

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

Editorial

- Utilidad de las herramientas digitales en nutrición 909

Trabajos Originales

Nutrición artificial

- Experience with the management of patients requiring home enteral nutrition in routine clinical practice in Spain: the ECONES study 911

- Quality of life and nutritional status of a group of post-operative head and neck cancer patients 919

- NEmecum: herramienta digital de ayuda a la prescripción y dispensación de fórmulas de nutrición enteral y preparados infantiles 924

Pediatría

- Calidad de la alimentación en preescolares y escolares en Chile durante la pandemia de COVID-19 934

- Vitamin D deficiency in adolescents with obesity — Altered metabolism or environmental factors? 942

- Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: a large cross-sectional study 949

- Soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in childhood obesity: association with gene expression of RAGE and cardiometabolic markers 960

Nutrición en el anciano

- Effect of low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on arterial stiffness in older patients with hypertension and type 2 diabetes 967

Obesidad y síndrome metabólico

- Characteristics of the metabolically unhealthy phenotype in menopausal resistance training practitioners 975

- Relationship between adherence to dietary treatment and binge-eating disorder in obese patients 984

- Effect of 23 % low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on cerebrovascular function in patients with hypertension and type 2 diabetes: a pilot study 993

Valoración nutricional

- Neck circumference as a predictor of cardiometabolic risk and truncal obesity in people living with HIV 1000

- Association between nutritional status and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization 1009

- Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos 1017

Epidemiología y dietética

- Correlation between dysphagia and serum albumin levels and prognosis: a retrospective study 1025

Otros

- Cognition and obesity in adults with epilepsy 1033

- Alimentos sin finalidad nutricional en la terapéutica médica hospitalaria de la edad moderna en el Hospital de Santiago de Vitoria (Álava, España) 1041

- Effects of acute beta-alanine supplementation on post-exertion rating of perceived exertion, heart rate, blood lactate, and physical performance on the 6-minute race test in middle-distance runners 1047

Revisões

- Bebidas de soja y salud femenina. Revisión de la evidencia y opinión de expertos 1056

- Modelos de composición corporal basados en antropometría: revisión sistemática de literatura 1068

- Vitamin D and gastric cancer — A systematic review and meta-analysis 1080

- La dieta como fuente de sulfuro de hidrógeno y sus efectos en la salud y la enfermedad 1088

Artículo Especial

- Innovación en nutrición clínica: la monodosis en nutrición enteral intermitente 1096

Cartas al Director

- Optimizando el aporte de hidratos de carbono de los medicamentos en pacientes epilépticos con dieta cetogénica 1106

- Hacia un trabajo nocturno más saludable: la necesidad de estrategias nutricionales, de bienestar y organizacionales 1112

- Reflexiones sobre la evolución de la matrícula según género en la formación universitaria de la carrera de Nutrición en Chile (2005-2022) 1114

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

© Copyright 2023. 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 269 € - Instituciones 308 €

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE (Index Medicus), Scopus, Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBECS, IBECS, 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

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

Director

José Manuel Moreno Villares

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

Subdirector

Gabriel Olveira Fuster

UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga
gabrielolveiracasa@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

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)
mruiz@ugr.es

Francisco J. Sánchez-Muniz

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

Alfonso Vidal Casariego

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

Carmina Wandern-Berghé

Hospital Gral. Univ. de Alicante ISABEL-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 Losmes (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 Carbajo Caballero (H. Campo Grande. Valladolid)

José Antonio Casajús Mallén (Universidad de Zaragoza. Zaragoza)

Sebastián Celya Pérez (H. 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)

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

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

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

Alberto Miján de la Torre (Hospital General Yaeglé. 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 Vilarró (H. Vall D'Hebron. Barcelona)

Pilar Riobó Servá (Fundación Jiménez Diaz. 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)

Clotilde 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. Crivell (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

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

J. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

M. C. Falçao (Revista Brasileira de Nutrição 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. Klaasen (Revista Chilena de Nutrición. Chile)

G. Kliger (Hospital Universitario Austral. Argentina)

L. Mendoza (Asociación Paraguaya de Nutrición. Paraguay)

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

S. Muzzo (Universidad de Chile. Chile)

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 Berlanga Martín

Alicia Moreno Borreguero

Samara Palma Milla

Cristina Velasco Gimeno

COMITÉ CIENTÍFICO-EDUCACIONAL

Coordinadora

Pilar Matía Martín

Vocales

Clara Vaquerizo Alonso

Hegoi Segurola Gurrutxaga

Juan Carlos Pérez Pons

Isabel Ferrero López

Emilia Cancer Minchot

Coordinador Grupos de Trabajo SENPE

María Dolores Ruiz López

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

Sumario

Vol. 40 Septiembre-Octubre N.º 5

Editorial

- Utilidad de las herramientas digitales en nutrición
P. Bravo-José, L. Bourgon Baquedano..... 909

Trabajo Original

Nutrición artificial

Experiencia en el manejo de pacientes que requieren nutrición enteral domiciliaria en la práctica clínica habitual en España: el estudio ECONES

- J. P. Suárez Llanos, S. Fuentes Tudanca; en representación del Grupo de Estudio ECONES 911
Calidad de vida y estado nutricional en un grupo de pacientes tras cirugía de cáncer de cabeza y cuello
M. Tristan Asensi, I. Giangrandi, L. Sartini, G. Pagliai, M. Dinu, S. Lotti, B. Colombini, F. Sofi 919
NEmecum: herramienta digital de ayuda a la prescripción y dispensación de fórmulas de nutrición enteral y preparados infantiles
I. Varela-Rey, E. J. Bandín-Vilar, A. Cantón-Blanco, N. Martinon-Torres, B. Amoedo-Fariña, D. Gayoso-González,
I. Barrientos-Lema, J. J. de Moura Ramos, I. Zarra-Ferro, M. González-Barcia, C. Mondelo-García, M. Á. Martínez-Olmos,
A. Fernández-Ferreiro 924

Pediatria

- Calidad de la alimentación en preescolares y escolares en Chile durante la pandemia de COVID-19
N. Hun, M. Salazar, S. Aliste, C. Aguilera, M. Cardenas 934
Deficiencia de vitamina D en adolescentes con obesidad: ¿alteración metabólica o factores ambientales?
T. Durá-Travé, F. Gallinas-Victoriano 942
Asociaciones entre la ferritina sérica, el hierro y las transaminasas hepáticas en adolescentes:
un amplio estudio transversal
J. Pan, Y. Liao, Q. Huang, G. Ji, R. Dai, D. Lin 949
Receptor soluble para productos finales de glicación avanzada (sRAGE) en la obesidad infantil: asociación
con la expresión génica de RAGE y marcadores cardiometabólicos
M. Vega-Cárdenas, J. M. Vargas-Morales, D. P. Portales-Pérez, A. Gómez-Ojeda, C. Luevano-Contreras, C. Aradillas-García 960

Nutrición en el anciano

- Efecto de una sal baja en sodio aplicada a la dieta china DASH modificada sobre la rigidez arterial en pacientes
mayores con hipertensión y diabetes tipo 2
Y. Zou, J. Tang, F. Zhang, D. Chen, L. Mu, H. Xu, P. Yu, Y. Ren, Y. Mei, L. Mu 967

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 40 Septiembre-Octubre N.º 5

sumario

Obesidad y síndrome metabólico

| | |
|---|-----|
| Características del fenotipo metabólicamente no saludable en practicantes de entrenamiento de resistencia en la menopausia | 975 |
| A. C. L. Magalhães, V. F. Carvalho, S. P. Cruz, A. Ramalho..... | 975 |
| Relación entre la adherencia al tratamiento dietético y el trastorno por atracón en pacientes con obesidad | 984 |
| R. F. Mundstock, G. M. L. Silva, C. A. Titton, D. G. Kuskoski, F. M. Busnellov..... | 984 |
| Efecto de la sal con un 23 % de sodio aplicada a la dieta china DASH modificada sobre la función cerebrovascular en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2: un estudio piloto | |
| Y. Wu, J. Tang, D. Chen, Y. Zou, P. Yu, H. Xu, S. Cai, Y. Ren, Y. Mei, L. Mu | 993 |

