Clinical Centre "Mother Therese". Skopje, República de Macedonia del Norte. ⁸Amsterdam Universitair Medische Centra. Amsterdam, Países Bajos. ⁹Unidad Pediátrica de Gastroenterología y Nutrición. Bristol Royal Hospital for Children. Bristol, Reino Unido. ¹⁰Norwich Medical School, University of East Anglia. Norwich, Reino Unido. ¹¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Universitario San Jorge. Huesca, España. ¹²Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España

Resumen

Introducción: la Guía ESPEN ofrece un enfoque multidisciplinar de la nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Metodología: la guía se basa en una extensa revisión sistemática de la literatura y en la opinión de expertos cuando faltan datos objetivos o estos no son concluyentes. Las conclusiones y las 64 recomendaciones han sido objeto de una revisión completa por pares y de un proceso Delphi en el que se requerían respuestas fuertemente positivas (de acuerdo o totalmente de acuerdo).

Resultados: la EII es cada vez más común y se revisan brevemente los posibles factores dietéticos en su etiología. La desnutrición es muy prevalente en la EII, especialmente en la enfermedad de Crohn. En algunos pacientes se observan mayores requerimientos de energía y proteínas. El manejo de la desnutrición en la EII se considera dentro del contexto general de apoyo a los pacientes desnutridos. Se recomienda fuertemente el tratamiento de la deficiencia de hierro (por vía parenteral, si es necesario). Sin embargo, no se aconseja la prescripción de rutina de una dieta especial en la EII. La nutrición parenteral está indicada solo cuando la nutrición enteral ha fallado o es imposible. El manejo perioperatorio recomendado de los pacientes con EII sometidos a cirugía se hace de acuerdo con la guía general de la ESPEN para pacientes sometidos a cirugía abdominal. Los probióticos pueden ser útiles en la CU pero no en la enfermedad de Crohn. El tratamiento primario con nutrición para tratar la EII no está respaldado en la colitis ulcerosa, aunque está moderadamente bien soportado en la enfermedad de Crohn, especialmente en los niños, donde las consecuencias adversas de la terapia con esteroides son proporcionalmente mayores. Sin embargo, las dietas de exclusión generalmente no se recomiendan y hay poca evidencia que respalde cualquier fórmula de nutrición en particular cuando se realizan regímenes nutricionales.

Conclusiones: los datos objetivos disponibles para guiar el apoyo nutricional y la terapia nutricional primaria en la EII se presentan como 64 recomendaciones, de las cuales 9 son recomendaciones muy fuertes (grado A), 22 son recomendaciones fuertes (grado B) y 12 se basan solo en evidencia escasa (grado O); 21 recomendaciones son recomendaciones de buenas prácticas (GPP).

Palabras clave:

Enfermedad de Crohn.
Colitis ulcerosa. Nutrición enteral. Nutrición parenteral. Enfermedad inflamatoria intestinal. Terapia nutricional.

Recibido: 30/08/2021 • Aceptado: 31/08/2021

*Para citar este artículo deben referirse al artículo original: Bischoff S, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin A, Forbes A. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2020;39(3):632-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.002

Artículo traducido con permiso de la ESPEN.

Agradecimientos: el desarrollo de esta guía ha sido soportado por la ESPEN y la UEG. Su traducción al castellano ha sido llevada a cabo de manera conjunta y consensuada por miembros de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD).

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Forbes A, Montoro M, Burgos Peláez R. Guía ESPEN: nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr Hosp 2022;39(3):678-703

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03857>

Correspondencia:

Stephan C. Bischoff. Zentrum für Klinische Ernährung.
Universität Hohenheim. Schloß Hohenheim
1. 70599 Stuttgart, Alemania
e-mail: bischoff.stephan@uni-hohenheim.de

Sobre la traducción al español: Rosa Burgos Peláez.
Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario
Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron,
119. 08035 Barcelona, España.
e-mail: rburgos@vhebron.net

Abstract

Introduction: the ESPEN Guideline offers a multidisciplinary focus on clinical nutrition in inflammatory bowel disease (IBD).

Methodology: the guideline is based on a extensive systematic review of the literature, but relies on expert opinion when objective data are lacking or inconclusive. The conclusions and 64 recommendations have been subject to full peer review and a Delphi process, in which uniformly positive responses (agree or strongly agree) were required.

Results: IBD is increasingly common and potential dietary factors in its etiology are briefly reviewed. Malnutrition is highly prevalent in IBD — especially in Crohn's disease. Increased energy and protein requirements are observed in some patients. The management of malnutrition in IBD is considered within the general context of support for malnourished patients. Treatment of iron deficiency (parenterally, if necessary) is strongly recommended. Routine provision of a special diet in IBD is not, however, supported. Parenteral nutrition is indicated only when enteral nutrition has failed or is impossible. The recommended perioperative management of patients with IBD undergoing surgery accords with general ESPEN guidance for patients having abdominal surgery. Probiotics may be helpful in UC but not in Crohn's disease. Primary therapy using nutrition to treat IBD is not supported in ulcerative colitis but is moderately well supported in Crohn's disease, especially in children, where the adverse consequences of steroid therapy are proportionally greater. However, exclusion diets are generally not recommended and there is little evidence to support any particular formula feed when nutritional regimens are constructed.

Conclusions: available objective data to guide nutritional support and primary nutritional therapy in IBD are presented as 64 recommendations, of which 9 are very strong recommendations (grade A), 22 are strong recommendations (grade B), and 12 are based only on sparse evidence (grade O); 21 recommendations are good practice points (GPP).

Keywords:

Crohn's disease. Enteral nutrition. Inflammatory bowel disease. Nutritional therapy. Parenteral nutrition. Ulcerative colitis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en especial la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), es actualmente frecuente en todos los países desarrollados. La desnutrición puede ocurrir tanto en la CU como en la EC, pero es un problema considerablemente mayor en la EC dada su capacidad para afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal a diferencia de la CU, que está restringida al colon y tiene pocos efectos directos de malabsorción. Al igual que en los adultos, la desnutrición es prevalente en la EII pediátrica, principalmente en la enfermedad activa y más en la EC que en la CU. Dado que los pacientes con EII constituyen una población de alto riesgo de desnutrición, necesitan un cribado para detectarla, así como su posterior evaluación y tratamiento. La atención nutricional es claramente importante en el tratamiento de los pacientes con EII e incluye la prevención de la desnutrición y los déficits de micronutrientes, la prevención de la osteoporosis y, en los niños, la promoción de un crecimiento y desarrollo óptimos.

METODOLOGÍA

La presente guía consta de 40 recomendaciones y se basa en la Guía ESPEN: nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal, versión práctica (1) y versión científica (2). La guía original se ha resumido acortando los comentarios recogidos de la evidencia y la literatura en que se basan las recomendaciones. Las recomendaciones no se han modificado (excepto "nutrición artificial", que se ha reemplazado por "nutrición médica", y el lenguaje, que se ha adaptado al inglés americano), y la presentación del contenido se ha transformado en una presentación gráfica que consiste en diagramas de flujo de toma de decisiones siempre que ha sido posible. La guía original se desarrolló de acuerdo con el procedimiento operativo estándar (SOP) para las guías ESPEN (3). Este SOP está orientado hacia la metodología de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). La búsqueda de la literatura se calificó de 1 a 4 según la evidencia,

y las recomendaciones se redactaron y clasificaron en cuatro clases (A/B/O/GPP). Las recomendaciones no solo se han basado en la evidencia sino que también se han sometido a un proceso de consenso, que se refleja en un porcentaje de acuerdo (%). Siempre que ha sido posible, han participado representantes de diferentes profesiones (médicos, dietistas, enfermeras, otros), así como representantes de pacientes. El proceso de la guía ha sido financiado exclusivamente por la ESPEN. El resumen y la difusión de la guía han sido financiados en parte por la UEG y también por la ESPEN. Para obtener más detalles sobre la metodología, consulte la versión completa de la Guía ESPEN (1) y el ESPEN SOP (3).

La Guía de Práctica Clínica ESPEN "Nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal" se ha estructurado de acuerdo con un diagrama de flujo que cubre todos los aspectos nutricionales de la EII (Fig. 1).

RESULTADOS

I. PREVENCIÓN DE LA EII (Fig. 2)

Recomendación 1

Una dieta rica en frutas y verduras, rica en ácidos grasos n-3 y baja en ácidos grasos n-6, se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar EC o CU y, por lo tanto, se recomienda.

Grado de recomendación O, consenso fuerte (90 % de acuerdo).

Comentario

El tabaquismo, el uso de antibióticos y la dieta son factores de riesgo potencialmente reversibles para la EII. Numerosos estudios han evaluado el efecto de la dieta sobre el riesgo de desarrollar EII. Sin embargo, la mayoría de ellos son estudios retrospectivos de casos y controles. En 2011, Hou y cols. publicaron la primera revisión sistemática, titulada "Ingesta alimentaria y riesgo de desarrollar EII" (4). Utilizaron una metodología recomendada por la guía para evaluar la asociación entre la ingesta de nutrientes (grasas, carbohidratos, proteínas) y grupos de alimentos (frutas, verduras, carnes) antes de la enfermedad, y el riesgo de un recibir diagnóstico posterior de EII. Se incluyeron

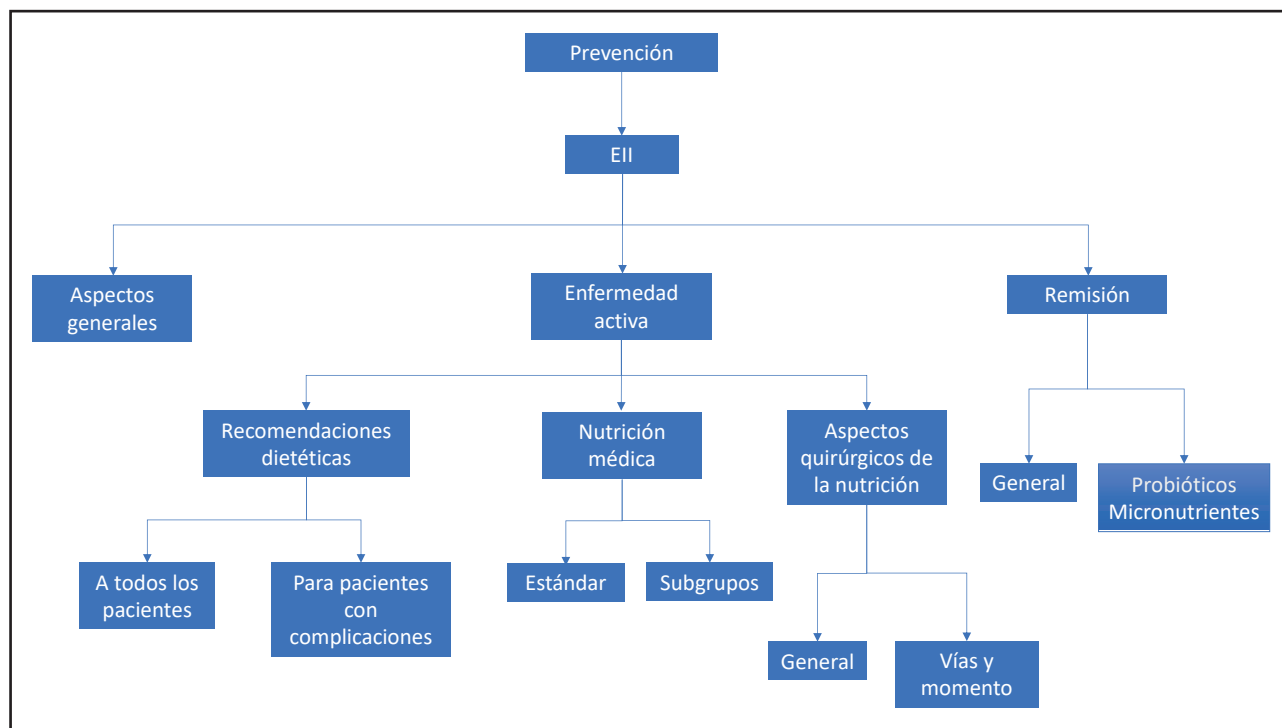
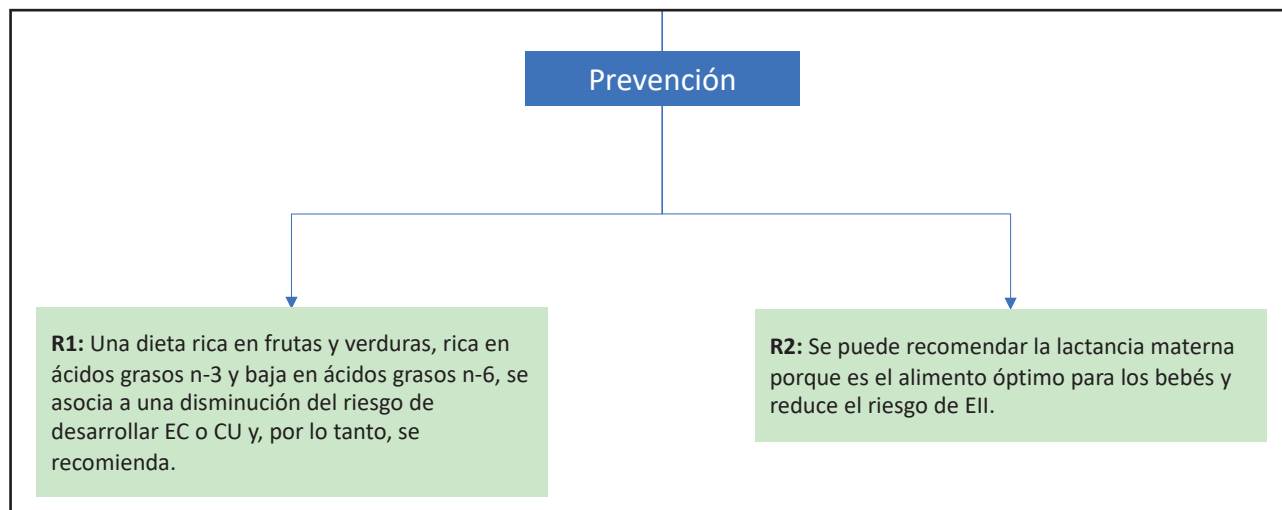
**Figura 1.**

Diagrama de flujo general.

**Figura 2.**

Prevención de la EII.

diecinueve estudios que agruparon a 2609 pacientes con EII (1269 con EC y 1340 con CU) y más de 4000 controles. Los resultados principales son: (i) mayor riesgo de desarrollar CU y EC con una ingesta elevada de PUFA, ácidos grasos n-6 y carnes; (ii) menor riesgo de EC, pero no de CU, con una ingesta elevada de fibra dietética (> 22 g/día) y frutas.

Fibra, frutas y verduras (5): cuando se compararon, en mujeres, los efectos de una menor ingesta de fibra ajustada por energía con los de la ingesta de fibra en el quintil más alto (mediana 24 g/d), se observó en el último caso una asociación con una reducción significativa del riesgo de EC (HR: 0,59; IC 95 %: 0,39-0,90) pero no del riesgo de CU.

En un metanálisis que incluyó un total de 14 estudios de casos y controles (6), el consumo de vegetales se asoció negativamente con el riesgo de CU (OR = 0,71) pero no con el riesgo de EC (OR = 0,66). Un mayor consumo de fruta se asoció negativamente con un menor riesgo de CU (OR = 0,69) y de EC (OR = 0,57). Grasa dietética (7): la ingesta acumulada de grasa total ajustada por energía, grasas saturadas, grasas no saturadas y AGPI n-6 y n-3 no se asoció con el riesgo de EC o CU. Sin embargo, una mayor ingesta de AGPI n-3 de cadena larga se asoció a una tendencia hacia un menor riesgo de CU (HR: 0,72). En contraste, la ingesta elevada a largo plazo de ácidos grasos trans insaturados se asoció con una tendencia hacia una mayor incidencia de la CU (HR: 1.34). En el estudio EPIC se reclutaron 229.702 participantes de nueve centros europeos entre 1991 y 1998 (8). En el momento del reclutamiento, la ingesta dietética de DHA y ácidos grasos se midió mediante cuestionarios validados de frecuencia alimentaria. En un análisis anidado de casos y controles, cada participante que desarrolló CU (n = 126) se comparó con cuatro controles. El cuartil más alto de ingesta de ácido linoleico se asoció con un mayor riesgo de CU (OR: 2.49), con una tendencia significativa entre los cuartiles (OR: 1.32 por aumento de cuartil).

Recomendación 2

Se puede recomendar la lactancia materna porque es el alimento óptimo para los niños y reduce el riesgo de EII.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (93 % de acuerdo).

Comentario

Dos revisiones sistemáticas de 2004 y 2009 concluyeron firmemente a favor de la lactancia materna (9,10) y los estudios posteriores han reforzado esta interpretación. Un estudio de casos y controles de Nueva Zelanda reportó que la lactancia materna era protectora frente a la EII (EC: OR, 0,55; IC 95 %: 0,41-0,74; CU: OR, 0,71; IC 95 %: 0,52-0,96) con un efecto de duración-respuesta (11). Se reportaron datos comparables en un estudio de cohortes danés en el que la lactancia materna durante más de seis meses disminuyó las probabilidades de EII (OR, 0,50; IC 95 %: 0,23-1,11) (12). Otras dos publicaciones confirmaron esta relación, una de los EE. UU. y otra de Asia-Pacífico (13,14). La lactancia materna durante seis meses o más es deseable en todos los lactantes (15).

II. ASPECTOS GENERALES (Fig. 3)

Recomendación 3A

Los pacientes con EII están en riesgo nutricional y, por lo tanto, deben someterse a un cribado de la desnutrición en el momento del diagnóstico y, posteriormente, de forma regular.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

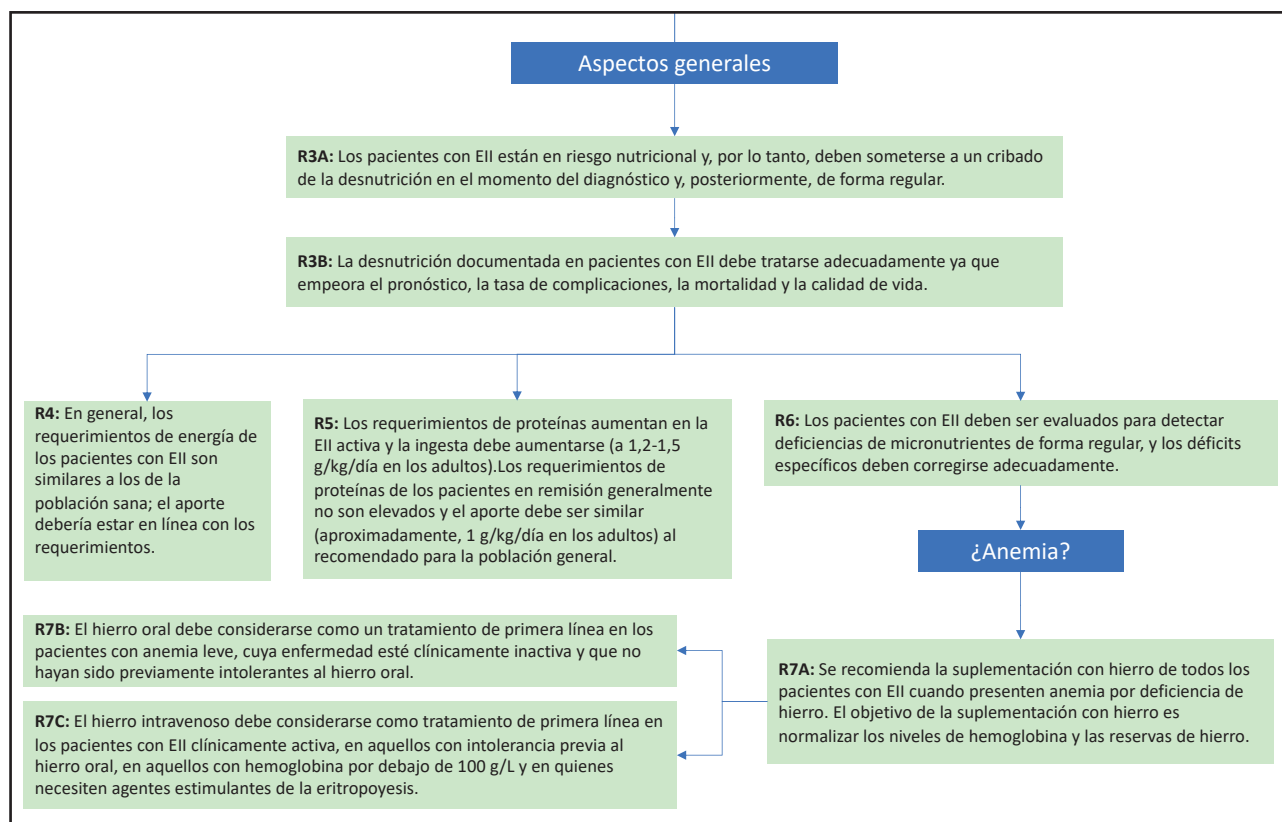


Figura 3.

Aspectos generales.

Recomendación 3B

La desnutrición documentada en pacientes con EI debe tratarse adecuadamente, ya que empeora el pronóstico, la tasa de complicaciones, la mortalidad y la calidad de vida.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Los adultos con EI tienen un mayor riesgo de desnutrición, siendo los déficits nutricionales más comunes en los pacientes con EC que en aquellos otros con CU (16). Los pacientes obesos pueden tener déficits encubiertos de masa magra que pueden desenmascarse con herramientas tales como la medición del grosor de los pliegues cutáneos. Los pacientes con EI activa, particularmente aquellos cuya enfermedad no responde bien al tratamiento médico, corren el mayor riesgo de desnutrición. En los adultos, el riesgo de desnutrición se puede evaluar con herramientas de detección validadas (17).

Los pacientes desnutridos con EI tienen más probabilidades de ser hospitalizados después de una visita a Urgencias (18) y tienen también más probabilidades de ser ingresados en el hospital debido a alguna infección (19). En los pacientes hospitalizados, la desnutrición es un factor de riesgo independiente de sufrir un tromboembolismo venoso (20), una cirugía no electiva (21), un ingreso más prolongado (16,21) y un aumento de la mortalidad (16). Desnutrición en niños: la desnutrición en la EC infantil es frecuente en el momento del diagnóstico y puede persistir a pesar del tratamiento de la enfermedad (22). Los niños con CU también corren el riesgo de una nutrición deficiente, pero los déficits nutricionales pueden no ser obvios en la evaluación de la altura y el peso (23). Aunque existe una variedad de herramientas de cribado, dichas herramientas tienen poca capacidad para distinguir diferentes niveles de riesgo nutricional para los niños con EI (24). La desnutrición en la EI infantil contribuye a una interrupción del desarrollo puberal y a una alteración de la velocidad de crecimiento que puede conducir a baja estatura en la edad adulta. El fallo del crecimiento es de particular importancia en la EI pediátrica y es el resultado de una combinación de inflamación y desnutrición crónica (25).

Recomendación 4

En general, los requerimientos de energía de los pacientes con EI son similares a los de la población sana; el aporte debería estar en línea con los requerimientos.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (93 % de acuerdo).

Comentario

Para una mayor claridad, esta pregunta puede formularse de dos maneras. En primer lugar, ¿tienen los pacientes con EI unos requerimientos de energía alterados en comparación con los individuos sanos?; en segundo lugar, ¿los requerimientos de energía varían con la actividad de la enfermedad?

Hay relativamente pocos estudios que hayan evaluado el gasto energético en pacientes con CU, y todos los estudios incluyen un pequeño número de pacientes. Puede haber un aumento de la actividad metabólica en los casos de CU aguda grave en comparación con los de adultos en remisión (26,27), lo cual es com-

preensible considerando que es frecuente la alteración sistémica (fiebre y taquicardia). Sin embargo, es probable que el aumento del gasto energético en reposo se compense con la reducción de la actividad física. La reducción significativa de la ingesta alimentaria es frecuente en la CU aguda y puede resultar en un balance energético negativo (28).

Un único estudio ha medido el gasto energético total en adultos con EC y detectó valores normales (29). Se ha comunicado que el gasto energético, medido en reposo por kilogramo, de los pacientes adultos es superior (30) o igual (31) al medido en controles sanos. Sin embargo, esto podría deberse a una consideración inadecuada del tamaño corporal y las proporciones relativas de los tejidos de diferente actividad metabólica. No se ha demostrado una asociación consistente entre la actividad de la EC y el gasto energético en reposo en adultos. En los niños con EC no se ha demostrado que el gasto energético medido en reposo sea significativamente diferente. La medición del gasto energético en reposo por calorimetría indirecta podría utilizarse en los casos difíciles.

Recomendación 5A

Los requerimientos de proteínas aumentan en la EI activa y la ingesta debe aumentarse (a 1,2-1,5 g/kg/día en los adultos) en relación con la ingesta recomendada para la población general.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Recomendación 5B

Los requerimientos de proteínas de los pacientes en remisión generalmente no son elevados y el aporte debe ser similar (aproximadamente 1 g/kg/día en los adultos) al recomendado para la población general.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Los pacientes con EI desarrollan una reducción relativa de la masa magra y un aumento de la obesidad a lo largo del tiempo. Esto puede ocurrir debido a una ingesta dietética crónicamente deficiente, a unas mayores tasas de recambio de proteínas y a la pérdida intestinal de nutrientes durante las fases de la enfermedad activa o por efecto de los tratamientos de la enfermedad. Los corticoides aumentan la pérdida neta de proteínas en los niños (32) y los adultos (33) con EC. En contraste, la administración de una dieta elemental o polimérica como tratamiento de la EC, o como soporte nutricional complementario, da como resultado la reducción de la proteólisis y la adquisición de tejido magro en los niños y los adultos (34-36).

La monitorización de la antropometría proporciona información sobre qué pacientes desarrollan déficits relativos de la masa magra y, por lo tanto, se beneficiarían de la suplementación nutricional. No hay evidencias de que las necesidades diarias de proteínas de los pacientes con EI difieran de las de los controles sanos pero, como se refirió previamente, la disminución del apetito y la reducción de la ingesta dietética son frecuentes. En los pacientes que reciben esteroides y están en reposo intestinal, la nutrición enteral (NE) puede proporcionar efectos beneficiosos sobre el recambio proteico sin consecuencias perjudiciales para la actividad de la enfermedad.

No hay evidencia de que las necesidades diarias de proteínas de los pacientes con EI en remisión difieran de las de los controles sanos. Por lo tanto, es razonable proporcionar 1 g de proteína por cada kilogramo de peso corporal. Sin embargo, en la inflamación activa, la respuesta catabólica proteolítica justifica un aumento del aporte de 1,2 hasta 1,5 g/kg de peso corporal (37,38).

Recomendación 6

Los pacientes con EI deben ser evaluados de forma regular para detectar las posibles deficiencias de micronutrientes y los déficits específicos deben corregirse adecuadamente.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

Los pacientes con EI son vulnerables a los déficits de micronutrientes debido a las pérdidas intestinales por diarrea y a la ingesta alimentaria inadecuada a causa de la anorexia que acompaña a la actividad de la enfermedad. En el momento en que se ofrece soporte nutricional también se deben aportar suplementos multivitamínicos y de micronutrientes para garantizar una ingesta nutricional adecuada y equilibrada.

Al interpretar los resultados sanguíneos de micronutrientes y oligoelementos, es importante tener en cuenta que muchos valores séricos, o marcadores de estado, son reactivos de fase aguda tanto positivos como negativos. Los niveles séricos aumentan o disminuyen como parte de la respuesta inflamatoria: por ejemplo, la ferritina y el cobre aumentan pero el folato, el selenio y el zinc disminuyen con la inflamación (39). A la luz de todo ello, algunos autores han examinado el estado de micronutrientes en pacientes con remisión de la enfermedad clínica y han encontrado déficits de diversos micronutrientes (40,41). Además, los déficits pueden estar presentes incluso en individuos aparentemente bien nutridos (42). Estas observaciones resaltan la necesidad de un cribado de rutina (quizás anualmente) para detectar deficiencias. Un suplemento multivitamínico diario puede corregir la mayoría de las deficiencias pero no es garantía de suficiencia, incluso a largo plazo; es probable que el hierro, el zinc y la vitamina D requieran regímenes de reposición específicos (43). El cumplimiento deficiente, particularmente en los adolescentes, es frecuente con los suplementos multivitamínicos, y es importante explicarle al paciente los motivos de su utilización (44).

Las consecuencias del estado alterado de micronutrientes incluyen anemia, alteración del crecimiento lineal y mala salud ósea. Investigaciones recientes se han centrado en la vitamina D; esta, así como su receptor, pueden tener algunas propiedades inmunomoduladoras, lo que subraya aun más la necesidad de una atención específica al estado de los micronutrientes en los pacientes con EI (Recomendación 11).

Recomendación 7A

Se recomienda la reposición de hierro en todos los pacientes con EI cuando presentan anemia por déficit de hierro. El objetivo de la suplementación es normalizar los niveles de hemoglobina y las reservas de hierro.

Grado de recomendación A, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Recomendación 7B

El hierro oral debe considerarse como un tratamiento de primera línea para los pacientes con anemia leve, cuya enfermedad está clínicamente inactiva y que no han tenido previamente intolerancia al hierro oral.

Grado de recomendación A, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Recomendación 7C

El hierro intravenoso debe considerarse como tratamiento de primera línea en los pacientes con EI clínicamente activa, en aquellos con intolerancia previa al hierro oral, en quienes tienen la hemoglobina por debajo de 100 g/L y en los pacientes que necesitan agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Grado de recomendación A, consenso fuerte (93 % de acuerdo).

Comentario para A/B/C

La anemia se considera la manifestación extraintestinal más frecuente de la EI, que generalmente complica el curso tanto de la CU como de la EC. Se debe evaluar la presencia de anemia en todos los pacientes con EI, independientemente de su edad (45). Las principales formas de anemia en la EI son la anemia por deficiencia de hierro, la anemia por enfermedad crónica y la anemia de origen mixto (posicionamiento de la ECCO sobre la anemia 1A) (45). Los criterios diagnósticos para la deficiencia de hierro dependen del nivel de inflamación. Para el cribado de laboratorio se deben utilizar el hemograma completo, la ferritina sérica y la proteína C-reactiva (posicionamiento de la ECCO sobre la anemia 1B). Para los pacientes en remisión o con enfermedad leve, las mediciones deben realizarse cada seis a doce meses. En los pacientes ambulatorios con enfermedad activa, tales mediciones deben realizarse al menos cada tres meses (posicionamiento de la ECCO sobre la anemia 1B). En los pacientes sin evidencia clínica, endoscópica o bioquímica de enfermedad activa, la ferritina sérica < 30 µg/L es un criterio apropiado para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro. En presencia de inflamación, una ferritina sérica de hasta 100 µg/L aún puede ser compatible con la deficiencia de hierro (posicionamiento de la ECCO sobre la anemia 1D). En presencia de evidencia bioquímica o clínica de inflamación, los criterios diagnósticos para la anemia por enfermedad crónica son una ferritina sérica > 100 µg/L y una saturación de transferrina < 20 %. Si el nivel de ferritina sérica está entre 30 y 100 µg/L, es probable que se produzca una combinación de deficiencia de hierro real y anemia por enfermedad crónica (posicionamiento de la ECCO sobre la anemia 1E).

Se recomienda la administración de suplementos de hierro a todos los pacientes con EI, independientemente de su edad, cuando haya anemia por déficit de hierro (posicionamiento de la ECCO sobre la anemia 2A). La calidad de vida mejora con la corrección de la anemia y esta mejora es independiente de la actividad clínica (46). La guía de práctica clínica de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) (45) concluye que "el hierro IV es más efectivo, muestra una respuesta más rápida y se tolera mejor que el hierro oral" y establece que "el hierro IV debe considerarse como primera línea de tratamiento en los pacientes con EI clínicamente activa, con intolerancia previa al hierro oral,

con hemoglobina por debajo de 100 g/L y que necesiten agentes estimulantes de la eritropoyesis, mientras que el hierro oral puede usarse en los pacientes con anemia leve, con enfermedad clínicamente inactiva y que no han tenido intolerancia al hierro oral (45). La estimación de la necesidad de hierro generalmente se basa en la hemoglobina basal y el peso corporal (47) (Tabla I). Después de un tratamiento eficaz de la anemia por deficiencia de hierro con hierro intravenoso, se debe iniciar un nuevo tratamiento con hierro intravenoso tan pronto como la ferritina sérica caiga por debajo de 100 µg/L o la hemoglobina por debajo de 12 o 13 g/dL, según el género (posicionamiento de la ECCO sobre la anemia 3E).

Tabla I. Esquema simple para estimar las necesidades de hierro total (46)

Hemoglobina g/L	Peso corporal < 70 kg	Peso corporal ≥ 70 kg
100-120 (mujeres)	1000 mg	1500 mg
100-130 (hombres)	1000 mg	1500 mg
70-100	1500 mg	2000 mg

III. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN LA ENFERMEDAD ACTIVA (Figs. 4 y 5)

Recomendación 8

No existe ninguna “dieta de la EII” que se pueda recomendar de manera global para promover la remisión en los pacientes con EII activa.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario

No se dispone aún de datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre los efectos de las dietas experimentales: carbohidratos específicos, dieta paleolítica, dieta sin gluten, con oligo-, di- y monosacáridos y polioles de baja fermentación (FODMAP), o dietas enriquecidas con PUFA ω-3 sobre la inflamación intestinal o la inducción de la remisión. Un ensayo aleatorizado y controlado, con potencia adecuada, de fructo-oligosacáridos no mostró beneficio clínico en los pacientes con EC activa (48) (véase también la “Recomendación 31”). Por lo tanto, no se puede recomendar generalmente una “dieta oral de la EII” para promover la remisión en los pacientes con EII activa. Esta recomendación no excluye las necesidades de todos los pacientes con EII de recibir un enfoque individual (nutricional) basado en su situación personal específica, preferiblemente con la participación activa de un dietista o nutricionista como parte del enfoque multidisciplinario.

Recomendación 9A

Los pacientes con EII y diarrea intensa o con yeyunostomía o ileostomía de alto débito deben controlar las pérdidas de líquidos

y el sodio en orina, y las entradas de líquidos deben adaptarse en consecuencia (disminuir los líquidos hipotónicos y aumentar las soluciones salinas) teniendo en cuenta que las intolerancias alimentarias pueden, a su vez, aumentar las pérdidas de líquidos. Grado de recomendación 0, consenso fuerte (93 % de acuerdo).

Recomendación 9B

La reposición parenteral (líquidos y electrolitos) puede ser necesaria en el caso de los estomas de alto débito.

Grado de recomendación 0, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B

La diarrea continua e intensa y el estoma de alto débito pueden provocar insuficiencia intestinal (49) con malabsorción, pérdida de peso involuntaria, desnutrición, deficiencias nutricionales y/o deshidratación. La malabsorción es un factor importante que contribuye a la desnutrición en la EII (50). El estudio retrospectivo de Baker en 687 pacientes con estoma (51) mostró que el alto débito precoz (dentro de las primeras tres semanas) de una ileostomía es frecuente y que, aunque el 49 % de los casos se resolvieron espontáneamente, el 51 % necesitaron tratamiento médico continuo, generalmente debido a un intestino delgado corto remanente. El 71 % de los pacientes fueron tratados con restricción oral de líquidos hipotónicos, solución salina y de glucosa, y medicación antidiarreica para poder retirar las infusiones parenterales. El 8 % tuvieron que continuar con solución salina parenteral o subcutánea en el domicilio. Hace más de 35 años se demostró el manejo domiciliario satisfactorio con restricción de líquidos orales y monitorización del contenido de sodio en la orina (52). En un estudio de 13 pacientes adultos con estoma (ileal) de alto débito, las soluciones de rehidratación oral que contienen suplementos de maltodextrinas de arroz mejoraron el equilibrio de sodio y potasio. La asociación del aumento del peso corporal con la disminución de las concentraciones séricas de renina sugiere que también se produjo un balance hídrico positivo (53). En otro estudio se probaron tres soluciones salinas y/o de glucosa diferentes en seis pacientes con yeyunostomías. Basado en este pequeño grupo, una solución bebida de electrolitos y glucosa parecía ser el modo óptimo de reposición del sodio en los pacientes con estoma de alto débito (54). No hay ensayos aleatorizados y controlados disponibles sobre el tratamiento nutricional de la diarrea relacionada con la EII o el estoma de alto débito. Solo se han publicado estudios de casos sobre el tratamiento de la EC con estoma de alto débito, que muestran un tratamiento exitoso con restricción de líquidos hipotónicos, dietas enriquecidas con sodio, nutrición enteral exclusiva y/o infusiones parenterales que contienen sodio.