Valoración nutricional

| | |
|---|------|
| Circunferencia del cuello como predictor de riesgo cardiometabólico y obesidad del tronco superior en personas que viven con VIH | |
| I. K. F. Oliveira, N. S. C. C. A. Teixeira, B. M. P. Rêgo, I. O. Aires, R. R. T. Rodrigues, R. E. S. Araújo, C. H. R. Lima, R. R. Sousa, C. M. R. G. Carvalho, D. L. Costa, M. M. Santos, S. S. M. R. S. Paz, A. A. Paiva | 1000 |
| Asociación entre el estado nutricional y el índice plaquetas-linfocitos en pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a quimioembolización transarterial | |
| H. Duan, J. Zhang, P. Wang, J. Zhang, J. Jiang | 1009 |
| Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos | |
| A. Celi, M. Treli, B. Tena, S. Taroncher, J. M. Soriano, J. F. Merino-Torres..... | 1017 |

Epidemiología y dietética

| | |
|--|------|
| Correlación entre la disfagia y los niveles de albúmina sérica y el pronóstico: un estudio retrospectivo | |
| P.-P. Zhang, H.-Y. Feng, D.-Z. Lu, T.-T. Li, H. Zhang, X.-W. Wang, W.-B. Liu | 1025 |

Otros

| | |
|---|------|
| Cognición y obesidad en adultos con epilepsia | |
| G. M. A. S. Tedrus, V. A. Leandro-Merhi, R. C. Rebelo, B. N. Silva | 1033 |
| Alimentos sin finalidad nutricional en la terapéutica médica hospitalaria de la edad moderna en el Hospital de Santiago de Vitoria (Álava, España) | |
| M. Ferreiro-Ardíons, J. Lezaun-Valdubieco | 1043 |
| Efectos de la suplementación aguda con beta-alanina sobre el índice de esfuerzo percibido, la frecuencia cardíaca y el lactato sanguíneo posesfuerzo, y el rendimiento físico en la prueba de carrera de 6 minutos en corredores de media distancia | |
| G. Barahona-Fuentes, Á. Huerta Ojeda, S. Galdames Maliqueo, M.-M. Yeomans-Cabrera, C. Jorquera-Aguilera | 1047 |

Revisiones

| | |
|---|------|
| Bebidas de soja y salud femenina. Revisión de la evidencia y opinión de expertos | |
| R. Bailón-Uriza, Jo. A. Ayala-Méndez, C. Celis-González, J. Chávez-Brambila, I. Hernández-Marín, J. D. Maldonado-Alvarado, J. Montoya-Cossío, F. Molina-Segui, A. May-Hau, P. Riobó-Serván, E. Neri-Ruz, A. Peralta-Sánchez, E. Reyes, R. Rosado-López, M. T. Santa Rita-Escamilla, G. Tena-Alavez, H. Laviada-Molina | 1056 |

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 40 Septiembre-Octubre N.º 5

sumario

| | |
|--|------|
| Modelos de composición corporal basados en antropometría: revisión sistemática de literatura F. Eraso-Checa, R. Rosero, C. González, D. Cortés, E. Hernández, J. Polanco, C. Díaz-Tribaldos..... | 1068 |
| Vitamina D y cáncer gástrico: revisión sistemática y metaanálisis X. Zhao, J. Wang, L. Zou..... | 1080 |
| La dieta como fuente de sulfuro de hidrógeno y sus efectos en la salud y la enfermedad C. Gómez, Y. Contreras-Vargas, A. Serrano-Sánchez, L. C. Camacho Castillo, D. Centurión Pacheco, K. Carvajal | 1088 |

Artículo Especial

| | |
|---|------|
| Innovación en nutrición clínica: la monodosis en nutrición enteral intermitente J. J. Silva Rodríguez..... | 1096 |
|---|------|

Cartas al Director

| | |
|---|------|
| Optimizando el aporte de hidratos de carbono de los medicamentos en pacientes epilépticos con dieta cetogénica J. Corazón Villanueva, M. de la Torre Ortiz, V. Puebla García, J. M. Martínez Sesmero | 1106 |
| Hacia un trabajo nocturno más saludable: la necesidad de estrategias nutricionales, de bienestar y organizacionales C. Aránguiz Bravo | 1112 |
| Reflexiones sobre la evolución de la matrícula según género en la formación universitaria de la carrera de Nutrición en Chile (2005-2022) Á. Roco-Videla, R. Aguilera-Eguía, M. Olguín-Barraza, C. Flores-Fernández..... | 1114 |

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. 40 September-October No. 5

Editorial

- Utility of digital tools in nutrition 909
P. Bravo-José, L. Bourgon Baquedano

Original Papers

Artificial nutrition

- Experience with the management of patients requiring home enteral nutrition in routine clinical practice in Spain: the ECONES study 911
J. P. Suárez Llanos, S. Fuentes Tudanca; on behalf of the ECONES Study Group
- Quality of life and nutritional status of a group of post-operative head and neck cancer patients 919
M. Tristan Asensi, I. Giangrandi, L. Sartini, G. Pagliai, M. Dinu, S. Lotti, B. Colombini, F. Sofi
- NEmecum: digital tool for assisting in the prescription and dispensing of enteral nutrition formulas and infant preparations 924
I. Varela-Rey, E. J. Bandín-Vilar, A. Cantón-Blanco, N. Martinon-Torres, B. Amoedo-Fariña, D. Gayoso-González, I. Barrientos-Lema, J. J. de Moura Ramos, I. Zarra-Ferro, M. González-Barcia, C. Mondelo-García, M. Á. Martínez-Olmos, A. Fernández-Ferreiro

Pediatrics

- Food quality in pre-school and school children in Chile during the COVID-19 pandemic 934
N. Hun, M. Salazar, S. Aliste, C. Aguilera, M. Cardenas
- Vitamin D deficiency in adolescents with obesity — Altered metabolism or environmental factors? 942
T. Durá-Travé, F. Gallinas-Victoriano
- Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: a large cross-sectional study 949
J. Pan, Y. Liao, Q. Huang, G. Ji, R. Dai, D. Lin
- Soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in childhood obesity: association with gene expression of RAGE and cardiometabolic markers 960
M. Vega-Cárdenas, J. M. Vargas-Morales, D. P. Portales-Pérez, A. Gómez-Ojeda, C. Luevano-Contreras, C. Aradillas-García

Nutrition in the elderly

- Effect of low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on arterial stiffness in older patients with hypertension and type 2 diabetes 967
Y. Zou, J. Tang, F. Zhang, D. Chen, L. Mu, H. Xu, P. Yu, Y. Ren, Y. Mei, L. Mu

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 40 September-October No. 5

summary

Obesity and metabolic syndrome

- Characteristics of the metabolically unhealthy phenotype in menopausal resistance training practitioners
A. C. L. Magalhães, V. F. Carvalho, S. P. Cruz, A. Ramalho 975
- Relationship between adherence to dietary treatment and binge-eating disorder in obese patients
R. F. Mundstock, G. M. L. Silva, C. A. Titton, D. G. Kuskoski, F. M. Busnellov 984
- Effect of 23 % low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on cerebrovascular function in patients with hypertension and type 2 diabetes: a pilot study
Y. Wu, J. Tang, D. Chen, Y. Zou, P. Yu, H. Xu, S. Cai, Y. Ren, Y. Mei, L. Mu 993

Nutritional evaluation

- Neck circumference as a predictor of cardiometabolic risk and truncal obesity in people living with HIV
I. K. F. Oliveira, N. S. C. C. A. Teixeira, B. M. P. Rêgo, I. O. Aires, R. R. T. Rodrigues, R. E. S. Araújo, C. H. R. Lima, R. R. Sousa, C. M. R. G. Carvalho, D. L. Costa, M. M. Santos, S. S. M. R. S. Paz, A. A. Paiva 1000
- Association between nutritional status and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization
H. Duan, J. Zhang, P. Wang, J. Zhang, J. Jiang 1009
- Benefits of using a recommended testing algorithm for the diagnosis and dietary-nutritional management of patients with chronic gastrointestinal disorders
A. Celi, M. Trellis, B. Tena, S. Taroncher, J. M. Soriano, J. F. Merino-Torres 1017

Epidemiology and dietetics

- Correlation between dysphagia and serum albumin levels and prognosis: a retrospective study
P.-P. Zhang, H.-Y. Feng, D.-Z. Lu, T.-T. Li, H. Zhang, X.-W. Wang, W.-B. Liu 1025

Others

- Cognition and obesity in adults with epilepsy
G. M. A. S. Tedrus, V. A. Leandro-Merhi, R. C. Rebelo, B. N. Silva 1033
- Food without nutritional purpose in the medical therapeutics in the modern age at Hospital de Santiago in Vitoria (Alava, Spain)
M. Ferreiro-Ardiós, J. Lezaun-Valdubieco 1041
- Effects of acute beta-alanine supplementation on post-exertion rating of perceived exertion, heart rate, blood lactate, and physical performance on the 6-minute race test in middle-distance runners
G. Barahona-Fuentes, Á. Huerta Ojeda, S. Galdames Maliqueo, M.-M. Yeomans-Cabrera, C. Jorquera-Aguilera 1047

Reviews

- Soy beverages and women's health: evidence review and experts opinion
R. Bailón-Uriza, Jo. A. Ayala-Méndez, C. Celis-González, J. Chávez-Brambila, I. Hernández-Marín, J. D. Maldonado-Alvarado, J. Montoya-Cossío, F. Molina-Segui, A. May-Hau, P. Riobó-Serván, E. Neri-Ruz, A. Peralta-Sánchez, E. Reyes, R. Rosado-López, M. T. Santa Rita-Escamilla, G. Tena-Alavez, H. Laviada-Molina 1056
- Body composition models based on anthropometry: systematic literature review
F. Eraso-Checa, R. Rosero, C. González, D. Cortés, E. Hernández, J. Polanco, C. Díaz-Tribaldos 1068

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 40 September-October No. 5

summary

| | |
|--|------|
| Vitamin D and gastric cancer — A systematic review and meta-analysis X. Zhao, J. Wang, L. Zou..... | 1080 |
| Diet as a source of hydrogen sulfide and its effects on health and disease C. Gómez, Y. Contreras-Vargas, A. Serrano-Sánchez, L. C. Camacho Castillo, D. Centurión Pacheco, K. Carvajal | 1088 |

Special Article

| | |
|--|------|
| Innovation in clinical nutrition: single dose in intermittent enteral tube feeding J. J. Silva Rodríguez..... | 1096 |
|--|------|

Letters to the Editor

| | |
|---|------|
| Optimizing carbohydrate intake from drugs in epileptic patients on a ketogenic diet J. Corazón Villanueva, M. de la Torre Ortiz, V. Puebla García, J. M. Martínez Sesmero | 1106 |
| Towards a healthier night shift: the need for nutritional, well-being, and organizational strategies C. Aráguiz Bravo | 1112 |
| Reflections on the evolution of enrollment according to gender in the university education of the Nutrition career in Chile (2005-2022) Á. Roco-Videla, R. Aguilera-Eguía, M. Olguín-Barraza, C. Flores-Fernández..... | 1114 |



Utilidad de las herramientas digitales en nutrición

Utility of digital tools in nutrition

El uso de herramientas digitales como APP o aplicaciones web en el mundo sanitario se ha generalizado debido a la necesidad de disponer de la mayor cantidad de información objetiva y contrastada durante el trabajo diario y así mejorar los resultados en salud de las personas atendidas (1). Este uso también está generalizándose en el ámbito de la atención nutricional.

La atención nutricional es un campo multidisciplinar, por lo que el trabajo colaborativo entre los distintos profesionales (médicos, nutricionistas, farmacéuticos y enfermería) con el objetivo de desarrollar herramientas digitales *on-line* de carácter independiente, ayudan a proporcionar una información veraz, adecuada y actualizada sobre diferentes ámbitos relacionados con la nutrición (desde la administración de medicamentos por sonda y su compatibilidad con la nutrición enteral como Medisonda® ^[2], la administración de medicamentos en pacientes con problemas de deglución y su compatibilidad con espesantes como Deglufarm® [3] o la aplicación web de consulta de medicamentos que afectan al estado nutricional como Medynut [4], entre otras).

La nutrición artificial es una parte importante de la atención nutricional, utilizándose la misma cuando el resto de intervenciones nutricionales no han sido efectivas o no es posible la alimentación oral. No obstante, el número de presentaciones y complejidad de los productos dedicados a la nutrición enteral y al soporte nutricional oral ha crecido exponencialmente en los últimos años, lo que hace más necesario que nunca disponer de herramientas (a ser posible digitales) que unifiquen toda la información disponible para realizar un análisis completo de las opciones nutricionales más adecuadas para cada persona y condición clínica.

La aplicación NEmecum (5), que se presenta en este número de la revista *Nutrición Hospitalaria*, es un buen ejemplo de este tipo de herramientas, ya que proporciona información ordenada y estructurada sobre los productos de nutrición enteral, soporte nutricional oral y fórmulas infantiles de una manera fácil, ágil, intuitiva y que puede consultarse en cualquier momento mediante dispositivos móviles lo que le otorga una gran versatilidad. Podemos decir que sigue el camino de publicaciones en papel como el Vademécum de nutrición artificial cuya última edición se publicó en el año 2010 (6) y que resultaba de gran utilidad para los profesionales sanitarios. El desarrollo de esta herramienta digital permite la comparación entre los diferentes productos disponibles y la realización de intercambios terapéuticos de productos nutricionales en caso de desabastecimiento, facilitando una búsqueda global e independiente de este tipo de fórmulas.

Dicha aplicación proporciona además información sobre los distintos alérgenos que contiene cada producto, lo que resulta de gran utilidad debido al aumento del número de personas con alergias alimentarias. Además, permite buscar si existen diferentes consistencias y texturas entre los productos nutricionales consultados y poder seleccionar el más adecuado según la capacidad de deglución de los pacientes.

Estas iniciativas deben mantenerse en el tiempo, ampliando la información disponible de cada producto nutricional e incorporando aspectos como el tipo de macronutrientes utilizados (por ejemplo, fuente de proteínas, fuente lipídica o tipo de fibra utilizada), cantidades de micronutrientes que contiene cada fórmula, así como todos aquellos aspectos que pueden condicionar la selección de la fórmula más idónea para cada persona como la relación ω 3- ω 6, porcentaje de grasas monoinsaturadas, poliinsaturadas y saturadas o los tipos de azúcares utilizados en cada fórmula, permitiendo así una atención nutricional centrada en la persona y cada vez más individualizada.

editorial

Son necesarias más herramientas digitales independientes, dirigidas a mejorar la atención nutricional de los pacientes y que ayuden a los profesionales implicados en el ámbito de la nutrición a la toma de las mejores decisiones terapéuticas y nutricionales.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflicto de interés.

Patricia Bravo-José¹, Lucrecia Bourgon Baquedano²

¹Servicio de Farmacia Sociosanitario de Burriana. Departamento de La Plana. Consellerida de Sanitat. Comunidad Valenciana. Secretaría del grupo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

²Servicio de Farmacia. Hospital Francesc de Borja (Gandia). Consellerida de Sanitat. Comunidad Valenciana. Coordinadora del grupo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Bibliografía

1. Kao C-K, Liebovitz DM. Consumer Mobile Health Apps: Current State. Barriers, and Future Directions. *PM&R*; 2017;9(5Suppl):S106-S115. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.02.018
2. Suárez Santamaría M, Vázquez López C, Castro Domínguez JM, Álvarez Payero M, Martín Vila A, Feijoo Meléndez D. Medisonda recomendaciones de administración de medicamentos por sonda enteral [Aplicación Móvil]. Disponible en: <https://play.google.com/store/search?q=medisonda&c=apps>
3. Delgado-Silveira E, Bravo José P, Llanos García MT, Álvaro Alonso EA, Muñoz García M, Hidalgo Correas FJ. Deglufarm: aplicación móvil con recomendaciones para la administración segura de medicamentos en pacientes con disfagia o problemas de deglución. *Farm Hosp* 2023 [in press] DOI: 10.1016/j.farma.2023.06.005
4. Medynut. La aplicación de consulta de medicamentos que afectan al estado nutricional. [citado 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.medynut.com>
5. Varela-Rey I, Bandín-Vilar EJ, Cantón-Blanco A, Martinon-Torres N, Amoedo-Fariña B, Gayoso-González D, et al. NEmeicum: herramienta digital de ayuda a la prescripción y dispensación de fórmulas de nutrición enteral y preparados infatiles. *Nutr Hosp* 2023;40(5):924-33. DOI: 0.20960/nh.04720
6. Vázquez Martínez C, Santos-Ruiz Díaz MA. Vademécum de Nutrición artificial. 7^a ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2009.