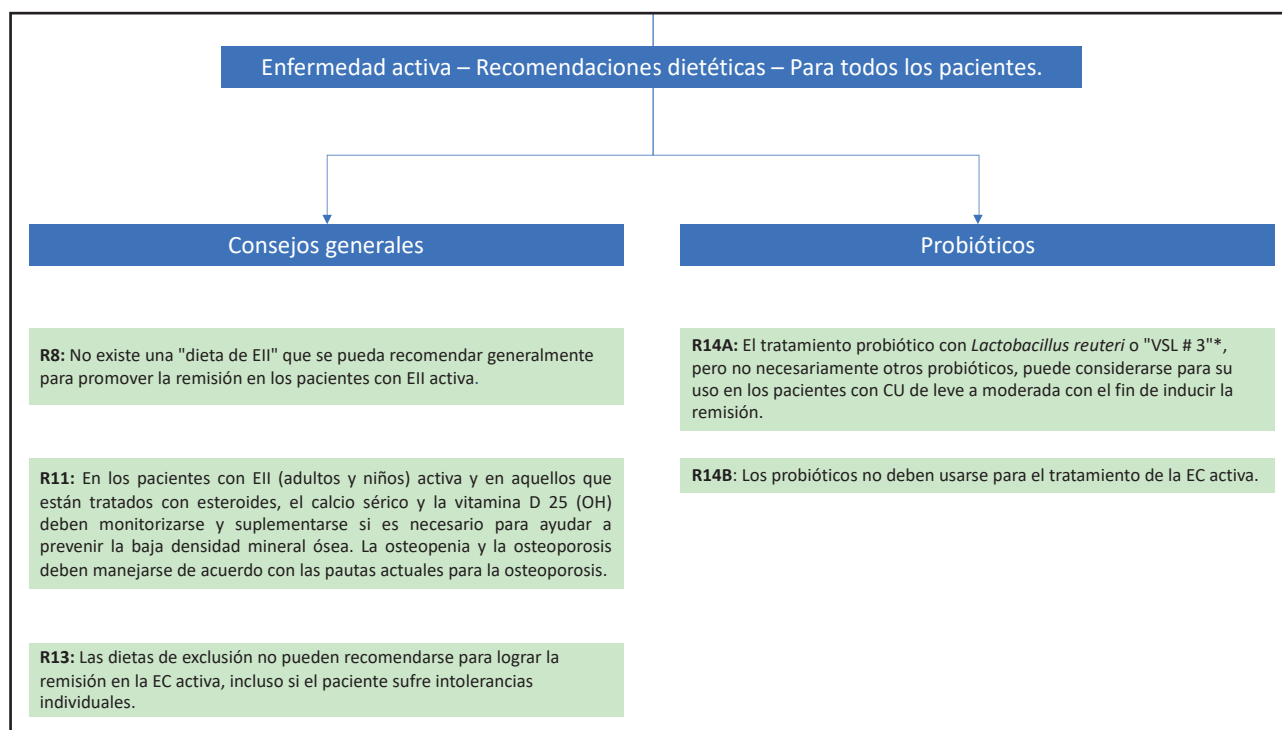
Recomendación 10

En los pacientes con EC que presentan estenosis intestinal y síntomas obstructivos, se puede recomendar una dieta de textura adaptada o la NE distal (postestenosis).

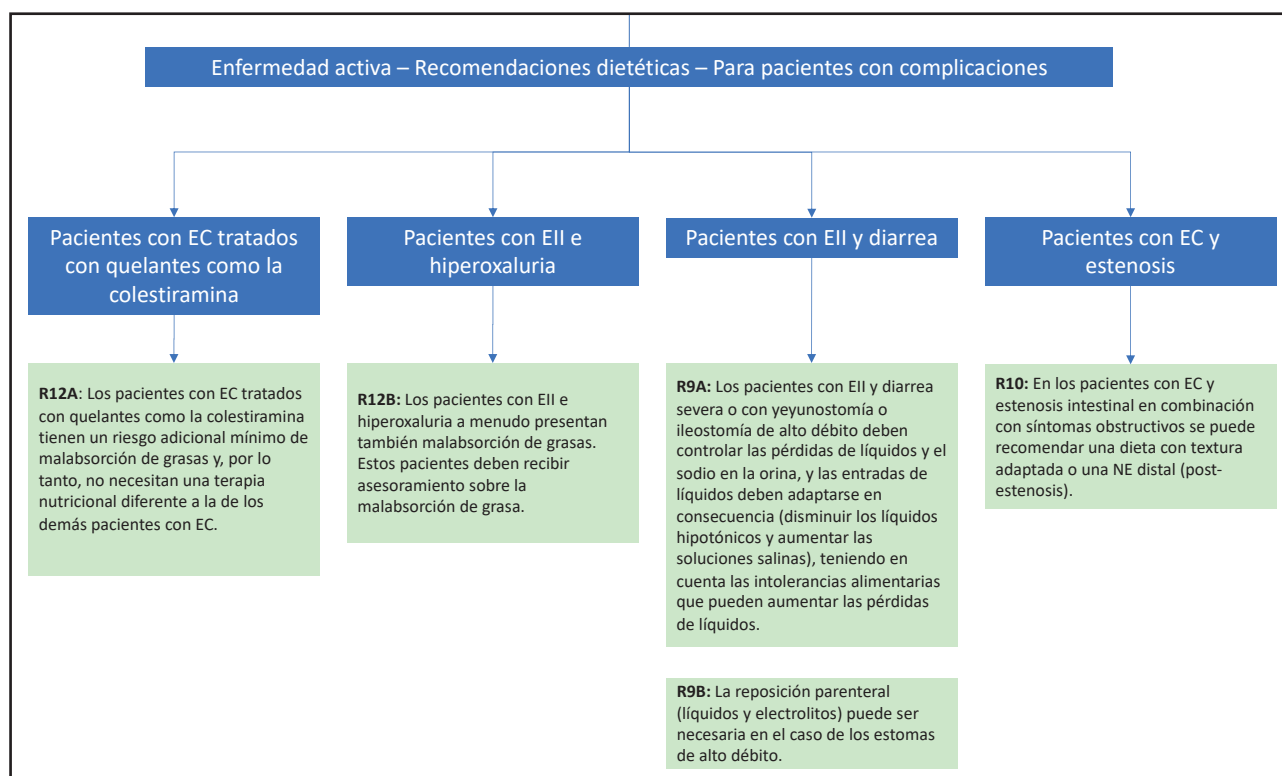
Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (acuerdo del 95 %).

Comentario

Dependiendo de la gravedad (grado de obstrucción) y la localización de las estenosis intestinales, el soporte nutricional puede ser necesario mientras se esperan los efectos del tratamiento.

**Figura 4.**

Recomendaciones para todos los pacientes con enfermedad activa.

**Figura 5.**

Recomendaciones dietéticas para los pacientes con complicaciones y enfermedad activa.

Tal tratamiento puede ser médico (con medicamentos) si el estrechamiento es principalmente el resultado de la inflamación, o mecánico (dilatación con balón o cirugía) cuando hay cicatrices fibróticas. En los pacientes con estenosis del intestino radiológicamente identificada pero asintomática, es habitual recomendar una dieta modificada que sea baja en fibra insoluble, pero no hay datos sólidos que respalden este enfoque aparentemente lógico. Cuando los síntomas están presentes, puede ser necesario adaptar la dieta a una de consistencia blanda, quizás predominantemente con fluidos nutritivos.

La fibrosis intestinal es una característica frecuente de la EC y puede aparecer como una estenosis u obstrucción intestinal. La EC estenosante conduce a una calidad de vida significativamente deteriorada en los pacientes afectados y constituye un desafío para el tratamiento. Un reciente estudio chino observacional y prospectivo de 59 pacientes adultos con EC y estenosis inflamatorias intestinales mostró que la NE exclusiva de doce semanas puede disminuir eficazmente las estenosis inflamatorias del intestino; el 81,4 % lograron la remisión sintomática, 35 pacientes (53,8 %) lograron la remisión radiológica y 42 pacientes (64,6 %) lograron la remisión clínica (55). Aunque es una práctica común recomendar una dieta modificada con una consistencia adaptada y predominio de fluidos nutritivos, al menos en los pacientes con estenosis radiológicamente identificada del intestino (proximal) y síntomas obstructivos, o alimentar distalmente mediante NE siempre que sea posible, no existen datos sólidos para apoyar estos enfoques aparentemente lógicos.

Recomendación 11

En los pacientes con EI (adultos y niños) y enfermedad activa, y en aquellos que están tratados con esteroides, deben monitorizarse los niveles de calcio sérico y la vitamina D 25 (OH), y suplementarse si es necesario, para ayudar a prevenir la baja densidad mineral ósea. La osteopenia y la osteoporosis deben manejarse de acuerdo con las pautas actuales para la osteoporosis.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario

La vitamina D sérica baja, el género masculino, la etnia asiática, la EC, el IMC bajo y el uso de corticosteroides son factores de riesgo significativos de baja densidad mineral ósea que se han estudiado en poblaciones adultas con EI ($n = 116$ y $n = 205$), mientras que no hay consenso sobre el papel de la edad actual o en el momento del diagnóstico (56,57). En los niños y adolescentes con EI, los factores de riesgo asociados a la baja densidad mineral ósea son la dosis acumulada de corticosteroides, la puntuación Z de la estatura para la edad y la puntuación Z del IMC (58).

No existe consenso general sobre el estado de la vitamina D y las acciones necesarias en niños y adolescentes con EI. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 132 pacientes adultos osteopénicos con EC mostró una mejoría de la densidad mineral ósea en la columna lumbar después de dos años de tratamiento semanal con risedronato en dosis de 35 mg, concomitantemente con suplementos de calcio y vitamina D (59). Un ensayo clínico

aleatorizado y controlado anterior no mostró ningún beneficio significativo de la suplementación con calcio solo (1 g/día) sobre la densidad mineral ósea al año en pacientes con EI que precisaban corticosteroides y tenían osteoporosis (60). Se recomienda la evaluación de la deficiencia de vitamina D en la EI y asegurar siempre un suministro adecuado de calcio y vitamina D, especialmente en los pacientes con EI tratados con esteroides. La limitación del uso de corticosteroides ayuda a prevenir la disminución de la densidad mineral ósea.

Recomendación 12A

Los pacientes con EC tratados con quelantes como la colestiramina tienen un riesgo adicional mínimo de malabsorción de grasas y, por lo tanto, no necesitan una terapia nutricional diferente de la de otros pacientes con EC.

Grado de recomendación GPP, consenso (86 % de acuerdo).

Recomendación 12B

Los pacientes con EI e hiperoxaluria a menudo también tienen malabsorción de grasa, por lo que deben recibir asesoramiento sobre la malabsorción de grasa.

Grado de recomendación GPP, consenso (acuerdo del 88 %).

Comentario para A/B

Las causas frecuentes de la malabsorción de ácidos biliares en la EC son la resección ileal y la inflamación del íleon terminal. La disminución de la reabsorción de los ácidos biliares conjugados conduce a un paso excesivo de estos a la luz del colon, donde son desconjugados por las bacterias. La diarrea osmótica y (en la malabsorción intensa de ácidos biliares) la malabsorción de grasa podrían ser una consecuencia (61). Si es leve, la diarrea por ácidos biliares puede controlarse mediante un quelante como la colestiramina (62,63). En un estudio cruzado doble ciego de 14 pacientes con EC que se habían sometido a resección ileal, no se informó de ningún efecto negativo del tratamiento con colestiramina sobre la absorción de grasa yeyunal. Sin embargo, en los casos graves de malabsorción de ácidos biliares, la esteatorrea puede empeorar como resultado del tratamiento con colestiramina (64).

La hiperoxaluria entérica (secundaria) (con mayor riesgo de cálculos renales) se produce en casos de EC de intestino delgado grave asociada a malabsorción de grasa y el incremento subsiguiente de la absorción de oxalato intestinal. La hiperoxaluria entérica puede ocurrir después de la resección ileal. La presencia del colon es un factor importante, ya que el oxalato permanece disponible (libre) para su absorción en el colon debido a la malabsorción de grasa concomitante y su unión con el calcio (65). La excreción urinaria de oxalato se correlaciona con la excreción de grasa, como se mostró en un estudio de pacientes con EC sometidos a resección intestinal. El aumento de la ingesta de grasas en la dieta en estos pacientes aumentó aun más la excreción urinaria de oxalato (66). Se encontraron valores medios significativamente más bajos de excreción urinaria de oxalato en los pacientes pediátricos con EC que en los adultos (67). Una razón para ello puede ser la historia más corta de la EC, que generalmente también implica menos resecciones intestinales.

Esto implica que en los pacientes con hiperoxaluria se debe recomendar una dieta baja en grasas y oxalato y alta en calcio. La restricción del oxalato en la dieta (tés y frutas, principalmente) parece justificada solo en aquellos con cálculos recurrentes del tracto urinario.

Recomendación 13

Las dietas de exclusión no pueden recomendarse para conseguir la remisión en la EC activa, incluso si el paciente presenta intolerancias a nivel individual.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario

La investigación sistemática ha mostrado evidencia insuficiente para hacer recomendaciones firmes acerca de las dietas de exclusión como terapia de inducción. Se han descrito dietas de exclusión para aliviar los síntomas (68), pero solo escasos estudios no controlados han proporcionado información acerca de la inducción de la remisión (69,70).

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado se observó una remisión más prolongada (después de la inducción con éxito de la remisión utilizando una fórmula elemental) en pacientes que utilizaron un programa de introducción dietética gradual, excluyendo los alimentos que empeoraron los síntomas, en comparación con los pacientes que recibieron corticosteroides en un programa de dosis decrecientes mientras seguían una dieta normal (71). Resultados similares sobre el mantenimiento de la remisión fueron reportados por el mismo grupo en un estudio abierto, utilizando una dieta personal de exclusión de alimentos (72). Otro estudio informó del mantenimiento de la remisión clínica utilizando una dieta de exclusión guiada por IgG4 en pacientes adultos con EC (73). Las dietas de exclusión son muy laboriosas para el personal y son complejas, exigentes y a menudo desagradables para los pacientes. La investigación sistemática no reveló evidencia de que las dietas de exclusión sean peligrosas cuando se aplican con la supervisión médica adecuada. No se obtuvieron pruebas que indicaran que contribuyen a crear deficiencias nutricionales. No obstante, es una buena práctica monitorizar cuidadosamente las deficiencias que pudieran predecirse a partir de un conjunto particular de exclusiones.

Recomendación 14A

*El tratamiento probiótico con *Lactobacillus reuteri* o "VSL # 3", pero no necesariamente con otros probióticos, puede plantearse para inducir la remisión en un pacientes con CU de leve a moderada.*

Grado de recomendación O, consenso fuerte (92 % de acuerdo).

Recomendación 14B

Los probióticos no deben usarse para el tratamiento de la EC activa.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (acuerdo del 95 %).

Comentario para A/B

Dos ensayos clínicos de pacientes pediátricos con CU muestran un efecto moderado de los enemas rectales que contienen *Lac-*

tobacillus reuteri sobre la CU distal leve (74) y de una preparación oral de "VSL # 3" sobre la CU activa (75). La investigación sistemática indicó que los probióticos eran, en general, ineficaces en la EC activa.

Al hablar del "VSL # 3" nos referimos solamente al producto probiótico utilizado en la literatura citada y a productos equivalentes independientes del etiquetado actual del producto.

IV. NUTRICIÓN MÉDICA EN LA EII ACTIVA

(Figs. 6 y 7)

Recomendación 15A

Los suplementos nutricionales orales (SNO) son el primer paso cuando la nutrición médica está indicada en la EII, pero generalmente son una terapia de soporte menor que complementa a la comida normal.

Grado de recomendación O, consenso fuerte (92 % de acuerdo).

Recomendación 15B

Si la alimentación oral no es suficiente, entonces debe plantearse la NE como terapia de apoyo. Las fórmulas de NE o líquidos siempre deben tener preferencia sobre la NP, a menos que estén completamente contraindicadas.

Grado de recomendación A, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

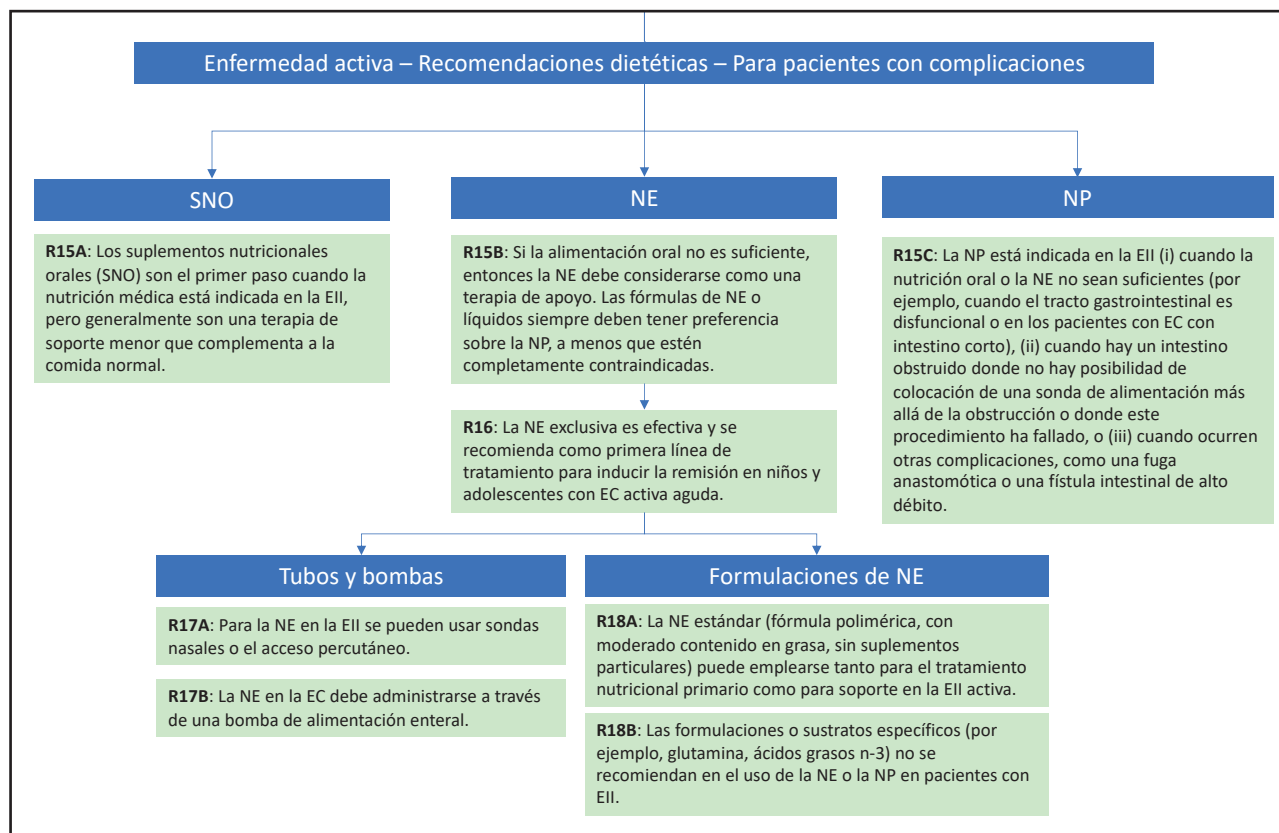
Recomendación 15C

La NP está indicada en la EII (i) cuando la nutrición oral o la NE no es suficiente (por ejemplo, cuando el tracto gastrointestinal es disfuncional o en los pacientes con EC que tienen intestino corto); (ii) cuando hay un intestino obstruido y no hay posibilidad de colocar una sonda de alimentación más allá de la obstrucción o esta medida ha fallado; (iii) cuando ocurren otras complicaciones, como una fuga anastomótica o una fístula intestinal de alto débito.

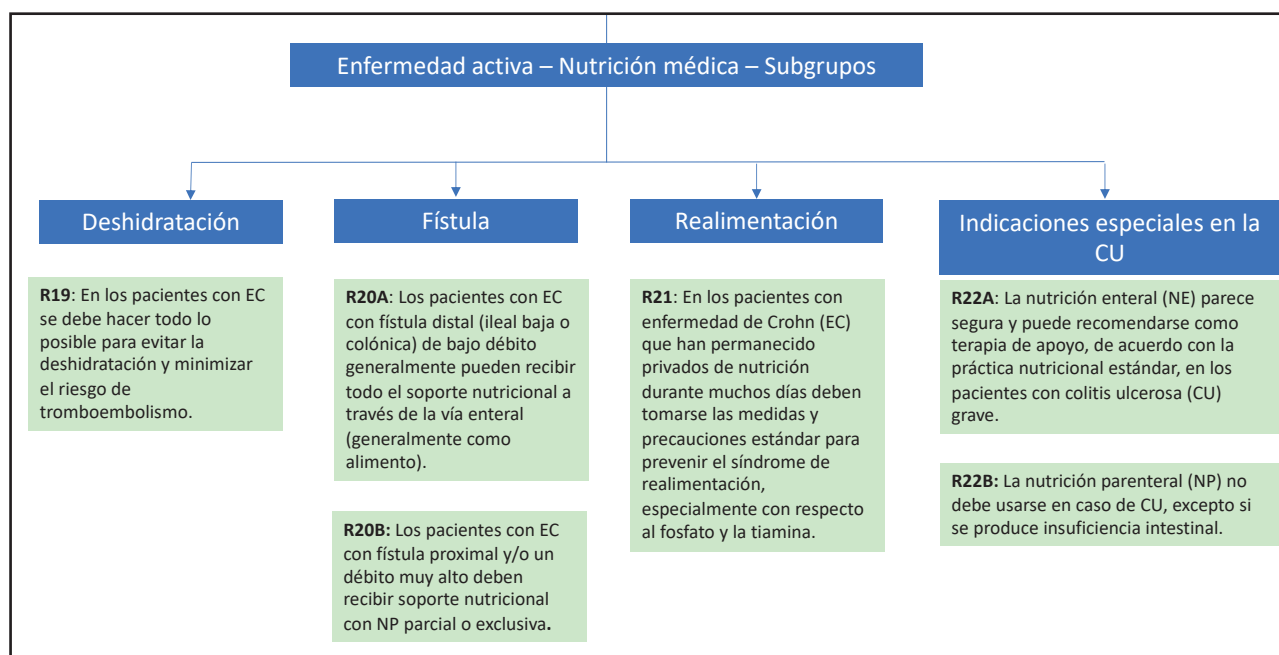
Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B/C

La decisión sobre la ruta óptima de la nutrición médica en la EII puede ser compleja e involucrar varios aspectos, incluida la capacidad del paciente para comer, la capacidad de absorción del tracto gastrointestinal, el estado nutricional del paciente y los objetivos terapéuticos. Los suplementos de nutrición oral (SNO) son el primer paso, pero generalmente son una terapia de apoyo menor que se usa además de la comida normal. Al usar SNO, se puede lograr una ingesta suplementaria de hasta 600 kcal/día sin comprometer la ingesta normal de alimentos en los adultos. Si no es posible la alimentación oral, se debe considerar alimentar al paciente a través de una sonda nasogástrica o nasointestinal. La NE debe considerarse en los pacientes con tracto gastrointestinal funcional pero que no pueden tragar con seguridad (76,77). En las situaciones en que el intestino no puede absorber todas las necesidades nutricionales, la NE debe complementarse con la NP (42,78,79). La NP está indicada cuando hay un intestino obstruido y no hay posibilidad de colocar una sonda de alimentación más allá de la obstrucción o esta medida ha fallado.

**Figura 6.**

Recomendaciones dietéticas para los pacientes con complicaciones y enfermedad activa.

**Figura 7.**

Nutrición médica por subgrupos de enfermedad activa.

Se requiere en los pacientes con intestino corto causante de estados de malabsorción grave de nutrientes y/o pérdida de líquidos y electrolitos que no se pueden manejar enteralmente. La NP también está indicada en los casos quirúrgicos, como se indicó anteriormente, y en cualquier paciente intolerante a la NE o en quien la nutrición no pueda mantenerse por la vía enteral (80). Sin embargo, debe reconocerse que estos pacientes que necesitan NP son los que presentan los cuadros más complicados (81).

Recomendación 16

La NE exclusiva es efectiva y se recomienda como primera línea de tratamiento para inducir la remisión en los niños y adolescentes con EC activa aguda.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (92 % de acuerdo).

Comentario

La terapia nutricional primaria en forma de NE exclusiva debe considerarse en todos los pacientes con EC activa aguda. Esta es una primera opción para los pacientes con alto riesgo de terapia alternativa, como los esteroides. Antiguos metaanálisis demostraron que los corticosteroides son mejores que la NE exclusiva para la inducción de la remisión en los adultos. El argumento a favor de la NE exclusiva es más fuerte en la práctica pediátrica y, normalmente, será la primera opción en muchos centros. En primer lugar, esto se debe a los efectos nocivos de la desnutrición sobre el crecimiento. En segundo lugar, dado que el crecimiento es tan esencial en los niños, la NE aumenta la posibilidad de evitar el uso de esteroides o de retrasar su introducción, lo cual es de suma importancia. Tercero, y quizá más importante, es (i) la capacidad de la NE para inducir la remisión, tal y como se demuestra en los estudios pediátricos, que muestran una eficacia similar de los esteroides y la NE exclusiva (82); y (ii) en algunos entornos (por ejemplo, el tratamiento inmunomodulador concomitante), la NE exclusiva podría incluso ser superior a los corticosteroides en los niños (83). Sin embargo, estos estudios adolecen de limitaciones metodológicas. Las recomendaciones en niños se hacen solo para la NE exclusiva y algunos datos limitados sugieren que la NE parcial podría ser menos efectiva (61), aunque un ensayo clínico aleatorizado y controlado mostró una eficacia similar (84). Los datos son más débiles para la práctica en adultos y la mayoría de los centros continuarán usando esteroides (o productos biológicos) como terapia de primera línea, a menos que estos agentes estén activamente contraindicados. Sin embargo, las características del paciente y la enfermedad también contribuyen a las decisiones de manejo terapéutico, lo que puede hacer que el tratamiento con NE sea una opción de primera línea también en determinados casos de adultos con EC aguda (85). Se prefiere la NE porque no se ha demostrado que la NP ofrezca ninguna ventaja en el ámbito de la EC y debe usarse solo para mejorar el estado nutricional después de la cirugía y cuando no son posibles otros modos de nutrición (86).

Recomendación 17A

Para la NE en la EI se pueden usar sondas nasales o el acceso percutáneo.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Recomendación 17B

La NE en la EC debe administrarse a través de una bomba de alimentación enteral.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (92 % de acuerdo).

Comentario para A/B

La NE puede administrarse de manera segura mediante sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea (87-89). La NE continua, administrada a través de una bomba de alimentación enteral con volúmenes gradualmente crecientes hasta alcanzar las dosis prescritas, parece tener tasas de complicaciones más bajas que la administración en bolos (87-90). Las complicaciones más frecuentes de la NE son las mecánicas (relacionadas con la sonda) y, luego, las metabólicas e infecciosas, pero estas no son notablemente diferentes de las observadas en otras enfermedades crónicas (89,90). Pocos pacientes con CU necesitarán NE o NP excepto durante las exacerbaciones más graves y en la fase perioperatoria. La NE es más apropiada y está asociada de forma significativa a menos complicaciones que la NP en la CU aguda. El reposo intestinal obtenido mediante nutrición exclusivamente intravenosa no altera el pronóstico; no obstante, no existen contraindicaciones específicas al uso de la NP en la CU. En la EC, el soporte nutricional se necesita con mayor frecuencia. No existe una contraindicación específica para el uso de la NP en los pacientes con EC, en comparación con otras enfermedades, y se puede seleccionar una vía central o periférica de acuerdo con la duración esperada. No hay suficientes datos para aconsejar el uso de sustratos específicos en la composición de la NP en la EC. Sin embargo, la NP debe ajustarse para satisfacer las necesidades individuales del paciente. La NP, especialmente en el domicilio, debe verse como una nutrición complementaria, no exclusiva, que pueda reducirse a un nivel mínimo cuando la composición corporal se haya recuperado lo suficiente.

Recomendación 18A

La NE estándar (fórmula polimérica, con moderado contenido en grasa, sin suplementos particulares) puede emplearse como tratamiento nutricional primario o como tratamiento de soporte en la EI activa.

Grado de recomendación O, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Recomendación 18B

Las formulaciones o sustratos específicos (por ejemplo, glutamina, ácidos grasos n-3) no se recomiendan en el uso de la NE o la NP para pacientes con EI.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Varios estudios han comparado la eficacia de diferentes tipos de fórmulas enterales (dietas elementales, semielementales, oligoméricas o poliméricas) en el manejo de la EC activa. Un metaanálisis Cochrane de diez ensayos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con dieta elemental (n = 188) y los sometidos a dieta no elemental (dieta semielemental o polimérica; n = 146) (91). La composición proteica no pareció influir en el potencial terapéutico de la NE. La actual investigación sistemática revela evidencia insuficiente

para hacer recomendaciones firmes (91,92). Por lo tanto, se recomienda que se empleen fórmulas estándar si la NE se utiliza como terapia nutricional primaria.

El uso de fórmulas suplementadas con factores de crecimiento, fórmulas con niveles más bajos de emulsionantes o fórmulas oligoméricas como alternativa a las dietas estándar no está respaldado por datos fiables. Igualmente, no hay evidencia de que ninguna de estas alternativas sea inferior al uso de las fórmulas poliméricas estándar (93).

No hay suficientes datos para recomendar el uso de sustratos específicos en la composición de la NP en la EC. No obstante, la NP debe ajustarse para satisfacer las necesidades individuales del paciente.

Recomendación 19

En los pacientes con EC se debe hacer todo lo posible para evitar la deshidratación y minimizar el riesgo de tromboembolismo.

Grado de recomendación GPP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

Aunque no hay datos suficientes para prescribir la anticoagulación de rutina, esta debe considerarse en todos los pacientes con EI y, especialmente, en aquellos con NP, subrayando la importancia de evitar la deshidratación (94-98).

Recomendación 20A

Los pacientes con EC que presentan una fístula distal (ileal baja o colónica) de bajo débito generalmente pueden recibir todo el soporte nutricional a través de la vía enteral (generalmente como alimento).

Grado de recomendación O, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Recomendación 20B

Los pacientes con EC que presentan una fístula proximal y/o un débito muy alto deben recibir soporte nutricional con NP parcial o exclusiva.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Los pacientes con EC son propensos a la formación de fístulas entre dos localizaciones intestinales o desde el intestino a otro órgano (especialmente, la piel, la vejiga y la vagina). La mayoría se producen después de la operación. Está demostrado que, en los pacientes quirúrgicos, el soporte nutricional temprano, independientemente de la vía de administración, disminuye la aparición y la gravedad de las fístulas (85,99,100). La desnutrición con IMC < 20 aparece como un factor de riesgo independiente (101).

El tratamiento de las fístulas intestinales suele ser complejo, dependiendo de la ubicación, la escala y la naturaleza de los síntomas, y justifica el tratamiento por un equipo multidisciplinario que incluya un gastroenterólogo, un cirujano y un dietista (100). En los pacientes con fístula distal (ileal o colónica baja) puede ser posible proporcionar todo el soporte nutricional necesario a través de la vía enteral (102-104). En el paciente con fístula proximal y/o débito muy alto, puede ser preferible manejar la situación con reposo intestinal y una NP completa (105,106); sin embargo,

aun así, el beneficio psicológico de comer puede justificar su inclusión en el régimen nutricional a pesar de las expectativas mínimas de que haya una absorción útil de nutrientes (103). La corrección quirúrgica es más probable que tenga éxito si el estado nutricional se ha optimizado antes de la operación (107).

Recomendación 21

En los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) que han permanecido privados de nutrición durante muchos días deben tomarse las medidas y precauciones estándar para prevenir el síndrome de realimentación, especialmente con respecto al fosfato y la tiamina.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

El síndrome de realimentación no debería ser un problema en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (EI) bien controlada, aunque no es raro encontrar pacientes en quienes la falta de nutrición se haya prolongado muchos días. Este es un tema de gran interés y que requiere la debida atención ya que, en ellos, se requiere adoptar todas las medidas y precauciones estandarizadas para evitar el síndrome de realimentación, especialmente con respecto al fosfato y la tiamina (108-110).

Recomendación 22A

La nutrición enteral (NE) parece segura y puede recomendarse como terapia de apoyo de acuerdo con la práctica nutricional estándar para los pacientes con colitis ulcerosa (CU) grave.

Grado de recomendación: PCP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Recomendación 22B

La nutrición parenteral (NP) no debe usarse en el caso de la CU excepto si se produce insuficiencia intestinal.

Grado de recomendación O, consenso fuerte (88 % de acuerdo).

Comentario para A/B

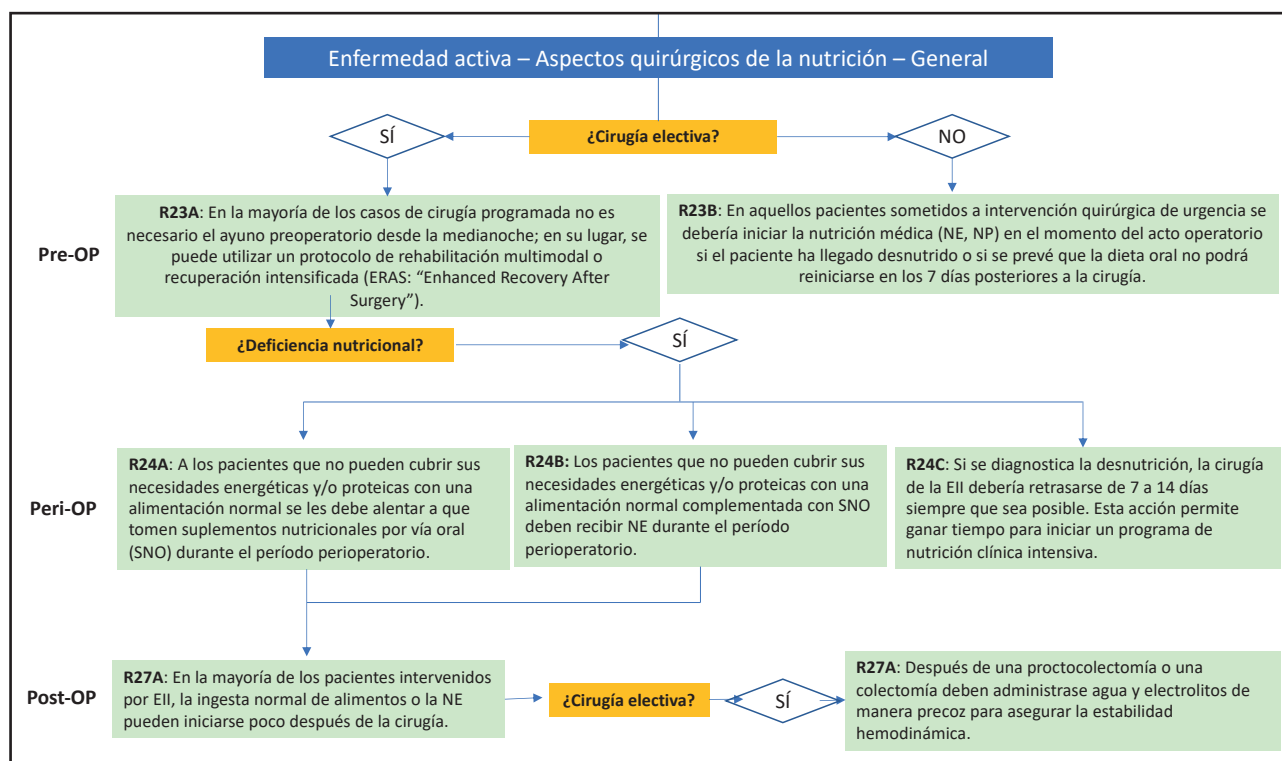
La NE no se ha evaluado suficientemente en la CU activa. Sin embargo, parece segura y puede ser nutricionalmente aceptable en los pacientes con enfermedad grave (111). Su eficacia debería evaluarse en nuevos estudios con cohortes más grandes de pacientes.

La NP se recomienda a los pacientes desnutridos con CU y a aquellos con enfermedad grave solo cuando no son capaces de tolerar la NE o no pueden ser alimentados eficazmente por la boca o por sonda enteral (111-113).