Trabajo Original

Nutrición artificial

Experience with the management of patients requiring home enteral nutrition in routine clinical practice in Spain: the ECONES study

Experiencia en el manejo de pacientes que requieren nutrición enteral domiciliaria en la práctica clínica habitual en España: el estudio ECONES

José Pablo Suárez Llanos¹, Sergio Fuentes Tudanca²; on behalf of the ECONES Study Group

¹Unit of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, Spain. ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. Spain

Abstract

Introduction: enteral nutrition is an effective method for restoring the nutritional status in patients unable to eat or fulfil nutritional requirements orally.

Objectives: the ECONES study aimed to describe the treatment of patients requiring home enteral nutrition (HEN) in routine practice and the experience of specialists with the high-protein hypercaloric formula 2.0 with fiber IS50 (HP/HC 2.0).

Methods: Spanish specialists answered a 38-questions survey about their last six patients with HEN and their treatment with HP/HC 2.0 formula.

Results: the formulas were chosen based on the patients' requirements. HP/HC 2.0 was administered in a mean of 31.5 % of patients, and for a mean of 42.2 % of those, it was selected since the beginning of treatment. According to 92.4 % of specialists, the HP/HC 2.0 was considered as adequate based on nutritional requirements. Among adverse reactions, specialists reported diarrhea, bloating and constipation. Specialists reported that caregivers (90.6 %) stated that HP/HC 2.0 was well tolerated by patients (90.6 %) and expressed comfort with the frequency (75.3 %) and administration time (82.9 %).

Keywords:

Enteral nutrition. Nutritional status. Enteral formula. High-protein. Quality of life.

Conclusions: according to the specialists, formulas are chosen based on patients' characteristics. Patients with high nutritional needs benefit from the HP/HC 2.0 formula as it allows volume restriction, presents few adverse events, and improves the quality of life of the patients.

Received: 09/02/2023 • Accepted: 08/04/2023

Data availability statement: all data generated during this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding statement: this work was funded by Nestlé Health Science (Nestlé España S.A.).

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Ethics approval statement: this study was conducted at hospitals in Spain and approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain).

Informed consent statement: all participants provided written consent to participate and to use their answers by the sponsor of this study.

Author contributions: conceptualization, Jose Pablo Suárez-Llanos and Sergio Fuentes Tudanca; writing, review and editing, Jose Pablo Suárez-Llanos and Sergio Fuentes Tudanca.

Acknowledgements: the authors would like to acknowledge all members of the ECONES Study Group (Annex 1). Medical writing support was provided by Carmela García Doval at Dynamic S.L.U. (Evidenze Clinical Research) and funded by Nestlé Health Science (Nestlé España S.A.). Responsibility for opinions, conclusions and interpretation of data lies with the authors.

Suárez Llanos JP, Fuentes Tudanca S; on behalf of the ECONES Study Group. Experience with the management of patients requiring home enteral nutrition in routine clinical practice in Spain: the ECONES study. *Nutr Hosp* 2023;40(5):911-918

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04627>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

José Pablo Suárez Llanos. Unit of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Ctra. Gral. del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife, Spain
e-mail: pablua@hotmail.com

Resumen

Introducción: la nutrición enteral es un método eficaz para restaurar el estado nutricional en pacientes que no pueden comer o satisfacer los requerimientos nutricionales por vía oral.

Objetivos: el estudio ECONES tuvo como objetivo describir el tratamiento de pacientes que requieren nutrición enteral domiciliaria (NED) en la práctica habitual y la experiencia de especialistas con la fórmula hipercalórica hiperproteica 2.0 con fibra IS50 (HP/HC 2.0).

Métodos: los especialistas españoles respondieron a un cuestionario de 38 preguntas sobre sus últimos seis pacientes con NED y su tratamiento con fórmula HP/HC 2.0.

Resultados: las fórmulas fueron elegidas en función de los requerimientos de los pacientes. Se administró HP/HC 2.0 en una media del 31,5 % de los pacientes, y se seleccionó desde el inicio del tratamiento para una media del 42,2 %. Según el 92,4 % de los especialistas, se consideró la HP/HC 2.0 adecuada en función de las necesidades nutricionales. Entre los acontecimientos adversos, destacaron la diarrea, hinchazón y estreñimiento. Los especialistas indicaron que los cuidadores (90,6 %) afirmaron que la HP/HC 2.0 fue bien tolerada por los pacientes (90,6 %) y expresaron comodidad con la frecuencia (75,3 %) y con el tiempo de administración (82,9 %).

Conclusiones: según los especialistas, las fórmulas se eligen en función de las características de los pacientes. Los pacientes con altas necesidades nutricionales se benefician de la fórmula HP/HC 2.0, ya que permite la restricción de volumen, presenta pocos acontecimientos adversos y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave:

Nutrición enteral. Estado nutricional. Fórmula enteral. Hiperproteica. Calidad de vida.

INTRODUCTION

The effects of malnutrition on chronic diseases are significant, leading to prolonged hospital stays and higher healthcare costs because of increased morbidity and mortality (1). Enteral nutrition (EN), defined as the digestive administration of formulas or blenderized food through a feeding tube to the stomach or intestine, is an effective medical procedure to fulfil nutritional requirements for patients unable eat or to reach them orally (2). EN is effective in reducing malnutrition and restoring patients' nutritional status, improving their quality of life (QoL). According to the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guideline, the main indications of EN include swallowing disorders because of neurological diseases and obstruction due to malignancies (3,4).

EN can be initiated during a hospital stay or, occasionally, in outpatients, and continued at home or another community setting. Home enteral nutrition (HEN) reduces hospitalization periods for patients requiring tube feeding support, reducing the probability of infections and healthcare costs (5-7). Moreover, HEN facilitates functional patients to live at home surrounded by their social environment and improves their QoL (8,9). HEN is also recommended when there is no effective treatment for the underlying condition, considering all related ethical aspects (3). Nevertheless, HEN should always meet the patients' nutritional requirements, and the access devices should be adapted to the patient's situation. Since their first introduction in the 1940s, ready-made formulas have provided all macro and micronutrients required, with different formulations available to adapt the treatment to the patient's needs (3,10).

Given the increase of HEN administration during the last decades, parallel to the increase in the incidence of chronic diseases, a registry of the treatment conditions would allow to analyze the differences between countries and the impact on their health systems. In the United States, the estimated prevalence of HEN administration increased from 597 patients per million in 1992 to 1,382 in 2013 (11), while in Europe, the prevalence was estimated to be lower (163 patients/million in 1998) (12), with substantial differences between countries.

In Spain, the HEN voluntary registry of NADYA-SENPE (13) has shown an increase in HEN prevalence since 1994, stabilizing over the

last five years at around 100 patients/million inhabitants. However, some regional studies estimated HEN prevalence to be higher (14-17). The most common causes of HEN are neurological diseases, and the preferred administration method is gastrostomy (13).

Several studies were focused on the role of HEN in different clinical scenarios and its impact on QoL (18), but the evidence focused on the components of enteral formulas and patients' and specialists' preferences are limited (19,20). Detailed knowledge of the patient profile requiring each formula could improve adherence to treatment and patient satisfaction. The goal of the ECONES study was to describe the treatment of patients requiring HEN in routine clinical practice and the experience with the high-protein hypercaloric formula 2.0 with fiber IS50 (HP/HC 2.0) from the specialists' perspective.

METHODS

ECONES was a multicenter ecological study. The source of aggregated data was the knowledge and experience of specialists with experience treating patients with home enteral nutrition (HEN) and HP/HC 2.0 formula. The data were collected through an on-line survey. Given the ecological nature of the study, no data were extracted from clinical charts, and all treatments were prescribed following routine clinical practice and were not altered by the participation of the specialists in the study.

This study was conducted at hospitals in Spain and approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain).

SURVEY AND DATA COLLECTION

The survey was composed of 38 questions and answered by specialists between August 2021 and February 2022. Six questions were oriented to collect information about the specialists, 12 questions aimed to characterize the last six patients with HEN and 20 were about the percentage of patients treated with high-protein hypercaloric 2.0 with fiber IS50 (HP/HC 2.0) (Isosource® 2.0 Protein Fiber, Nestlé Health Science) enteral formula (Table I) at home.