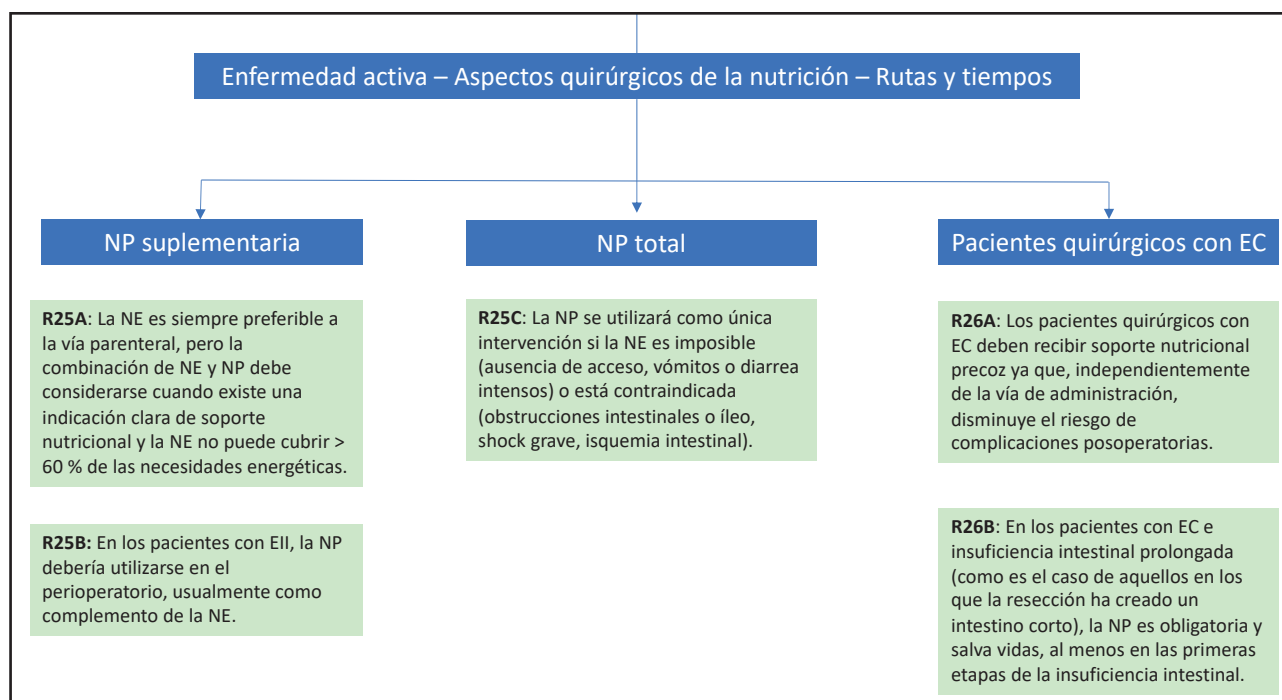
V. ASPECTOS QUIRÚRGICOS DE LA NUTRICIÓN EN LA EI (Figs. 8 y 9)

Recomendación 23A

En el preoperatorio de la mayoría de los casos de cirugía programada no es necesario mantener al paciente en ayunas a partir de la medianoche; en su lugar, se puede utilizar un protocolo de rehabilitación multimodal o de recuperación intensificada (PRI), conocidos también como protocolos ERAS (del inglés "Enhanced Recovery After Surgery").

**Figura 8.**

Aspectos quirúrgicos de la nutrición.

**Figura 9.**

Rutas y tiempos en los pacientes quirúrgicos.

Grado de recomendación B (consulte la guía quirúrgica de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) (114), consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

La ESPEN ha elaborado una guía sobre la nutrición del paciente quirúrgico (114) y la mayoría de los principios establecidos son igualmente aplicables al paciente con EI sometido a una intervención quirúrgica. Durante el período perioperatorio deben seguirse las recomendaciones que se enumeran más abajo. Desde un punto de vista metabólico y nutricional, los aspectos fundamentales del cuidado perioperatorio son:

- Evitar los largos períodos de ayuno preoperatorio.
- Restablecer la alimentación oral lo antes posible después de la cirugía.
- Integrar la nutrición en el plan de cuidados general del paciente.
- Realizar un control metabólico, por ejemplo, de la glucosa en sangre.
- Reducir todos aquellos factores que exacerban el catabolismo relacionado con el estrés o alteran la función digestiva.
- Llevar a cabo una movilización precoz para facilitar la síntesis de proteínas y la función muscular.

Recomendación 23B

En aquellos pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de urgencia se debería iniciar la nutrición clínica (NE, NP) en el momento del acto operatorio si el paciente ha llegado desnutrido o si se prevé que la dieta oral no podrá reiniciarse en los 7 días posteriores a la cirugía.

Grado de recomendación B (consulte la guía de cirugía de la ESPEN (114), consenso (88 % de acuerdo).

Comentario

El soporte nutricional está indicado en los pacientes con desnutrición e incluso en el paciente sin desnutrición importante si se prevé que no será capaz de comer durante más de siete días durante el período perioperatorio. También está indicado para los pacientes que no puedan mantener la ingesta por vía oral por encima del 60-75 % de la ingesta recomendada durante más de diez días. En estas situaciones se recomienda iniciar lo antes posible el soporte nutricional (preferiblemente, por vía enteral).

Recomendación 24A

Se debe alentar a los pacientes que no puedan cubrir sus necesidades energéticas y/o proteicas con una alimentación normal a que tomen suplementos nutricionales por vía oral (SNO) durante el período perioperatorio.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

Una ingesta preoperatoria insuficiente constituye una indicación de interconsulta de asesoramiento o consejo dietético, o para la administración de SNO. Kuppinger y cols. (115) demostraron, en pacientes sometidos a cirugía abdominal, que una menor ingesta de

alimentos antes del ingreso hospitalario constituye un factor de riesgo independiente de complicaciones posoperatorias. Veinticuatro ensayos sobre el uso de los SNO y la NE han analizado las ventajas significativas de la NE, especialmente con respecto a la reducción de las complicaciones infecciosas, la duración de la estancia hospitalaria y los costes. En seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se ha investigado la administración posoperatoria y post-hospitalaria de los SNO (116-120). Los datos disponibles no muestran con certeza que la administración sistemática mejore el resultado, pero sí muestran beneficios en términos de mejora del estado nutricional, menor tasa de complicaciones, bienestar y calidad de vida en aquellos pacientes que no pueden cubrir sus necesidades nutricionales en el domicilio con la alimentación habitual.

Recomendación 24B

Los pacientes que no puedan cubrir sus necesidades energéticas y/o proteicas con una alimentación normal complementada con SNO deben recibir NE durante el período perioperatorio.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

Como se indicó anteriormente, una ingesta preoperatoria insuficiente afecta a la tasa de complicaciones. Por tanto, si la ingesta oral es insuficiente, independientemente de la intervención (alimentación oral o SNO), se debe iniciar la NE (114). Después de la cirugía, la NE debe continuarse o iniciarse ya que muchos estudios han demostrado los beneficios y la viabilidad de la alimentación a través de una sonda colocada distalmente a la anastomosis, bien sea mediante un catéter a través de una yeyunostomía o bien mediante una sonda nasoyeyunal, situando el extremo de la sonda más allá de la anastomosis en el propio acto operatorio (121-126).

Recomendación 24C

Si se diagnostica la presencia de desnutrición, la cirugía para la EI debería retrasarse de 7 a 14 días siempre que sea posible. Esto permite ganar tiempo para iniciar un programa de nutrición clínica intensiva.

Grado de recomendación A (consulte la guía de cirugía de la ESPEN (114), consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario

La desnutrición tiene un impacto negativo sobre la evolución clínica, la tasa de complicaciones posoperatorias y la mortalidad (127-132). Por lo tanto, los pacientes con riesgo nutricional grave (ver más abajo) podrían beneficiarse de una terapia nutricional antes de someterse a una cirugía mayor, incluso si la cirugía tiene que retrasarse. Un grupo de trabajo de la ESPEN (2006) ha definido el riesgo nutricional «grave» como la presencia de, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Pérdida de peso > 10-15 % en seis meses.
- IMC < 18,5 kg/m².
- Albúmina sérica < 30 g/L (sin indicios de disfunción hepática o renal).

Recomendación 25A

La NE es siempre preferible a la vía parenteral, pero la combinación de NE y NP debe considerarse cuando existe una indicación clara de soporte nutricional y la NE no puede cubrir > 60 % de las necesidades energéticas.

Grado de recomendación A (consulte la guía de cirugía de la ESPEN (114), consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Recomendación 25B

En los pacientes con EI, la NP debería utilizarse en el perioperatorio, usualmente como complemento de la NE.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Recomendación 25C

La NP se utilizará como única intervención si la NE es imposible (ausencia de acceso, vómitos o diarrea intensos) o está contraindicada (obstrucciones intestinales o íleo, shock grave, isquemia intestinal).

Grado de recomendación A, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B/C

Siempre se debe preferir la vía enteral, excepto cuando se presenten una o más de las siguientes contraindicaciones:

- Obstrucciones intestinales o íleo.
- Shock grave.
- Isquemia intestinal.
- Fístula de alto débito.
- Hemorragia intestinal grave.

En esos casos, la NP puede ser necesaria durante un período de días o semanas, hasta que se recupere la función digestiva. Para obtener más detalles, consulte la Guía de la ESPEN sobre nutrición clínica en cirugía (114).

Recomendación 26A

Los pacientes quirúrgicos con EC deben recibir soporte nutricional precoz ya que, independientemente de la vía de administración, disminuye el riesgo de complicaciones posoperatorias.

Grado de recomendación B: consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

En dos metaanálisis (una revisión sistemática Cochrane) se han demostrado las ventajas de la NE inicial en las 24 horas posteriores a la cirugía en comparación con el inicio tardío (133,134).

Recomendación 26B

En los pacientes con EC e insuficiencia intestinal prolongada (como aquellos en los que la resección ha creado un intestino corto), la NP es obligatoria y salva vidas, al menos en las primeras etapas de la insuficiencia intestinal.

Grado de recomendación B (consulte la guía de cirugía de la ESPEN), consenso fuerte (92 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Aunque la NE ha demostrado ser la más beneficiosa en casi todas las poblaciones de pacientes, es relativamente raro que sea suficiente en los individuos con insuficiencia intestinal aguda o fístulas enterocutáneas, debido a que la integridad del intestino se halla comprometida. Por este motivo, la NP a menudo repre-

senta la opción principal, sola o en asociación con la NE (NP suplementaria) (73).

Recomendación 27A

En la mayoría de los pacientes intervenidos por EI, la ingesta normal de alimentos o la NE pueden iniciarse poco después de la cirugía.

Grado de recomendación O (consulte la guía de cirugía de la ESPEN), consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Recomendación 27B

Después de una proctocolectomía o una colectomía deben administrarse agua y electrolitos de manera precoz para asegurar la estabilidad hemodinámica.

Grado de recomendación A (consulte la guía de cirugía de la ESPEN), consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Como se indica en las guías quirúrgicas (114), el comienzo temprano de la alimentación normal o la NE, incluidos los líquidos claros, en el primer o segundo día del posoperatorio no afecta la cicatrización de las anastomosis en el colon o el recto y reduce significativamente la duración de la estancia hospitalaria. La importancia de este aspecto se ha resaltado en una revisión sistemática Cochrane (130). En los metaanálisis recientes (134-136) se observaron beneficios significativos con respecto a la recuperación posoperatoria y la tasa de infección. La nutrición posoperatoria inicial se asocia con reducciones significativas de la tasa global de complicaciones, en comparación con las políticas tradicionales de alimentación posoperatoria, y no afecta negativamente a los resultados, incluida la mortalidad: la frecuencia de la dehiscencia anastomótica, la reanudación de la función intestinal o la duración de la estancia hospitalaria (136).

VI. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DURANTE LA REMISIÓN (Figs. 10 y 11)

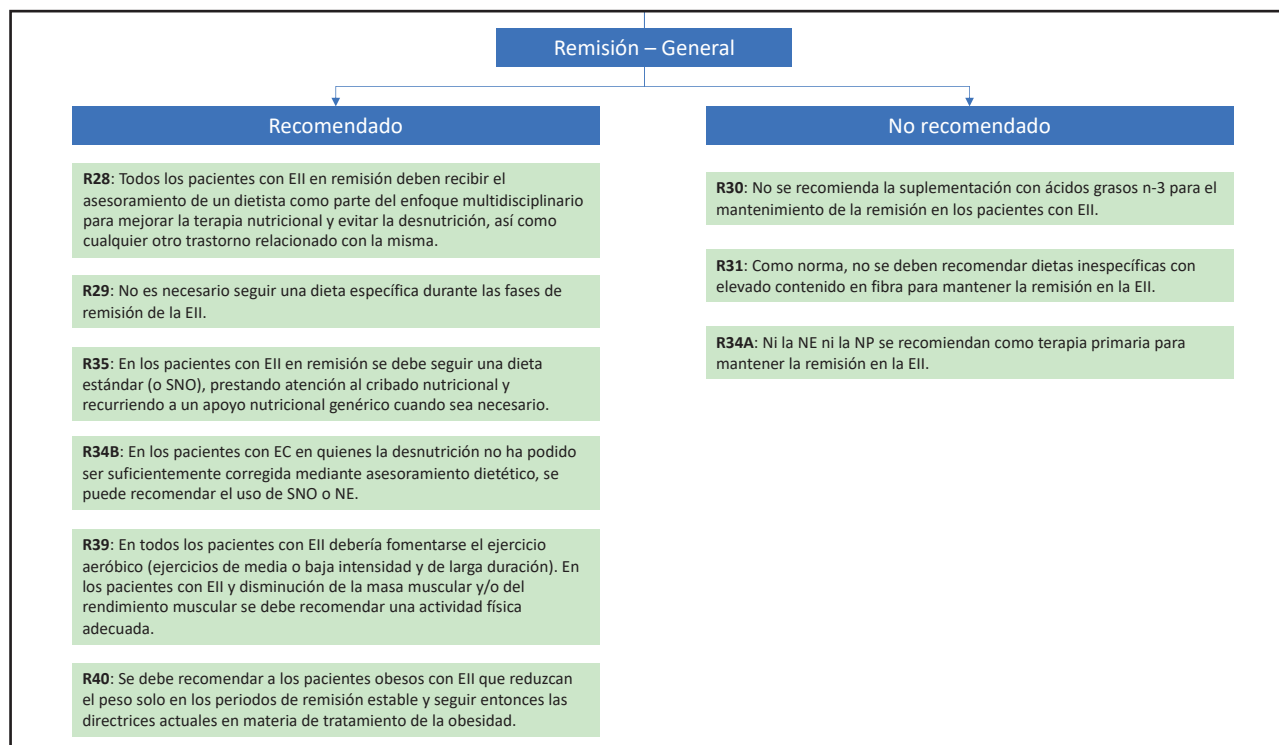
Recomendación 28

Todos los pacientes con EI en remisión deben recibir el asesoramiento de un dietista como parte del enfoque multidisciplinario, con el fin de mejorar la terapia nutricional y evitar la desnutrición y cualquier otro trastorno relacionado con la misma.

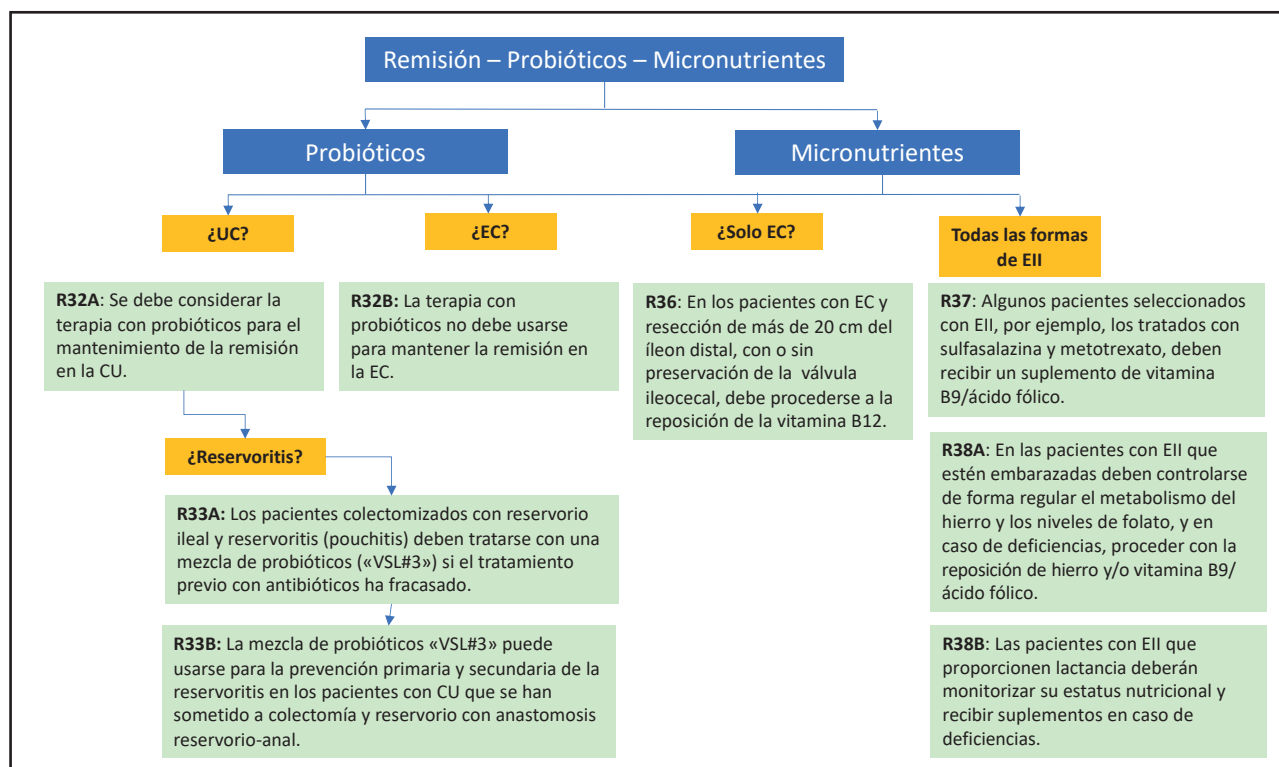
Grado de recomendación PCP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

Hay muy pocos datos originales a este respecto pero al menos nueve artículos incluyen declaraciones que indican que es probable que el asesoramiento por parte de un dietista pueda ser útil para el control de la EI en adultos y niños; el fundamento de estos datos es limitado. Es probable que las carencias nutricionales sean más evidentes en los pacientes con EC que afecte al intestino delgado que en aquellos otros con enfermedad colónica aislada o CU, pero estos últimos grupos también pueden verse afectados (103). En muchos países europeos se ha adoptado el cribado nutricional como parte fundamental del manejo clínico de estos

**Figura 10.**

Pacientes con EII en remisión.

**Figura 11.**

Remisión, probióticos y micronutrientes.

pacientes, y también se recomienda que todos los pacientes con EI tengan acceso a un dietista con experiencia en este campo.

Recomendación 29

No es necesario seguir una dieta específica durante las fases de remisión de la EI.

Grado de recomendación O, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario

En general, no es necesario seguir una dieta específica durante las fases de remisión. Ninguna de las dietas alternativas o dietas semiexclusivas parece eficaz para obtener la remisión. Sin embargo, a menudo se observan intolerancias alimentarias individuales en los pacientes con EI y es habitual que haya mala tolerancia a la lactosa y los productos lácteos, las especias, las hierbas, los fritos, los alimentos flatulentos y los ricos en fibra (137-140).

Los pacientes con EC se inclinan habitualmente por una dieta baja en fibra y vegetales que a menudo es hipocalórica y se asocia a múltiples deficiencias de micronutrientes (41). La intolerancia adquirida a la lactosa es especialmente frecuente en los pacientes con EC proximal y justificará una dieta con restricción de lactosa. Las dietas de exclusión específicas son consideradas de utilidad por los propios pacientes aunque, realmente, si se pretende mejorar sus resultados, deben indicarse de un modo personalizado para evitar la aparición de intolerancias alimentarias a título individual. Esta estrategia es difícil de generalizar y realmente no hay ensayos recientes acerca del potencial beneficio de las dietas de exclusión. Se dispone de pocos datos procedentes de ensayos controlados que avalen la eliminación de la lactosa, los productos lácteos en general, las especias, las hierbas, los alimentos fritos y los alimentos que aumentan la producción de gas o que son ricos en fibra, y solo se aconseja su restricción cuando se toleren mal, siendo útiles en este contexto para mantener la remisión sintomática (141). Otros estudios de calidad razonable también han incluido manipulaciones dietéticas. Estos estudios, junto con el uso de suplementos nutricionales, se tratan en apartados posteriores. El uso de un régimen de NE exclusiva es claramente una forma extrema de exclusión dietética.

Se cree que la NE interviene en la prevención de las recaídas en los niños con EC inactiva (78,91,142,143) y este efecto también se ha observado en un estudio japonés realizado en pacientes adultos con EC (144-146). Esaki y cols. (147) realizaron un ensayo en 145 pacientes con EC (en su mayoría con remisión inducida con NP total) y consideraron que el empleo de la nutrición elemental/polimérica de mantenimiento disminuía el riesgo de recurrencia si la afectación se producía en el intestino delgado, en comparación con los efectos sobre el intestino grueso. Sin embargo, la presente investigación sistemática indica que, en general, el uso de la NE elemental es ineficaz para mantener la remisión en la EC, declarando que esta práctica no puede recomendarse. El grupo de expertos considera que se trata de una conclusión controvertida, especialmente teniendo en cuenta una evaluación Cochrane anterior que consideraba que la NE

prolongada podía ayudar a mantener la remisión y reducir el uso de corticosteroides en la EC (87,147). Por tanto, no se hace ninguna recomendación.

Recomendación 30

No se recomienda la suplementación con ácidos grasos n-3 para el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EI.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

En las revisiones sistemáticas se ha llegado a la conclusión de que complementar la dieta con ácidos grasos n-3 es ineficaz para el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU (148,149). Por lo tanto, no se recomienda. Los datos anteriores se obtuvieron a partir de adultos. Parece razonable extrapolar las conclusiones a la práctica pediátrica. En la última revisión Cochrane (150) se ha concluido que los ácidos grasos n-3 probablemente no sean efectivos para el mantenimiento de la remisión en la EC.

Recomendación 31

Como norma, no se deben recomendar dietas inespecíficas con elevado contenido en fibra para mantener la remisión en la EI.

Grado de recomendación O, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Comentario

Gran parte de la literatura reciente analiza los efectos de agentes específicos, como los prebióticos, que no se analizan aquí, pero se presupone que muchas formas de fibra tendrán un efecto notable sobre la microbiota intestinal y, en consecuencia, posiblemente sobre el mantenimiento de la remisión en la EI. En general, se acepta que la fibra vegetal no es aconsejable en los pacientes con estenosis intestinal (PCP), pero cada vez se publican más datos que indican que las fibras prebióticas pueden ser útiles para el mantenimiento de la remisión en algunos pacientes con CU. En varios pequeños estudios controlados se ha observado un beneficio claro de la adición de fibra a la dieta de los pacientes con CU (151-153). Dado que los efectos para mantener la remisión fueron similares para la cebada germinada, la cáscara de ispágula y las semillas de *Plantago ovata*, puede ser razonable concluir que se trata de un efecto genérico del aumento de la fibra vegetal.

A menudo, la fibra está relativamente contraindicada en la EC debido a la presencia de estenosis y, según parece, la fibra en forma de prebiótico fructooligosacárido es ineficaz en la EC (48). Sin embargo, en un estudio pobremente controlado que evaluó los efectos de la suplementación con fibra de trigo, los pacientes que recibieron los suplementos mostraron una mejor calidad de vida y no presentaron efectos adversos evidentes (154). Hay otro estudio reciente sobre la suplementación con fibra en el que también se han comunicado beneficios. Se estudió el uso no controlado de una dieta ovovegetariana con más de 30 g de fibra por cada 2000 kcal. El mantenimiento de la remisión a un año fue notable (92 %) (155). Véase también la recomendación 8.

Recomendación 32A

Se debe considerar la terapia con probióticos para el mantenimiento de la remisión en la CU.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Recomendación 32B

La terapia con probióticos no debe usarse para mantener la remisión en la EC.

Grado de recomendación O, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario para A/B

La cepa de *E. coli* Nissle 1917 y la formulación multiespecie «VSL#3» tienen beneficios, avalados por un metaanálisis (156), sobre el mantenimiento de la remisión en los pacientes, incluidos los niños, con CU de leve a moderada, en comparación con los compuestos de 5-aminosalicilato (75,157,158). Se han estudiado otros preparados probióticos que, por regla general, se han tolerado bien y con tendencia a mostrar beneficios, pero no se ha observado una eficacia significativa (159,160). Existe una nota de advertencia con respecto a *Lactobacillus rhamnosus* GG; así, en casos aislados de niños y adultos se han descrito bacteriemias tras la administración de este probiótico a pacientes con CU aguda grave (161,162).

Es probable que los probióticos no sean efectivos para prevenir la recurrencia de la enfermedad en los pacientes con EC (158). Aunque se hacen algunas afirmaciones positivas, no se puede concluir ningún beneficio inequívoco (163-168). Actualmente no se recomiendan los probióticos.

El término «VSL # 3» se refiere solo al producto probiótico utilizado en la literatura citada y a productos equivalentes independientes del etiquetado actual del producto.

Recomendación 33A

Los pacientes colectomizados con reservorio ileal y reservoritis (pouchitis) deben tratarse con una mezcla de probióticos («VSL#3») si el tratamiento previo con antibióticos fracasó.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (96 % de acuerdo).

Recomendación 33B

La mezcla de probióticos «VSL#3» puede usarse para la prevención primaria y secundaria de la reservoritis en los pacientes con CU que se han sometido a colectomía y tienen un reservorio con anastomosis reservorio-anal.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Los antibióticos (ciprofloxacino, metronidazol) son el tratamiento de referencia de la reservoritis aguda (169). Dos ensayos doble ciego controlados con placebo y realizados en adultos mostraron la efectividad de una mezcla probiótica particular («VSL#3» que contiene 450 mil millones de unidades formadoras de colonias de ocho bacterias del ácido láctico: *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. plantarum* y *Streptococcus salivarius subespecie thermophilus*) para mantener la remisión en pacientes con reservoritis crónica (170,171).

Un análisis agrupado de estos dos estudios (76 participantes) sugiere que esta bacterioterapia puede ser más eficaz que el placebo para el mantenimiento de la remisión. El 85 % (34/40) de los pacientes tratados con el principio activo mantuvieron la remisión de nueve a doce meses, en comparación con el 3 % (1/36) de los pacientes tratados con placebo (RR: 20,24). Un análisis GRADE indicó que la calidad de los datos que avalan este resultado es baja debido a la escasez de datos (35 acontecimientos) (172). En otro estudio (169) se evaluaron los efectos de esta bacterioterapia como complemento de un tratamiento de referencia. La disminución de las puntuaciones obtenidas en el índice de actividad de la enfermedad en el caso de la CU (IACU) (≥ 50 %) fue mayor en el grupo tratado con el principio activo que en el grupo tratado con un placebo (63,1 frente a 40,8, según el protocolo; $p = 0,010$). La remisión fue mayor en el grupo tratado con el principio activo que en el grupo tratado con el placebo (47,7 % frente a 32,4 %; $p = 0,069$).

Prevención de la reservoritis: los resultados de un pequeño estudio (40 participantes) indican que la bacterioterapia puede ser más eficaz que el placebo en la prevención de la reservoritis (173). El 90 % (18/20) de los pacientes tratados con principio activo no presentaron ningún episodio de reservoritis aguda durante el estudio de doce meses, en comparación con el 60 % (12/20) de los pacientes tratados con placebo (RR: 1,50). Un análisis GRADE indicó que la calidad de los datos que avalan este resultado fue baja debido a la escasez de datos (30 acontecimientos). Por el contrario, la cepa GG de *Lactobacillus rhamnosus* no fue eficaz para prevenir las recaídas (174). Las pautas de la ECCO proponen el uso de «VSL#3» tanto para el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos como para la prevención de la reservoritis en los adultos (175) y en la CU pediátrica (176).

El término «VSL # 3» se refiere solo al producto probiótico utilizado en la literatura citada. A partir de enero de 2016, esta formulación dejó de estar disponible con la misma marca VSL # 3.

Recomendación 34A

Ni la NE ni la NP se recomiendan como terapia primaria para mantener la remisión en la EII.

Grado de recomendación PCP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Recomendación 34B

En los pacientes con EC en que la desnutrición no ha podido corregirse suficientemente mediante el asesoramiento dietético, se puede recomendar el uso de SNO o NE.

Grado de recomendación de PCP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario para A/B

El soporte nutricional no se ha evaluado como terapia de mantenimiento en la CU, ni en la NP, ni en la EC. Una revisión sistemática reciente de doce ECA y estudios de cohortes no aleatorizados (177) (1169 pacientes, incluidos 95 niños), la mayoría de buena calidad, mostró que la NE de mantenimiento había sido igual o más eficaz que el comparador (dieta estándar, 5-AAS o aza-

tioprina) para prevenir las recaídas de la EC durante períodos de seis meses a cuatro años. El estudio con el menor riesgo de sesgo comparó la NE suplementaria (50 %) con una dieta regular en 51 pacientes adultos con EC (178). Los pacientes de cada grupo del estudio estaban tomando medicamentos similares (5-AAS o azatioprina). En el estudio se observó que, en el grupo de la NE, nueve de 26 pacientes (34 %) tuvieron una recaída durante un seguimiento medio de 11,9 meses, en comparación con 16 de 25 pacientes (64 %) en el grupo sin NE (HR = 0,40; IC del 95 %: 0,16-0,98; $p < 0,01$). El estudio de la NE de mantenimiento como adyuvante de la terapia con infliximab ha arrojado resultados contradictorios, con un estudio negativo (145) y dos estudios positivos (179, 180) entre los publicados hasta la fecha. Las fórmulas elementales han sido las más estudiadas. En una revisión sistemática no se pudo observar ninguna diferencia significativa entre las tasas de remisión obtenidas, comparando las fórmulas elementales con las poliméricas (181). Sin embargo, se observó una tasa de adherencia al tratamiento más baja para la NE elemental, comparada con una dieta sin restricciones. Las organizaciones europeas de EI y de gastroenterología y nutrición pediátrica, ECCO y ESPGHAN, sugieren un posible papel para la NE parcial como terapia de mantenimiento en los pacientes con enfermedad muy leve o riesgo bajo de recaída, en cuyo caso se prefiere la alimentación polimérica, reservando la alimentación elemental para los casos de alergia a las proteínas de la leche de vaca (182).

Recomendación 35

En los pacientes con EI en remisión se debe seguir una dieta estándar (o SON), prestando atención al cribado nutricional y recurriendo al apoyo nutricional genérico cuando sea necesario. Grado de recomendación PCP, consenso fuerte (95 % de acuerdo).

Comentario

Se han probado pocos suplementos dietéticos para el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EI utilizando criterios de valoración clínicos. Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos y abierto demostró en 105 pacientes con CU en remisión que las semillas de *Plantago ovata* (10 g dos veces al día) eran tan eficaces como la mesalamina (500 mg tres veces al día) para mantener la remisión hasta un año (152). Una revisión sistemática Cochrane ha analizado seis estudios (1039 pacientes) de suplementación con ácidos grasos n-3 (150): hubo un beneficio marginal significativo para la terapia con n-3 en el mantenimiento de la remisión.

Recomendación 36

En los pacientes con EC y resección de más de 20 cm del íleon distal, con o sin preservación de la válvula ileocecal, debe procederse a la reposición de vitamina B₁₂. Grado de recomendación A, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

Una revisión sistemática reciente ha evaluado la literatura en busca de la prevalencia, los factores de riesgo, la evaluación y el manejo de la deficiencia de vitamina B₁₂ en la EI (183). La CU

no reseada no predispone a niveles bajos de B₁₂ o deficiencia de B₁₂. La prevalencia de la deficiencia de B₁₂ en la EC varía del 5,6 % al 38 %. La resección de más de 30 cm del íleon distal, con independencia de que se haya reseado o no la válvula ileocecal, pondrá al paciente en riesgo de deficiencia de B₁₂. La resección de menos de 20 cm normalmente no causa deficiencia (184). La EC ileal no se asocia inevitablemente con la deficiencia de vitamina B₁₂ (185, 186), pero es difícil descartar su responsabilidad cuando se trata de más de 30-60 cm (183). Los pacientes con EC y afectación ileal y/o resección y/o características clínicas que sugieran una deficiencia deberán evaluarse anualmente para detectar cualquier posible deficiencia de cobalamina (183).

Los pacientes con deficiencia clínica deben recibir 1000 µg de vitamina B₁₂ por inyección intramuscular en días alternos durante una semana, y luego cada mes de por vida (187). Los pacientes con resección de más de 20 cm de íleon deben recibir 1000 µg de vitamina B₁₂ de forma profiláctica también cada mes y de forma indefinida (187). La terapia oral puede ser igual de eficaz, pero está poco explorada en la EC. Un estudio retrospectivo, abierto y no aleatorizado de 36 pacientes con EC ha demostrado que la vía oral (1200 µg al día durante en 33 pacientes, 2400 µg al día en tres pacientes) es eficaz en el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ (188). Por ahora, la suplementación parenteral sigue siendo la referencia, pero la reposición oral puede convertirse en referencia en los próximos años.

Recomendación 37

Algunos pacientes seleccionados con EI —por ejemplo, los tratados con sulfasalazina y metotrexato— deben recibir un suplemento de vitamina B9/ácido fólico.

Grado de recomendación B, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

La deficiencia de folato en la EI puede tener varias causas: ingesta escasa, malabsorción y exceso de utilización del folato debido a la inflamación de las mucosas y al efecto de los medicamentos. Una combinación de estos factores podría ser responsable de la deficiencia de esta vitamina. Los fármacos son los principales responsables de la deficiencia de folato por inhibición de la dihidrofolato-reductasa, una enzima que cataliza la reducción del ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico (metotrexato) (189), o por inducir la malabsorción de folato (sulfasalazina) (190). La azatioprina y la 6-mercaptopurina también inducen macrocitosis, pero a través de una actividad mielosupresora.

Una revisión sistemática y un metaanálisis de 10 estudios realizados en 4517 pacientes encontraron un efecto protector general de la suplementación de ácido fólico sobre el desarrollo del cáncer colorrectal (HR combinado = 0,58; IC del 95 %: 0,37 a 0,80) (191). Un estudio italiano comparó un mes de suplementación con 15 mg de ácido fólico o folínico en 30 pacientes con EI tratados con sulfasalazina (192). Ambos pudieron restaurar las reservas corporales de folato pero el ácido folínico fue más eficiente. Las directrices ECCO-ESPGHAN sobre el tratamiento médico de la EC pediátrica recomiendan la administración oral

de ácido fólico a los pacientes tratados con metotrexato, 5 mg una vez a la semana, 24-72 horas después del metotrexato, o 1 mg al día durante cinco días a la semana (182). Este grupo de expertos recomienda la misma práctica en los adultos.

Recomendación 38A

En las pacientes con EII que están embarazadas deben controlarse de forma regular el metabolismo del hierro y los niveles de folato y, en caso de deficiencias, proceder con la reposición de hierro y/o vitamina B9/ácido fólico.

Grado de recomendación PCP, consenso fuerte (95 % de acuerdo).

Recomendación 38B

En las pacientes con EII en período de lactancia, el estado nutricional debe controlarse regularmente y, en caso de deficiencias, proceder a la terapia de reposición correspondiente.

Grado de recomendación PCP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario para A/B

Las consecuencias de la anemia y aquellas derivadas de los defectos del tubo neural (193), junto con las frecuentes deficiencias observadas en los pacientes con EII, justifican la detección periódica de las posibles deficiencias de hierro y folato, respectivamente, durante el embarazo, junto con un seguimiento nutricional.

Hay poca información disponible que sea específica con respecto a la situación de la mujer con EII que está considerando amamantar. Sin embargo, no hay datos que indiquen la aparición de daño alguno por el uso de cualquier intervención nutricional que se considere apropiada como parte del tratamiento para la madre.

Recomendación 39

En todos los pacientes con EII debería fomentarse el ejercicio aeróbico (ejercicios de media o baja intensidad y de larga duración). En los pacientes con EII y disminución de la masa muscular y/o del rendimiento muscular se debe recomendar una actividad física adecuada.

Grado de recomendación PCP, consenso fuerte (95 % de acuerdo).

Comentario

Una revisión sistemática de 19 estudios sobre la composición corporal realizados en 926 pacientes con EII reveló poca masa magra en el 28 % de los pacientes con EC y en el 13 % de los pacientes con CU (194). Se ha notificado la presencia de masa muscular, fuerza de prensión y rendimiento escasos en cohortes de adultos con EII (195,196), y también se han observado hallazgos similares en niños (197). Se comunicó la existencia de sarcopenia en el 12 % de los pacientes con EII, con una edad media de 31 años, asociada a osteopenia (195).