Table I. High-protein hypercaloric 2.0 formula with fiber IS50 nutritional information

| High-protein hypercaloric 2.0 formula with fiber IS50 (Isosource® 2.0 Protein Fiber, Nestlé Health Science) | | 100 ml | 500 ml |
|---|---------|---------------|---------------|
| Energy | Kj/Kcal | 849/203 | 4,245/1,015 |
| Proteins (20 % kcal) 85 % caseinate, 15 % whey | g | 10 | 50 |
| Lipids (38 % kcal) | g | 8,5 | 42 |
| Carbohydrates (40 % kcal) 100 % maltodextrin | g | 20,5 | 102 |
| Dietary fiber (2 % kcal) IS50®: 50 % soluble (20 % fructooligosaccharide, 20 % acacia gum, 10 % inulin) and 50 % insoluble (pea fiber) | g | 2 | 10 |
| Osmolarity | mOsm/l | 395 | |

STATISTICAL CONSIDERATIONS

A descriptive analysis of the responses was performed. Frequencies of qualitative variables were calculated and presented as percentages. For questions referring to the frequency of patients reported by the participants, mean and standard deviation (SD) were calculated. The statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 28.01.1 (SPSS Inc., Chicago, USA).

RESULTS

CHARACTERISTICS OF THE SPECIALISTS

The survey was answered by 82 specialists from different regions in Spain (Annex 1). Most specialists participating in the study had more than five years of experience (65.8 % had 6–19 years of experience and 21.9 % had more than 20 years of experience). Fifty-eight were specialized in Endocrinology and Nutrition, eight in Internal Medicine and six in other specialties ($n = 71$). During the last month, the specialists ($n = 81$) treated a mean of 27.5 (25.9) patients with enteral tube feeding. Of those, a mean of 17.1 patients were hospitalized, while 9.9 were at home. The average duration of HEN was 9.6 (8.6) months.

PATIENTS TREATED WITH HOME ENTERAL NUTRITION

Most patients treated with HEN were older than 50 years, and a mean of 52.6 % (25.7) were male (Table II). A mean of 63.4 % (30.6) of patients required caregiver help. According to the specialists, the main reason for starting HEN was the inability to ingest orally, for a mean of 78.6 % (23.9) of patients (Table II).

The inability to ingest orally in patients treated with HEN was primarily caused by mechanical swallowing disorders produced

Table II. Patients' characteristics

| | Mean (SD), % |
|----------------------------|---------------------|
| <i>Age (n = 76)</i> | |
| 18-29 years | 1.83 (5.22) |
| 30-49 years | 6.97 (9.23) |
| 50-69 years | 36.92 (24.3) |
| 70-89 years | 46.08 (27.6) |
| ≥ 90 years | 4.17 (14.42) |
| <i>Sex (n = 79)</i> | |
| Male | 52.64 (25.67) |
| Female | 38.97 (23.3) |
| <i>HEN causes (n = 81)</i> | |
| Inability to ingest | 78.59 (23.94) |
| Malnutrition | 37.27 (34.00) |
| Increase of requirements | 17.99 (28.10) |

HEN: home enteral nutrition.

by injuries, neoplasms, surgeries, or radiation therapy or by neuromotor swallowing disorders produced by neurological diseases for all patients treated with HEN, including those treated with HP/HC 2.0 formula (Table III).

When asked about the HEN administration method, the specialists claimed that it was mainly delivered by bolus, mostly through a syringe, and through gastrostomy (Table III). Moreover, in those patients treated with HP/HC 2.0 formula, the mean daily volume of EN was 935 (366.5) ml. On average, specialists recommended a mean daily volume of 1,033.8 (363.3) ml of water.

In addition, the specialists chose different formulas based on the patients' requirements, administering a high-protein hypercaloric polymeric < 2.0 kcal/ml formula to a mean of 44.1 % of patients and HP/HC 2.0 to 31.5 % (Table IV). These were supplemented with different volumes of water, being 1,094.4 ml recommended for hypercaloric 2.0 formulas (Table IV).

Table III. Indication and administration of HEN

| | Overall Mean (SD), % | HC/HP 2.0 Mean (SD), % |
|---|-------------------------|---------------------------|
| Indication (n = 79) | | |
| Mechanical swallowing disorders produced by injuries, neoplasms, surgeries or radiation therapy | 48.64 (28.67) | 53.09 (37.52) |
| Neuromotor swallowing disorders produced by neurological diseases | 38.29 (25.31) | 32.05 (34.25) |
| Acute or chronic conditions associated with increased metabolic demand | 8.07 (16.42) | 8.83 (22.20) |
| Malabsorption syndrome secondary to intestinal, hepatic or pancreatic disease | 3.29 (6.61) | 3.67 (15.44) |
| Refusal of intake secondary to psychiatric illnesses | 2.82 (9.71) | 3.49 (16.39) |
| <i>Administration method</i> | | |
| Syringe | 59.64 (39.35)* | 57.13 (44.06)‡ |
| Gravity | 27.71 (36.11)* | 25.10 (38.98)‡ |
| Pump | 12.60 (17.26)* | 14.18 (29.23)‡ |
| <i>Type of tube</i> | | |
| Nasogastric/nasoenteric | 37.18 (32.89)† | 34.51 (40.02)‡ |
| Gastrostomy | 62.67 (33.10)† | 57.97 (41.63)‡ |
| <i>Infusion form</i> | | |
| Bolus | 83.62 (23.33)* | 81.16 (32.43)† |
| Continuous | 15.10 (21.36)* | 15.06 (28.80)† |

*n = 80; †n = 78; ‡n = 79. HEN: home enteral nutrition.

Table IV. Formulas, water recommendations and administration of HEN (n = 80)

| | Mean (SD), % |
|---|-------------------|
| <i>Type of formula</i> | |
| Polymeric high-protein hypercaloric < 2.0 kcal/* | 44.14 (25.43) |
| Polymeric high-protein hypercaloric 2.0 with IS50 fiber | 31.55 (25.04) |
| Polymeric normoproteic and normocaloric | 9.11 (16.95) |
| Polymeric normoproteic hypercaloric | 8.94 (16.19) |
| Other | 9.33 (19.33) |
| <i>Recommended water volume* (ml)</i> | |
| Hypercaloric 2.0 kcal/ml formulas | 1,094.43 (367.83) |
| Hypercaloric 1.5 kcal/ml formulas | 992.73 (371.44) |
| Normocaloric formulas | 771.27 (558.39) |

High-protein: ≥ 18 %; hypercaloric: ≥ 1.1 kcal/ml. *n = 79. HEN: home enteral nutrition.

EXPERIENCE WITH HIGH-PROTEIN HYPERCALORIC FORMULA WITH FIBRE IS50 (HP/HC 2.0)

Specialists highlighted that the administration of HP/HC 2.0 was prescribed since the beginning of treatment for 42.2 % of patients. This formula was chosen because of the nutritional require-

ments increase (for a mean of 49.1 % [40.3] of patients), volume restriction (36.2 % [36.2]), fewer bolus administration (28.8 % [34.6]) or because of bronchial aspiration risk, reducing the nutrition volume in the stomach and gastric residual volume (12.2 % [28.2]). According to the specialists, most patients (89.8 % [23.4]) reached at least 75 % of the prescribed intake, and most patients (81.4 % [29.0]) improved their nutritional status.

The HP/HC 2.0 was also considered to be adequate based on the caloric and protein requirements according to 92.4 % of specialists, while 6.3 % considered it partially adequate and 1.2 % did not have the opportunity to prescribe it. Moreover, 93.7 % of specialists claimed that the HP/HC 2.0 formula was adaptable to patients' comorbidities.

According to the specialists, a mean of 48 % of patients treated with the HP/HC 2.0 formula was in good health status, and improvements were observed in social relationships (31.2 %), mood (41.2 %), and physical status (66.3 %).

SATISFACTION AND SAFETY

Specialists claimed that most caregivers (90.6 %) said that the HP/HC 2.0 was well tolerated by patients and that patients (or their caregivers) felt comfortable with the administration frequency (82.9 %) and administration time (75.3 %), feeling 78.7 % comfortable with the formula packaging characteristics.

The most common adverse events, according to the specialists, were diarrhea, bloating and constipation, being present in a median of 13.2 %, 11.2 % and 9.6 % of patients with any HEN and 6.6 %, 8.75 % and 6.3 % of patients treated with HP/HC 2.0, respectively. All reported adverse events are recorded in figure 1.

DISCUSSION

The ECONES study presents the perspective of Spanish specialists on using HEN in different situations and their experience with different available formulas, with 82 specialists providing aggregated information about their last six patients, which provides a perspective of the current routine clinical practice in Spain. Moreover, given its novelty, this is the first description of the experience with the HP/HC 2.0 with fiber IS50 formula tube feeding in Spain, yielding useful insights on how this formula is being used in real-world clinical practice.