En un estudio alemán, 30 pacientes de 41 ± 14 años con EII de leve a moderada se aleatorizaron para realizar una carrera supervisada de intensidad moderada tres veces por semana durante diez semanas frente a un grupo de control sin ejercicio.

La calidad de vida relacionada con la salud, notificada como puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) mejoró un 19 % en el grupo de intervención y un 8 % en el grupo de control, con diferencias significativas con respecto a la subescala social del IBDQ, que mejoró significativamente en el grupo de intervención en comparación con los controles ($p = 0,023$) (198).

El tratamiento de referencia para la sarcopenia, junto con el mantenimiento de una ingesta proteica adecuada, es el entrenamiento de resistencia. Se recomienda en la sarcopenia relacionada con la edad (199). Sin embargo, no se ha evaluado en pacientes con EII. Aun así, el grupo de expertos recomienda prescribir el entrenamiento de resistencia (ejercicios con pesas) en los pacientes con EII que tengan sarcopenia o características de sarcopenia (masa muscular, fuerza y/o rendimiento reducidos).

Recomendación 40

Se debe recomendar a los pacientes obesos con EII que reduzcan el peso solo en los periodos de remisión estable y seguir entonces las directrices actuales en materia de tratamiento de la obesidad.

Grado de recomendación PCP, consenso fuerte (100 % de acuerdo).

Comentario

Hoy en día, el sobrepeso y la obesidad son el trastorno nutricional más frecuente en los pacientes con EII. Su prevalencia varía entre países, afectando al 32,7 % de 581 pacientes adultos con EII en EE. UU. (30,3 % de los pacientes con EC y 35,2 % de los pacientes con CU) (200) y al 17 % de 100 pacientes irlandeses con EC (201). En un estudio estadounidense de 1494 pacientes con EII (31,5 % de obesos) se observó una asociación entre la obesidad y sus comorbilidades habituales, la mala calidad de vida y los niveles elevados de proteína C-reactiva (202). Sin embargo, la obesidad no se asoció con una mayor utilización de la atención médica o un mayor número de cirugías relacionadas con la EII. Ningún estudio intervencionista ha abordado el tratamiento de la obesidad en pacientes con EII. Sin embargo, la elevada prevalencia tanto de las deficiencias de micronutrientes como de la sarcopenia (nombrada en este caso como obesidad sarcopénica) indica que el paciente con una dieta restrictiva tiene riesgo de sufrir más deficiencias y pérdida de masa muscular, especialmente en los estados catabólicos como los que ocurren durante los brotes de EII. Por lo tanto, el grupo de expertos se declara en contra de las dietas bajas en calorías para los pacientes con enfermedad activa y antes recomienda el ejercicio aeróbico como primer paso para obtener una pérdida peso.

Autores de la versión en castellano: Rosa Burgos (Unidad de Soporte Nutricional. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Profesor Universitat Autònoma de Barcelona -UAB-) y Miguel Montoro (Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Universitario San Jorge. Huesca. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Tutor Practicum del Grado de Nutrición Humana y Dietética. Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte. Universidad de Zaragoza).

BIBLIOGRAFÍA

- Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2020; 39:632-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.002
- Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;36:321-47. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.027
- Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr* 2015;34:1043-51. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.07.008
- Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563-73. DOI: 10.1038/ajg.2011.44
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013;145:970-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.050
- Li F, Liu X, Wang W, Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:623-30. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000330
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2014;63:776-84. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305304
- Tjønneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009;58:1606-11. DOI: 10.1136/gut.2008.169078
- Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1342-52. DOI: 10.1093/ajcn/80.5.1342
- Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009;155:421-6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.03.017
- Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:325-33. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06140.x
- Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011;5:577-84. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.010
- Guo AY, Stevens BW, Wilson RG, Russell CN, Cohen MA, Sturgeon HC, et al. Early life environment and natural history of inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol* 2014;14:216. DOI: 10.1186/s12876-014-0216-8
- Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015;64:1063-71. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307410
- ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31819f1e05
- Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1105-11. DOI: 10.1002/ibd.20429
- Sandhu A, Mosli M, Yan B, Wu T, Gregor J, Chande N, et al. Self-Screening for Malnutrition Risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). *JPEN. J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:507-10. DOI: 10.1177/0148607114566656
- Gajendran MC, Loganathan P, Hashash JG, Koutroubaki IE, Binion DG. Analysis of hospital-based emergency department visits for inflammatory bowel disease in the USA. *Dig Dis Sci* 2016;61:389-99. DOI: 10.1007/s10620-015-3895-2
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:107-12. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.02.015
- Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, et al. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1138-44. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182698f60
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. A novel risk score to stratify severity of Crohn's disease hospitalizations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1799-807. DOI: 10.1038/ajg.2010.105
- Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional Status and Growth in Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1893-900. DOI: 10.1038/ajg.2010.20
- Hill RJ, Davies PS. You look all right to me: compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:385-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827e1f25
- Wiskin AE, Owens DR, Cornelius VR, Wootton SA, Beattie RM. Paediatric nutrition risk scores in clinical practice: children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:319-22. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2012.01254.x
- Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-49. DOI: 10.1002/ibd.20378
- Inoue M, Sasaki M, Takaoka A, Kurihara M, Iwakawa H, Bamba S, et al. Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr* 2015;56:215-9. DOI: 10.3164/jcbn.14-100
- Sasaki M, Johtatsu T, Kurihara M, Iwakawa H, Tanaka T, Bamba S, et al. Energy expenditure in Japanese patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr* 2010;47:32-6. DOI: 10.3164/jcbn.10-07
- Klein S, Meyers S, O'Sullivan P, Barton D, Leleiko N, Janowitz HD. The metabolic impact of active ulcerative colitis. Energy expenditure and nitrogen balance. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:34-40. DOI: 10.1097/00004836-198802000-00009
- Stokes MA, Hill GL. Total energy expenditure in patients with Crohn's disease: measurement by the combined body scan technique. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:3-7. DOI: 10.1177/014860719301700103
- Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2411-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00696.x
- Zoli G, Katelaris PH, Garrow J, Gasbarrini G, Farthing MJ. Increased energy expenditure in growing adolescents with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1754-9. DOI: 10.1007/BF02088741
- Steiner SJ, Noe JD, Denne SC. Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease. *Pediatric research* 2011;70:484-8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31822f5886
- O'Keefe SJ, Ogden J, Rund J, Potter P. Steroids and bowel rest versus elemental diet in the treatment of patients with Crohn's disease: the effects on protein metabolism and immune function. *Journal of parenteral and enteral nutrition* 1989;13:455-60. DOI: 10.1177/0148607189013005455
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001
- Hannon TS, Dimeglio LA, Pfefferkorn MD, Denne SC. Acute effects of enteral nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease. *Ped Res* 2007;61:356-60. DOI: 10.1203/pdr.0b013e318030d11c
- Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: clinical and nutritional outcome. *Gut* 1994;35:783-7. DOI: 10.1136/gut.35.6.783
- Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA. Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull* 1999;55:181-95. DOI: 10.1258/0007142991902204
- Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:95-9. DOI: 10.1177/014860719501900295
- Gerasimidis K, Edwards C, Stefanowicz F, Galloway P, McGrogan P, Duncan A, et al. Micronutrient status in children with IBD: true deficiencies or epiphenomenon of the systemic inflammatory response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:e50-1. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828f1e86
- Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:185-91. DOI: 10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3
- Geerling BJ, Badart-Smoock A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998;67:919-26. DOI: 10.1093/ajcn/67.5.919

42. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN. Jour Jarenter Enteral Nutr* 2007;31:311-9. DOI: 10.1177/0148607107031004311
43. Santucci NR, Alkhoury RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:455-7. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000477
44. Greenley RN, Stephens KA, Nguyen EU, Kunz JH, Janas L, Goday P, et al. Vitamin and mineral supplement adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2013;38:883-92. DOI: 10.1093/jpepsy/jst037
45. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009
46. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in haemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123-30. DOI: 10.1097/01.MIB.0000196646.64615.db
47. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalil IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846-53, e1-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.005
48. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011;60:923-9. DOI: 10.1136/gut.2010.232025
49. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure; Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015;34:171-80. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017
50. Hart JW, Bremner AR, Wootton SA, Beattie RM. Measured versus predicted energy expenditure in children with inactive Crohn's disease. *Clinical Nutrition* 2005;24:1047-55. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.08.007
51. Baker ML, Williams RN, Nightingale JM. Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Dis* 2011;13:191-7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02107.x
52. Grischkan D, Steiger E, Fazio V. Maintenance of home hyperalimentation in patients with high-output jejunostomies. *Arch Surg* 1979;114:838-41. DOI: 10.1001/archsurg.1979.01370310080014
53. Pironi L, Guidetti C, Incasa E, Poggiali G, Paganelli F, Merli C, et al. Oral rehydration solution containing rice maltodextrins in patients with total colectomy and high intestinal output. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000;20:55-60.
54. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing MJ. Oral salt supplements to compensate for jejunostomy losses: comparison of sodium chloride capsules, glucose electrolyte solution, and glucose polymer electrolyte solution. *Gut* 1992;33:759-61. DOI: 10.1136/gut.33.6.759
55. Hu D, Ren J, Wang G, Li G, Liu S, Yan D, et al. Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:790-5. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000041
56. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2014;59:1878-84. DOI: 10.1007/s10620-014-3102-x
57. Bakker SF, Dik VK, Witte BI, Lips P, Roos JC, Van Bodegraven AA. Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation. *J Crohns Colitis* 2013;7:377-84. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.06.003
58. Lopes LH, Sdepanian VL, Szejnfeld VL, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:2746-53. DOI: 10.1007/s10620-008-0223-0
59. van Bodegraven AA, Bravenboer N, Witte BI, Dijkstra G, van der Woude CJ, Stokkers PC, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. *Gut* 2014;63:1424-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305523
60. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:777-86. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1996.63205000.x
61. Hebuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(Suppl 3):S235-44. DOI: 10.1016/S0399-8320(09)73159-8
62. Jacobsen O, Højgaard L, Hylander Møller E, Wielandt TO, Thale M, et al. Effect of enterocoated cholestyramine on bowel habit after ileal resection: a double blind crossover study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1315-8. DOI: 10.1136/bmj.290.6478.1315
63. Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fordtran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. *Dig Dis Sci* 1992;37:929-33. DOI: 10.1007/BF01300393
64. Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:28-33. DOI: 10.1007/s11938-007-0054-7
65. Hylander E, Jarnum S, Jensen HJ, Thale M. Enteric hyperoxaluria: dependence on small intestinal resection, colectomy, and steatorrhea in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:577-88. DOI: 10.3109/00365527809181767
66. Andersson H, Filipsson S, Hultén L. Urinary oxalate excretion related to ileocolic surgery in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:465-9. DOI: 10.3109/00365527809181923
67. Hueppelshaeuser R, von Unruh GE, Habbig S, Beck BB, Buderus S, Hesse A, et al. Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn's disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1103-9. DOI: 10.1007/s00467-012-2126-8
68. Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The Impact of Dietary Interventions on the Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:1370-8. DOI: 10.1080/10408398.2012.760515
69. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1353-60. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000110
70. Rajendran N, Kumar D. Food-specific IgG4-guided exclusion diets improve symptoms in Crohn's disease: a pilot study. *Colorectal Dis* 2011;13:1009-13. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02373.x
71. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crompton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet* 1993;342:1131-4. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92121-9
72. Jones VA. Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets. *Dig Dis Sci* 1987;32:100S-7S. DOI: 10.1007/BF01312473
73. Slonim AE, Grovit M, Bulone L. Effect of exclusion diet with nutraceutical therapy in juvenile Crohn's disease. *J Am Coll Nutr* 2009;28:277-85. DOI: 10.1080/07315724.2009.10719782
74. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:327-34. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x
75. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437-43. DOI: 10.1038/ajg.2008.118
76. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1-16. DOI: 10.1136/gut.2004.043372
77. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008;24:694-702. DOI: 10.1016/j.nut.2008.03.018
78. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-63. DOI: 10.1097/00054725-200502000-00009
79. Van Limbergen J, Haskett J, Griffiths AM, Critch J, Huynh H, Ahmed N, et al. Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: A workshop to identify barriers and enablers. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:351-6. DOI: 10.1155/2015/509497
80. Nguyen GC, Laveist TA, Brant SR. The utilization of parenteral nutrition during the in-patient management of inflammatory bowel disease in the United States: a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1499-507. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03547.x
81. Nguyen DL, Parekh N, Bechtold ML, Jamal MM. National trends and in-hospital outcomes of adult patients with inflammatory bowel disease receiving

- parenteral nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:412-6. DOI: 10.1177/0148607114528715
82. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795-806. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03431.x
 83. Grover Z, Lewindon P. Two-Year Outcomes After Exclusive Enteral Nutrition Induction Are Superior to Corticosteroids in Pediatric Crohn's Disease Treated Early with Thiopurines. *Dig Dis Sci* 2015;60:3069-74. DOI: 10.1007/s10620-015-3722-9
 84. Grogan JL, Casson DH, Terry A, Burdge GC, El-Matary W, Dalzell AM. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:246-53. DOI: 10.1002/ibd.21690
 85. Li G, Ren J, Wang G, Hu D, Gu G, Liu S, et al. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:441-6. DOI: 10.1038/ejcn.2014.16
 86. Smith MA, Smith T, Trebble T. Nutritional management of adults with inflammatory bowel disease: practical lessons from the available evidence. *Frontline Gastroenterol* 2012;3:172-9. DOI: 10.1136/flgastro-2011-100032
 87. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Shulz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology Clin Nutr 2006;25:260-74. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.007
 88. Fuchssteiner H, Nigl K, Mayer A, Kristensen B, Platzer R, Brunner B, et al. Nutrition and IBD: consensus of the Austrian working group of IBD (inflammatory bowel diseases) of the OGGH. *Z Gastroenterol* 2014;52:376-86. DOI: 10.1055/s-0034-1366252
 89. August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe A, Guenter P, Heitkemper M, et al. ASPEN Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 2002;26:1SA-138SA.
 90. Matsui T, Sakurai T, Yao T. Nutritional therapy for Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40(Supl.16):25-31. DOI: 10.1007/BF02990575
 91. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005984. DOI: 10.1002/14651858.CD005984.pub2
 92. Nakahigashi M, Yamamoto T, Sacco R, Hanai H, Kobayashi F. Enteral nutrition for maintaining remission in patients with quiescent Crohn's disease: current status and future perspectives. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1-7. DOI: 10.1007/s00384-015-2348-x
 93. Yamamoto T, Shiraki M, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition to suppress postoperative Crohn's disease recurrence: a five-year prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:335-40. DOI: 10.1007/s00384-012-1587-3
 94. Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J* 2015;13:14. DOI: 10.1186/s12959-015-0044-2
 95. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory Bowel Disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol* 2014;20:13863-78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13863
 96. Bhakta A, Tafen M, Ahmed M, Ata A, Abraham C, Bruce D, et al. Risk of catheter-associated deep venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2014;57:1379-83. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000257
 97. Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1445-51. DOI: 10.1038/ajg.2009.81
 98. Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:723-9. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.008
 99. Yan D, Ren J, Wang G, Liu S, Li J. Predictors of response to enteral nutrition in abdominal enterocutaneous fistula patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:959-63. DOI: 10.1038/ejcn.2014.31
 100. Visschers RG, Olde Damink SW, Winkens B, Soeters P, van Gemert WG. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 2008;32:445-53. DOI: 10.1007/s00268-007-9371-1
 101. Llop JM, Cobo S, Padules A, Farran L, Jodar R, Badia MB. Nutritional support and risk factors of appearance of enterocutaneous fistulas. *Nutr Hosp* 2012;27:213-8. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100027
 102. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn Colitis* 2010;4:28-62. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.002
 103. Forbes A, Goldesgym E, Paulon E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *J Parent Ent Nutr* 2011;35:571-80. DOI: 10.1177/01486071111413599
 104. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607. DOI: 10.1136/gut.2010.224154
 105. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Matsumoto T, Takesue Y, Tomita N. Clinical features and management of duodenal fistula in patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2012;59:171-4. DOI: 10.5754/hge10205
 106. Triantafyllidis JK, Papalois AE. The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:3-14. DOI: 10.3109/00365521.2013.860557
 107. Ravindran P, Ansari N, Young CJ, Solomon MJ. Definitive surgical closure of enterocutaneous fistula: outcome and factors predictive of increased postoperative morbidity. *Colorectal Dis* 2014;16:209-18. DOI: 10.1111/codi.12473
 108. Akobeng AK, Thomas AG. Refeeding syndrome following exclusive enteral nutritional treatment in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 51:364-6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e712d6
 109. Hernando A, Bretón I, Marín-Jiménez I, Menchén L. Refeeding syndrome in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:430-1. DOI: 10.1097/01.mcg.0000247989.04463.54
 110. Zeljko K, Darija VB, Dina LK, Marko B. Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition in a Crohn's disease patient. *Nutrition* 2011;27(4):503-4. DOI: 10.1016/j.nut.2010.12.005
 111. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn Colitis* 2012;6:991-1030. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
 112. Salinas H, Dursun A, Konstantinidis I, Nguyen D, Shellito P, Hodin R, et al. Does preoperative total parenteral nutrition in patients with ulcerative colitis produce better outcomes? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1479-83. DOI: 10.1007/s00384-012-1535-2
 113. Schwartz E. Perioperative parenteral nutrition in adults with inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2016;31:159-70. DOI: 10.1177/0884533615594011
 114. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:623-50. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
 115. Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M, Hoffmann JM, Cederbaum J, Küchenhoff H, et al. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *Br J Surg* 2012;99:728-37. DOI: 10.1002/bjs.8710
 116. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000;46:813-8. DOI: 10.1136/gut.46.6.813
 117. MacFie J, Woodcock NP, Palmer MD, Walker A, Townsend S, Mitchell CJ. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 2000;16:723-8. DOI: 10.1016/S0899-9007(00)00377-4
 118. Espauella J, Guyer H, Diaz-Escriu F, Mellado-Navas JA, Castells M, Pladevall M. Nutritional supplementation of elderly hip fracture patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2000;29:425-31. DOI: 10.1093/ageing/29.5.425
 119. 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. *Br J Surg* 2004;91:983-90. DOI: 10.1002/bjs.4578
 120. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008879. DOI: 10.1002/14651858.CD008879.pub2
 121. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Liotta S, Di Carlo V. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience. *Clin Nutr* 2002;21:59-65. DOI: 10.1054/clnu.2001.0504
 122. Daly JM, Bonau R, Stofberg P, Bloch A, Jeevanandam M, Morse M. Immediate postoperative jejunostomy feeding. Clinical and metabolic results in a prospective trial. *Am J Surg* 1987;153:198-206. DOI: 10.1016/0002-9610(87)90815-4
 123. Delany HM, Carnevale N, Garvey JW, Moss GM. Postoperative nutritional support using needle catheter feeding jejunostomy. *Ann Surg* 1977;186:165-70. DOI: 10.1097/0000658-197708000-00007
 124. Gabor S, Renner H, Matzi V, Ratzenhofer B, Lindenmann J, Sankin O, et al. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. *Br J Nutr* 2005;93:509-13. DOI: 10.1079/bjn20041383
 125. Gupta V. Benefits versus risks: a prospective audit. Feeding jejunostomy during esophagectomy. *World J Surg* 2009;33:1432-8. DOI: 10.1007/s00268-009-0019-1