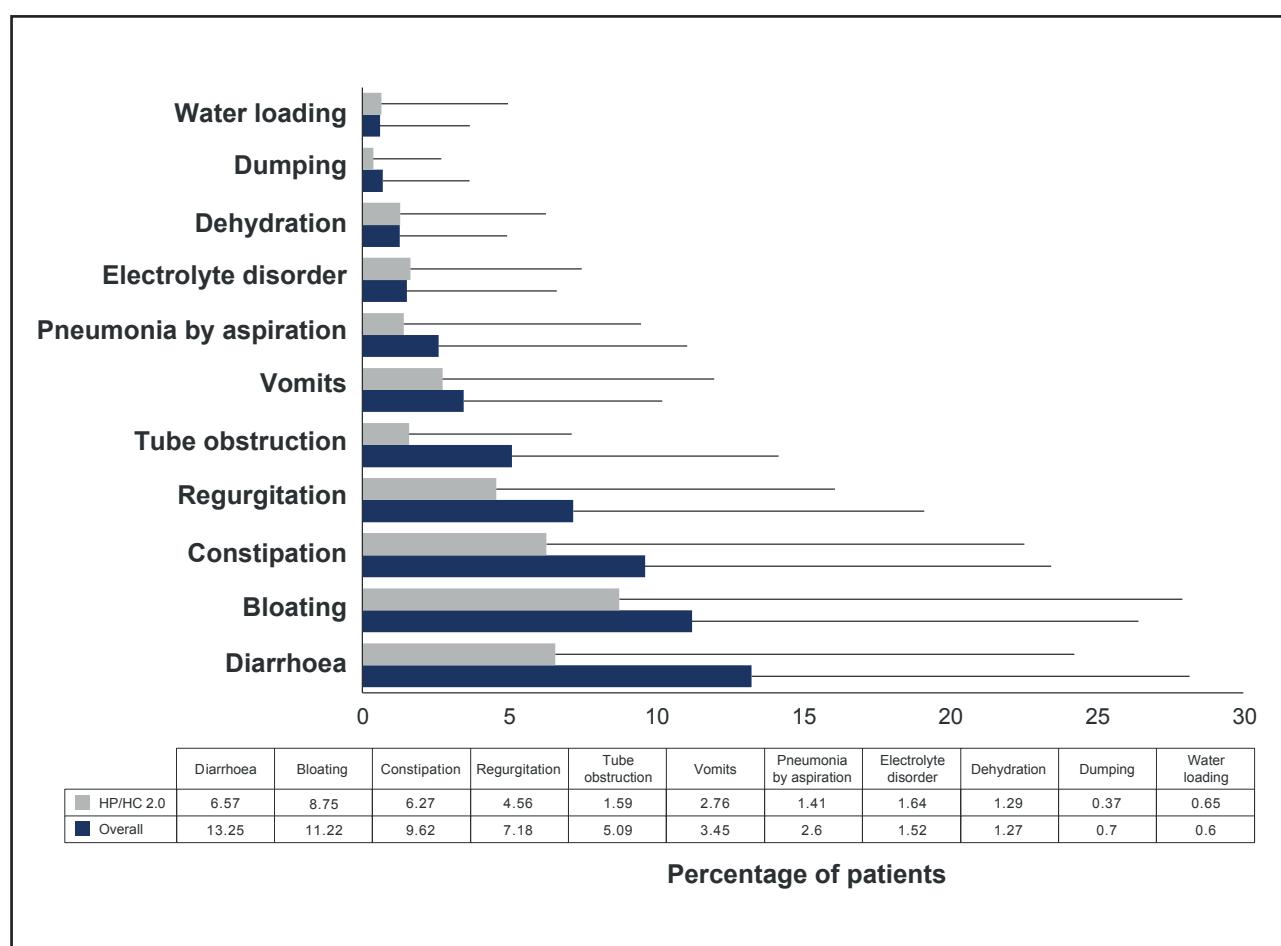


Figure 1.

Adverse events (AEs) ($n = 79$). Mean percentage of patients with AEs treated with HEN (dark blue) and with HP/HC 2.0 formula (gray) according to the specialists.

The HEN increase in prevalence during the last decades (13) has probably been related to the development of new formulas and the improvement in administration devices, the awareness of the importance of malnutrition, and the new legislation (16,21). The NADYA-SENPE voluntary registry provides a picture of the HEN situation in Spain (13). According to their last report, the median age of HEN patients was 77.5 years in 2018 and 71 in 2019, in line with our results, as almost half of the ECONES patients were 70-89 years old. Similarly, in 2018-2019 around half of the NADYA-SENPE patients were male, as in our study. The specialists of the ECONES study claimed that more than half (63.4 %) of patients required a caregiver, as in the NADYA-SENPE registry (54 %). These results suggest that the answers collected in our study are aligned with previously published studies.

EN is indicated for those patients unable to fulfil nutrition requirements orally, or for those having difficulties in the proper transit of food from the mouth to the intestine. Patients with neurological diseases often require enteral nutrition, given the impairment of the neural pathways underlying swallowing activity. Similarly, some malignancies are usually related to swallowing problems. In these situations, enteral nutrition reduces infections, hospital stays and costs (22). Neurological diseases were the primary underlying condition according to the last NADYA-SENPE report (13), but according to the specialists in our study, the main indications for HEN were mechanical swallowing disorders produced by injuries, neoplasms, surgeries or radiation. These differences could be related to the selection of specialists with experience using the HP/HC 2.0 formula.

There are different options to administer HEN. Nowadays, nasogastric administration is recommended only for short periods (less than four weeks), whereas gastrostomy has become the preferred long-term administration system, as it limits several adverse events usually recorded with nasogastric tubes (2,10). Our results align with these recommendations, as gastrostomy was the administration system for most patients. Similarly, the recommendations on the mode of administration also changed during the last decades. Although according to a previous European survey (12), the preferred mode of administration was cyclic at that time, and bolus administration was rarely recommended as it usually led to gastroesophageal reflux, in our study, most specialists chose bolus for their patients, independently of the formula used. This trend could be related to the improvement in the devices during the last two decades, as fewer adverse events (AEs) have been registered with intermittent administration, and the QoL would improve, allowing the patient to resume normal activities.

The parameters considered before prescribing HEN also changed over time. Classic parameters such as weight loss, body mass index and biochemical parameters (albumin, lymphocyte count or cholesterol) were recently complemented by bioelectrical impedance analysis, dynamometry, muscular ultrasound, functional tests, and other parameters. These new considerations give a new perspective on the patient's

nutritional status and facilitate the selection of the most suitable formula in each particular case (23), as shown in our results, where different formulas were chosen based on the patient's needs.

Our study focused on a high-protein hypercaloric 2.0 formula with fiber IS50 (HP/HC 2.0) (Isosource® 2.0 Protein Fiber, Nestlé Health Science). High-protein formulas with fiber have shown few gastrointestinal AEs, facilitating adherence (24). Moreover, high-protein hypercaloric formulas reduce the volume administered, which in the case of bolus administration involves reducing the amount of boluses throughout the day, and in the case of cyclic infusion administration, reducing the number of hours connected to the pump and this improving the patient's QoL (25). It is also useful in situations with significant fluid overload, such as heart failure, where the volume administered is an important factor in the course of the disease (26). Another group of patients that could benefit from this formula are those with high nutritional requirements such as acute pancreatitis, some neoplasms, cystic fibrosis, polytrauma or major burns (27-31). Accordingly, the main reasons for specialists' choice of this formula in the present study were the increased nutritional requirements and the volume restriction.

Although adverse events are relatively frequent, they are usually mild and can be resolved adjusting the treatment. Based on the answers of the specialists, the most common AEs were gastrointestinal (diarrhea, bloating and constipation), being less common in patients treated with the HP/HC 2.0 formula.

Our study presents limitations. We missed patients' and caregivers' opinions, as we based our analysis on aggregated data based on the specialists' experiences. As medical records were not reviewed, our results are also subjected to certain subjectivity given the potential recall bias. Although the results of our study are in line with those presented in the last NADYA-SENPE report (13), we cannot rule out a possible bias when selecting specialists from different regions and specialties to participate in the study. Moreover, these results may not represent the current situation in other countries, especially in those where formulas are not fully reimbursed by their health systems or where different ethical aspects on extending life for terminal diseases may apply.