126. Kemen M, Senkal M, Homann HH, Mumme A, Dauphin AK, Baier J, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. *Crit Care Med* 1995;23:652-9. DOI: 10.1097/00003246-199504000-00012
127. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;66:683-706. DOI: 10.1093/ajcn/66.3.683
128. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325:525-32. DOI: 10.1056/NEJM199108223250801
129. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:7-14. DOI: 10.1177/014860710002400107
130. Shukla HS, Rao RR, Banu N, Gupta RM, Yadav RC. Enteral hyperalimentation in malnourished surgical patients. *Indian J Med Res* 1984;80:339-46.
131. Von Meyenfeldt MF, Meijerink WJ, Rouflart MM, Builmaassen MT, Soeters PB. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 1992;11:180-6. DOI: 10.1016/0261-5614(92)90026-m
132. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg* 2001;44:102-11.
133. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004080. DOI: 10.1002/14651858.CD004080.pub2
134. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:569-75. DOI: 10.1007/s11605-008-0592-x
135. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *J Gastrointest Surg* 2008;12:739-55. DOI: 10.1007/s11605-007-0362-1
136. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:473-87.
137. Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, et al. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013;58:1322-8. DOI: 10.1177/0148607110385698
138. Zvirbliene A, Kiudelis G, Zalinkevicius R, Kupcinskas L. Dietary characteristics of patients with inflammatory bowel diseases. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:895-9.
139. Baños Madrid R, Salama Benerroch H, Morán Sánchez S, Gallardo Sánchez F, Albadalejo Merono A, et al. Lactose malabsorption in patients with inflammatory bowel disease without activity: would it be necessary to exclude lactose products in the diet of all patients? *An Med Interna* 2004;21:212-4. DOI: 10.4321/s0212-71992004000500002
140. Triggs CM, Munday K, Hu R, Fraser AG, Gearry RB, Barclay ML, et al. Dietary factors in chronic inflammation: food tolerances and intolerances of a New Zealand Caucasian Crohn's disease population. *Mutat Res* 2010;690:123-38. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.020
141. Jones VA, Dickinson RJ, Workman E, Wilson AJ, Freeman AH, Hunter JO. Crohn's disease: maintenance of remission by diet. *Lancet* 1985;2:177-80. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91497-7
142. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006320. DOI: 10.1002/14651858.CD006320.pub3
143. Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:607-13. DOI: 10.1097/00042737-200306000-00005
144. Tanaka T, Takahama K, Kimura T, Mizuno T, Nagasaka M, Iwata K, et al. Effect of concurrent elemental diet on infliximab treatment for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1143-9. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04317.x
145. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Prospective clinical trial: enteral nutrition during maintenance infliximab in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2010;45:24-9. DOI: 10.1007/s00535-009-0136-5
146. Maconi G, Ardizzone S, Cucino C, Bezzio C, Russo AG, Bianchi Porro G. Pre-illness changes in dietary habits and diet as a risk factor for inflammatory bowel disease: a case-control study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4297-304. DOI: 10.3748/wjg.v16.i34.4297
147. Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K, Nakamura S, Jo Y, Mibu R, et al. Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1431-7. DOI: 10.1080/00365520510023729
148. Richman E, Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1156-71. DOI: 10.1111/apt.12500
149. Cabré E, Mañosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107(Suppl 2):S240-52. DOI: 10.1017/S0007114512001626
150. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD006320. DOI: 10.1002/14651858.CD006320.pub4
151. Hallert C, Kaldma M, Petersson BG. Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:747-50. DOI: 10.3109/00365529108998594
152. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombráña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999;94:427-33. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x
153. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004;13:643-7.
154. Brotherton CS, Taylor AG, Bourguignon C, Anderson JG. A high-fiber diet may improve bowel function and health-related quality of life in patients with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs* 2014;37:206-16. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000047
155. Chiba M, Tsuji T, Nakane K, Komatsu M. High amount of dietary fiber not harmful but favorable for Crohn disease. *Perm J* 2015;19:58-61. DOI: 10.7812/TPP/14-124
156. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol* 2014;7:1-13. DOI: 10.1007/s12328-013-0440-8
157. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23. DOI: 10.1136/gut.2003.037747
158. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(Suppl.1):S69-73. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000420
159. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, et al. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion* 2011;84:128-33. DOI: 10.1159/000322977
160. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5985-94. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5985
161. Meini S, Laureano R, Fani L, Tascini C, Galano A, Antonelli A, et al. Break-through *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in an adult patient with severe active ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Infection* 2015;43:777-81. DOI: 10.1007/s15010-015-0798-2
162. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:437-9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318279abf0
163. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002;51:405-9. DOI: 10.1136/gut.51.3.405
164. Schultz M, Sartor RB. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2000;95:S19-21. DOI: 10.1016/s0002-9270(99)00812-6
165. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:697-8. DOI: 10.1097/00042737-200306000-00017

166. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004826. DOI: 10.1002/14651858.CD004826.pub2
167. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Ugolini F, Helwig U. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalazine. *Gastroenterology* 2000;118:A4179. DOI:10.1016/S0016-5085(00)85267-1
168. García Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, Guerra Pinto A, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:842-8. DOI: 10.1080/00365520801943354
169. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub3
170. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-14. DOI: 10.1136/gut.53.1.108
171. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9. DOI: 10.1053/gast.2000.9370
172. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218-27. DOI: 10.1038/ajg.2010.218
173. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00171-9
174. Kuusisto J, Mentula S, Kahri A, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:509-15. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01465.x
175. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based Consensus in the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2:63-92. DOI: 10.1016/j.crohns.2007.12.001
176. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:340-61. DOI: 10.1097/MPG.00000000000002035
177. El-Matary W, Otley A, Critch J, Abou-Setta AM. Enteral Feeding Therapy for Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;41:550-61. DOI: 10.1177/0148607115621051
178. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A random-ized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1333-40. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03120.x
179. Hirai F, Ishihara H, Yada S, Esaki M, Ohwan T, Nozaki R, et al. Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults. *Dig Dis Sci* 2013;58:1329-34. DOI: 10.1007/s10620-012-2374-2
180. Sazuka S, Katsuno T, Nakagawa T, Saito M, Saito K, Matsumura T, et al. Concomitant use of enteral nutrition therapy is associated with sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1219-23. DOI: 10.1038/ejcn.2012.120
181. Tsertsvadze A, Gurung T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess* 2015;19:1-138. DOI: 10.3310/hta19260
182. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179-207. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005
183. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, et al. Vitamin B₁₂ deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1120-8. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000024
184. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B₁₂ malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006;22:1210-3. DOI: 10.1016/j.nut.2006.08.017
185. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B₁₂ deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:217-23. DOI: 10.1002/ibd.20282
186. Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B₁₂ and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010;21:320-3. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.007
187. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60. DOI: 10.1056/NEJMcP1113996
188. Plener I, Ferguson C, Kashkooli S, Saibil F. Oral B₁₂ replacement in Crohn's disease - is B₁₂ by injection obsolete? *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1365-6. DOI: 10.1111/apt.12978
189. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 2004;31:2374-81.
190. Halsted CH, Gandhi G, Tamura R. Sulphasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1981;305:1513-7. DOI: 10.1056/NEJM198112173052506
191. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:247-53. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000498
192. Pironi L, Cornia GL, Ursitti MA, Dallasta MA, Miniero R, Fasano F, et al. Evaluation of oral administration of folic and folinic acid to prevent folate deficiency in patients with inflammatory bowel disease treated with salicylazosulfapyridine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1988;8:143-8.
193. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6. DOI: 10.1001/jama.285.23.2981
194. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomew FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:213-25. DOI: 10.1111/apt.12372
195. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:895-906. DOI: 10.1111/apt.13156
196. Wiroth JB, Filippi J, Schneider SM, Al-Jaouni R, Horvais N, Gavarry O, et al. Muscle performance in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:296-303. DOI: 10.1097/O1.mib.0000160810.76729.9c
197. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB, Prell C, Koletzko B, Koletzko S. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis* 2012;6:665-73. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.11.017
198. Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, Krug AB, Mair S, et al. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *Digestion* 2015;91:239-47. DOI: 10.1159/000371795
199. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43:748-59. DOI: 10.1093/ageing/afu115
200. Flores A, Burstein E, CIPHER DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:2436-45. DOI: 10.1007/s10620-015-3629-5
201. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis* 2013;7:e241-8. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.009
202. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2857-63. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000560



Carta al Director

ESTADO NUTRICIONAL Y NIVELES DE ANSIEDAD DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Sr. Editor:

Recientemente leímos el artículo titulado "Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios" (1), donde los autores, luego de estudiar a 1055 estudiantes universitarios, nos alertan sobre la elevada incidencia de patrones alimentarios no saludables y su relación con la presencia de ansiedad, estrés y depresión. Sin embargo, con el objetivo de complementar esta información, nos gustaría exponer algunos comentarios referentes al comportamiento de los estados nutricionales y niveles de ansiedad en contextos de la pandemia de COVID-19.

La evidencia muestra que, en tiempos de pandemia, el peso corporal se ha relacionado con mayores probabilidades de ansiedad por consumo de bebidas azucaradas ($\chi^2 = 25,5$; $p = 0,013$), comida rápida ($\chi^2 = 63,4$; $p < 0,001$) y bollería ($\chi^2 = 37,7$; $p < 0,001$) (2), mientras que algunos trabajos logran vincular parcialmente la carga de salud mental producida por la preocupación por la pandemia con el estrés postraumático (19,9 %), además de la depresión, la somatización y la ansiedad (3,4). En este sentido, la ansiedad generada por la COVID-19 se ha definido como los síntomas fisiológicos generados por los pensamientos y la información relacionada con la COVID-19, cuyo impacto se ve modificado con la divulgación de la información asociada a las nuevas variantes del SARS-CoV-2, como la Ómicron (5,6). En cuanto a los estados nutricionales de los estudiantes universitarios, se han reportado aumentos sobre el tiempo de sedestación semanal en los confinamientos (DM: -106,76; IC 95 %: -71,85, -141,67); por tanto, el mantener actividades rutinarias como estudiar, trabajar o practicar actividad física en forma regular parecen ser eslabones clave para obtener cierto grado de control sobre el balance energético y la incertidumbre (7). En base a estos hallazgos consideramos necesario generar una concientización sobre la práctica de hábitos saludables, puesto que son pilares fundamentales para el combate de la ansiedad, el sobrepeso y la obesidad en tiempos de pandemia.

Héctor Fuentes-Barria¹, Raúl Alberto Aguilera Eguía²,
Luis Soto Jara³, Catalina González Wong⁴

¹Escuela de Odontología. Facultad de Odontología.
Universidad Andrés Bello. Concepción, Chile.

²Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina.
Carrera de Kinesiología. Universidad Católica de la Santísima
Concepción. Concepción, Chile. ³Pedagogía en Educación Diferencial.
Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

⁴Asociación Chilena de Seguridad. Santiago, Chile

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramón Arbués E, Martínez Abadía B, Granada López JM, Echániz Serrano E, Pellicer García B, Juárez Vela R, et al. Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. *Nutr Hosp* 2019;36(6):1339-45. DOI: 10.20960/nh.02641
2. Landaeta-Díaz L, González-Medina G, Agüero SD. Anxiety, anhedonia and food consumption during the COVID-19 quarantine in Chile. *Appetite* 2021;1(164):105259. DOI: 10.1016/j.appet.2021.105259
3. Landa-Blanco M, Mejía CJ, Landa-Blanco AL, Martínez-Martínez CA, Vázquez D, Vázquez G, et al. Coronavirus awareness, confinement stress, and mental health: Evidence from Honduras, Chile, Costa Rica, Mexico and Spain. *Soc Sci Med* 2021;277:113933. DOI: 10.1016/j.socscimed.2021.113933
4. Abeldaño Zuñiga RA, Juanillo-Maluenda H, Sánchez-Bandala MA, Burgos GV, Müller SA, Rodríguez López JR. Mental Health Burden of the COVID-19 Pandemic in Healthcare Workers in Four Latin American Countries. *Inquiry* 2021;58:469580211061059. DOI: 10.1177/00469580211061059
5. Caycho-Rodríguez T, Valencia PD, Vilca LW, Carbajal-León C, Vivanco-Vidal A, Saroli-Aranibar D, et al. Cross-cultural validation of the new version of the Coronavirus Anxiety Scale in twelve Latin American countries. *Curr Psychol* 2022;19:1-18. DOI: 10.1007/s12144-021-02563-0
6. Hadjistavropoulos T, Asmundson GJG. COVID stress in older adults: Considerations during the Omicron wave and beyond. *J Anxiety Disord* 2022;86:102535. DOI: 10.1016/j.janxdis.2022.102535
7. Romero-Blanco C, Rodríguez-Almagro J, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML, Prado-Laguna MDC, Hernández-Martínez A. Physical Activity and Sedentary Lifestyle in University Students: Changes during Confinement Due to the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(18):6567. DOI: 10.3390/ijerph17186567

Conflictos de interés: los autores no declaran ningún conflicto de interés.



Carta al Director

VITAMINA D, CALCIO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Sr. Editor:

Leímos la revisión sistematizada realizada por Ródenas y colaboradores (1), donde se señala que el déficit de vitamina D favorece el desarrollo de la esclerosis múltiple, siendo por tanto recomendable su consumo vía suplementación. En el caso de las mujeres, su combinación con calcio, en especial en la etapa previa a la menopausia, sería fundamental para mejorar su calidad de vida ya que la vitamina D favorece su fijación en los huesos.

En este aspecto creemos importante complementar esta información señalando que las altas dosis de vitamina D pueden tener consecuencias negativas en la salud, como, por ejemplo, la generación de una sensación de fatiga, debilidad muscular y disfunción renal, entre otros efectos que pueden enmascarar el curso natural de la esclerosis múltiple progresiva; es decir, una hipervitaminosis de vitamina D puede confundirse con un avance acelerado de la enfermedad (2-4). Otro efecto del alto consumo de vitamina D es la hipercalcemia, que puede provocar una activación de las células T, lo cual ayudaría a perpetuar la enfermedad. Si bien no se han encontrado casos de este tipo en pacientes con esclerosis múltiple, es una posibilidad ante un consumo no controlado (4,5).

Dado que a nivel mundial es cada vez más frecuente encontrar personas con bajos niveles de vitamina D (6,7), lo cual es probable que se haya agravado por la pandemia iniciada en el año 2019, se ha promovido la producción de alimentos enriquecidos en vitamina D y calcio (8), lo cual implica que los pacientes con esclerosis múltiple, que ya están en un tratamiento de suplementación de vitamina D y calcio, si no están bajo una supervisión adecuada por parte de un profesional nutricionista, puedan llegar a una hipervitaminosis y desarrollar los efectos negativos ya mencionados.

Actualmente, las recomendaciones de dosis diarias van desde las 700 UI hasta valores por sobre las 4000 UI (2-5,7), por lo que los controles clínicos periódicos en relación con los niveles de vitamina D disponibles en sangre son importantes en los pacientes con esclerosis múltiple, ya que esta puede no solo variar en relación con la suplementación recibida sino también con el consumo o no de alimentos enriquecidos y la exposición al sol.

Lo importante es mantener niveles constantes y estar atento a los cambios en la sintomatología de los pacientes, de manera de poder diferenciar entre el curso natural de la esclerosis múltiple y una dosificación inadecuada de la vitamina D y el calcio.

Omar Silva-González¹, Ángel Roco-Videla²,
Nelson Maureira-Carsalade³

¹Programa de Magíster en Ciencias Químico-Biológicas.
Facultad de Ciencias de Salud. Universidad Bernardo O'Higgins.
Santiago, Chile. ²Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad
de las Américas. Santiago, Chile. ³Departamento de Ingeniería
Civil. Facultad de Ingeniería. Universidad Católica de la Santísima
Concepción. Concepción, Chile

BIBLIOGRAFÍA

1. Ródenas-Esteve I, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Efectos del estado nutricional en la enfermedad de la esclerosis múltiple: revisión sistemática. *Nutr Hop* 2018;35(1):211-23. DOI: 10.20960/nh.1229
2. Hernández CT, Flores-Aldana M, Macías-Morales N, Rivera J F, Girón CH. Vitamina D y Esclerosis Múltiple: evidencia científica. *Neurología Argentina* 2013;5(4):250-8. DOI: 10.1016/j.neuarg.2013.08.010
3. Nielsen OH, Rejnmark L, Moss AC. Role of vitamin D in the natural history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018;12(6):742-52. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy025
4. Häusler D, Torke S, Weber MS. High-dose vitamin D-mediated hypercalcemia as a potential risk factor in central nervous system demyelinating disease. *Frontiers in Immunology* 2020;301. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00301
5. Berezowska M, Coe S, Dawes H. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: a systematic review. *International journal of molecular sciences* 2019;20(6):1301. DOI: 10.3390/ijms20061301
6. Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2021;13(2):84-97. DOI: 10.4321/S1889-836X2021000200007
7. Martínez-Suárez V, Moreno-Villares J, Dalmau-Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *Anales de Pediatría* 2012;77(1):e1-57. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.11.024
8. Mesa-García M, Rodríguez Huertas J, Rodríguez Lara A, González Acevedo O. Leche y productos lácteos como vehículos de calcio y vitamina D: papel de las leches enriquecidas. *Nutrición Hospitalaria* 2019;36(4):962-73. DOI: 10.20960/nh.02570

Conflictos de interés: los autores no declaran ningún conflicto de interés.