The continuous improvement in formula components and packaging and new administration devices offer new solutions to patients requiring HEN. We presented a snapshot from the specialists' perspective, but more studies should follow to keep an updated view on the optimal treatment in each case and to create guidelines oriented to fulfilling nutrition requirements while minimizing the effect on patients' QoL.

In conclusion, according to the specialists, the formulas and the administration systems chosen constantly adapt to new options available and are selected based on patients' characteristics. The HP/HC 2.0 formula is used in patients with high nutritional requirements, allowing volume restriction, presenting few AEs and improving patients' QoL.

ANNEX 1. ECONES Study Group

| | |
|--------------------------------------|--|
| Ángel Luis Abad González | Ofelia Llamazares Iglesias |
| Jimena Soledad Abilés Osinaga | María Elena López Alaminos |
| Patricia Alcázar Carmona | Salvador López Cárdenas |
| Mario Zacarías Alonso Vilasuso | Francisca Margarita Lozano Fuster |
| Fernando Antíñolo | María Maíz Jiménez |
| Carmen Aragón Valera | David Martín Iglesias |
| Luisa Cristina Ayala Corao | Virginia Mazoteras Muñoz |
| María Berrio Miranda | María Merino Viveros |
| Aida Cadenas González | Nuria Molina Sánchez |
| Cristina Campos Martín | Inmaculada Moraga Guerrero |
| Guilherme Carvallo Monteiro | Marta Motilla de la Cámara |
| Luis Casamayor Escrivá | J. Teodosia Muñoz de Escalona Martínez |
| Manuel Cayón Blanco | Luisa Muñoz Salvador |
| María Jesús Chinchetu Ranedo | Cristina Navea Aguilera |
| Cristina Comi Díaz | José Carlos Padillo Cuenca |
| Maria Carolina Dassen | Samara Palma Milla |
| Estrella Diego | José Luis Pereira Cunill |
| Antonio Doblas Delgado | Eva Perelló Camacho |
| Maddalen Dublang Irazabal | Daniel Ramírez Yesa |
| Natalia Fernández Romero | Laura Redondo Robles |
| Katherine García Malpartida | Josefa Rengel Jiménez |
| María Araceli García Núñez | María Riestra Fernández |
| José María García Quintana | Carmen Ripa Ciaurri |
| Luis Gómez Morales | Orvelindo Rodríguez Hernández |
| Beatriz González Aguilera | Daniel Romero Esteban |
| Margarita González Boillos | José Manuel Ruiz Palomar |
| Mikel González Fernández | Miguel Sampedro Núñez |
| Valeria González Sacoto | Emilio Sánchez Navarro |
| Montserrat Gonzalo Marín | Myriam Sánchez Pacheco Tardón |
| Juan Manuel Guardia Baena | Francisco José Sánchez Torralvo |
| Ana Hernández Moreno | María del Espino Sánchez Veneros |
| Natalia Covadonga Iglesias Hernández | Juan Luis Sánchez-Jara Sánchez |
| José Antonio Irles Rocamora | Ana Segarra Balao |
| Ana Jiménez Portilla | Clara Serrano Moreno |
| Rebeca Jiménez Sahagún | María Ángeles Valero Zanuy |
| Alicia Justel Enríquez | María Mercedes Vázquez Gutiérrez |
| María Laínez López | Silvia Veses Martín |
| Soraya Lanes Iglesias | Francisco Villazón González |
| Beatriz Lardiés Sánchez | Ning Yun Wu Xiong |
| Paloma Lázaro | |

REFERENCES

1. National Alliance for Infusion Therapy, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Public Policy Committee, Board of Directors. Disease-related malnutrition and enteral nutrition therapy: a significant problem with a cost-effective solution. *Nutr Clin Pract* 2010;25(5):548-54. DOI: 10.1177/0884533610378524
2. Gramlich L, Hurt RT, Jin J, Mundi MS. Home enteral nutrition: towards a standard of care. *Nutrients* 2018;10(8). DOI: 10.3390/nu10081020
3. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN practical guideline: home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2022;41(2):468-88. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.018
4. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2020;39(1):5-22. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.022
5. 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

6. Majka AJ, Wang Z, Schmitz KR, Niesen CR, Larsen RA, Kinsey GC, et al. Care coordination to enhance management of long-term enteral tube feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(1):40-52. DOI: 10.1177/0148607113482000
7. Elia M, Stratton RJ. A cost-utility analysis in patients receiving enteral tube feeding at home and in nursing homes. *Clin Nutr* 2008;27(3):416-23. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.004
8. 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
9. Apezetxea A, Cuerda C, Virgili N, Irles 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
10. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(2):122-67. DOI: 10.1177/0148607108330314
11. Mundi MS, Pattinson A, McMahon MT, Davidson J, Hurt RT. Prevalence of home parenteral and enteral nutrition in the United States. *Nutr Clin Pract* 2017;32(6):799-805. DOI: 10.1177/0884533617718472
12. Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, Pertkiewicz M, Shaffer J, Staun M, et al. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. *Clin Nutr* 2003;22(3):261-6. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00005-0
13. Wanden-Berghe C, Campos Martín C, Álvarez Hernández J, Burgos Peález R, Matía Martín P, De la Cuerda Compes C, et al. The NADYA-SENPNE Home Enteral Nutrition Registry in Spain: years 2018 and 2019. *Nutr Hosp* 2022;39(1):223-9.
14. Pérez Méndez LF, García-Mayor RV, Grupo de trabajo de la Sociedad Gallega de Nutrición y Dietética. Home enteral nutrition in Galicia. Multicentric study. *Nutr Hosp* 2001;16:257-61.
15. Olveira G, Tapia MJ, Colomo N, Muñoz A, Gonzalo M, C-Soriguer F. Usefulness of the daily defined dose method to estimate trends in the consumption, costs and prevalence of the use of home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2009;28(3):285-90. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.02.007
16. De Luis DA, Izaola O, Cuellar LA, Terroba MC, Cabezas G, De La Fuente B. Experience over 12 years with home enteral nutrition in a healthcare area of Spain. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(Suppl 1):39-44. DOI: 10.1111/jhn.12081
17. Luengo Pérez LM, Guerra Martínez S, Georgescu LM. Nutrición enteral domiciliaria prescrita en el Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz (España). Hospital a domicilio. 2017;1(1):35. DOI: 10.22585/hospdomic.v1i1.4
18. Ojo O, Keaveney E, Wang X-H, Feng P. The effect of enteral tube feeding on patients' health-related quality of life: a systematic review. *Nutrients* 2019;11(5):1046. DOI: 10.3390/nu11051046
19. Olveira G, Martínez-Olmos MA, De Bobadilla BF, Ferrer M, Virgili N, Vega B, et al. Patients' and professionals' preferences in terms of the attributes of home enteral nutrition products in Spain. A discrete choice experiment. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(2):272-80. DOI: 10.1038/s41430-017-0023-8
20. Olveira G, Martínez-Olmos MA, Fernández de Bobadilla B, Ferrer M, Virgili N, Vega B, et al. Preferences for the attributes of home enteral nutrition (HEN) in Spain. Do caregivers know their patients' preferences? *Nutr Hosp* 2017;34(5):1013-23.
21. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Madrid: Boletín Oficial del Estado; 2006. pp 32650-79.
22. Wang G, Chen H, Liu J, Ma Y, Jia H. A comparison of postoperative early enteral nutrition with delayed enteral nutrition in patients with esophageal cancer. *Nutrients* 2015;7(6):4308-17. DOI: 10.3390/nu7064308
23. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. *Nutr Hosp* 2018;35(3):1-14. DOI: 10.20960/nh.2027
24. De Luis DA, Izaola O, Castro A, Martín M, Torres B, López-Gómez JJ, et al. Study of tolerance and acceptability of a hyperproteic enteral formula enriched in fiber. *Nutr Hosp* 2015;31(1):326-33.
25. Ballesteros Pomar MD, Sorribes Carrera P, Rodríguez Pinera MA, Blanco Orenes AJ, Calles Romero L, Iglesias Hernández NC, et al. Real-life study of the effectiveness of a high calorie and high protein formula in the maintenance and improvement of nutritional state in patients with an indication of long-term enteral nutrition. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2021;68(1):11-6. DOI: 10.1016/j.endien.2020.03.009
26. Anker SD, John M, Pedersen PU, Raguso C, Ciccoira M, Dardai E, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Cardiology and Pulmonology. *Clin Nutr* 2006;25(2):311-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.017
27. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznaric Z, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2020;39(3):612-31. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004
28. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthélémy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898-913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
29. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35(3):557-77. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004
30. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Caseria MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the Intensive Care Unit. *Clin Nutr* 2019;38(1):48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
31. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013;32(4):497-502. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.012



Nutrición artificial

Trabajo Original

Quality of life and nutritional status of a group of post-operative head and neck cancer patients

Calidad de vida y estado nutricional en un grupo de pacientes tras cirugía de cabeza y cuello

Marta Tristan Asensi¹, Ilaria Giangrandi², Lorena Sartini³, Giuditta Pagliai¹, Monica Dinu¹, Sofia Lotti¹, Barbara Colombini¹, Francesco Sofi^{1,2}

¹Department of Experimental and Clinical Medicine. University of Florence. Florence, Italy. ²Unit of Clinical Nutrition. Careggi University Hospital. Florence, Italy. ³Department of Health Professions. Dietary Production Line and Nutrition. Careggi University Hospital. Florence, Italy

Abstract

Introduction: scientific evidence on the appropriate nutritional support in the treatment of post-operative head and neck cancer (HNC) patients is still limited.

Objectives: our aim was to evaluate nutritional status and quality of life in HNC patients in post-operative phase with different nutritional support.

Methods: fifty-four HNC patients (26 with enteral nutrition [EN] via percutaneous endoscopic gastrostomy [PEG] and 28 with oral nutrition [ON]) were included. Nutritional status was evaluated with biochemical parameters and quality of life through the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30).

Results: ON patients reported significantly ($p < 0.05$) lower levels of hemoglobin, lymphocytes, iron, folic acid, and vitamin D than EN patients, with greater percentage of ON patients found to be below the reference limits for hemoglobin (21.4 % vs 19.4 %), and significantly for serum iron (17.9 % vs 0 %) and vitamin D (78.6 % vs 30.8 %). Furthermore, EN patients had a better quality of life (63.8 ± 17.6) than ON (55.4 ± 20.3), although ON patients reported less symptoms related to dyspnea (-5.8 %), loss of appetite (-11.3 %) and vomiting (-23.1 %).

Conclusions: these results suggest that the use of EN in post-operative HNC patients could have a positive effect on the nutritional status and quality of life of these patients. However, further research is needed to optimize the nutritional support in these patients in order to avoid malnutrition and improve their well-being.

Keywords:

Malnutrition. Nutritional status. Cancer. Quality of life. Head and neck cancer.

Received: 10/02/2023 • Accepted: 23/03/2023

Author contributions: FS and IG designed the research. LS contributed to data collection. MTA performed the statistical analysis. MTA, GP, MD, IG and SL wrote the paper. BC and FS critically reviewed the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Ethics statement: all procedures involving human subjects were approved by the Ethics Committee of the University of Florence, Italy. Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Tristan Asensi M, Giangrandi I, Sartini L, Pagliai G, Dinu M, Lotti S, Colombini B, Sofi F. Quality of life and nutritional status of a group of post-operative head and neck cancer patients. Nutr Hosp 2023;40(5):919-923

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04638>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Marta Tristan Asensi. Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence. Largo Brambilla, 3. 50134 Florence, Italy
e-mail: marta.tristanasensi@unifi.it

Resumen

Introducción: la evidencia científica sobre el soporte nutricional más apropiado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CCC) en el periodo postoperatorio es aún limitada.

Objetivos: el objetivo de este estudio fue evaluar el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes con CCC en el periodo postoperatorio.

Métodos: se incluyeron 54 pacientes con CCC (26 con nutrición enteral [NE] mediante gastrostomía endoscópica percutánea [PEG] y 28 con nutrición oral [NO]). El estado nutricional se evaluó mediante parámetros bioquímicos y la calidad de la vida, con el cuestionario European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30).

Resultados: los pacientes con NO reportaron valores significativamente ($p < 0,05$) menores de hemoglobina, linfocitos, hierro sérico, ácido fólico y vitamina D respecto a los pacientes con NE, con un mayor porcentaje de pacientes con NO por debajo de los límites de referencia de hemoglobina (21,4 % vs. 19,4 %) y significativamente de hierro sérico (17,9 % vs. 0 %) y vitamina D (78,6 % vs. 30,8 %). Además, los pacientes con NE reportaron una mejor calidad de vida ($63,8 \pm 17,6$) respecto los pacientes con NO ($55,4 \pm 20,3$), aunque los pacientes con NO refirieron menos síntomas como disnea (-5,8 %), pérdida de apetito (-11,3 %) y vómitos (-23,1 %).

Palabras clave:

Malnutrición. Estado nutricional. Cáncer. Calidad de vida. Cáncer de cabeza y cuello.

Conclusión: estos resultados sugieren que el uso de NE en pacientes con HNC tras cirugía podría tener un efecto positivo sobre su estado nutricional y su calidad de vida. Sin embargo, es necesario seguir investigando para optimizar el soporte nutricional en estos pacientes a fin de evitar la desnutrición y mejorar su bienestar.

INTRODUCTION

Head and neck cancer (HNC) is a broad term that includes epithelial malignancies occurring in the lip, oral cavity, pharynx, larynx, and paranasal sinuses (1). The location of the tumor, along with other factors, including the inflammatory status or the application of anticancer measures (e.g., surgery, radiotherapy, or chemotherapy) exposes HNC patients to a high risk of malnutrition (2).

The available literature suggests that malnutrition is associated with worse quality of life (3-5), an essential part of cancer treatment to maximize the patient's sense of well-being. For this reason, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) designed the Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) as to obtain a validated tool to assess quality of life in cancer patients, taking into consideration physical, emotional, social and functional factors (6).

Despite the importance of nutritional status in HNC patients, nutritional support according to the medical treatment of the HNC is not always uniform or well-defined. The established guidelines for post-operative nutrition, including the recommendations for EN when patients are unable to achieve adequate oral intake, mainly address the early post-operative period rather than the months following surgical intervention. Information regarding the use of EN in the months following surgery, especially in HNC patients, is still limited (7).

To the best of our knowledge, no data relating the quality of life to the type of nutritional treatment of Italian HNC patients who underwent surgical intervention are available in the literature. Therefore, the aim of this cross-sectional study was to evaluate the nutritional status and the quality of life of HNC patients in the post-operative phase undergoing different nutritional support.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION AND NUTRITIONAL ASSESSMENT

Fifty-four patients with HNC who underwent surgical intervention and were referred to the Unit of Clinical Nutrition of the Careggi Uni-

versity Hospital, Florence, Italy were included in this cross-sectional study. Written informed consent was obtained from all patients and the local Ethics Committee approved study. All patients underwent clinical examination, in which weight was measured with a TANITA BC-410 scale and height using a stadiometer. The body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height (m²). Nutritional biochemical parameters were assessed through conventional laboratory methods. Each patient also received dietary counselling from dietitians; total energy and protein intake were calculated according to the 2021 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines on clinical nutrition in cancer, which recommends fulfilling energy requirements ranging between 25 and 30 kcal/kg/day and protein intake above 1 g/kg/day and, if possible, up to 1.5 g/kg/day. Lastly, patients answered the EORTC QLQ-C30 questionnaire evaluating their quality of life (8).

QUALITY OF LIFE ASSESSMENT

The EORTC QLQ-C30 is a validated questionnaire used in international clinical trials to assess the quality of life of cancer patients. The QLQ-C30 version 3.0 is currently the standard version of the QLQ-C30 and should be used in all new studies, unless investigators wish to maintain compatibility with an earlier version of the QLQ-C30 (9).

The validated questionnaire includes five functional scales, three symptom scales, a global health status/quality of life (QoL) scale and six single item measures. Every multi-item scale comprises a diverse set of items, with no repetition amongst scales. All scales and single-item measures have a score ranging from 0 to 100. A high score for a functional scale represents a healthier level of functioning, a high score for global health status/QoL represents better quality of life, whereas a high score for a scale/symptom item represents a higher presence of symptoms/problems.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using the SPSS 28.0 Macintosh program. The results are expressed for parametric data as

mean \pm standard deviation while for non-parametric data as median and range. The Mann-Whitney test for nonparametric data was used to compare individual groups while the Chi-squared test was used to compare percentages. The values $p < 0.05$ were considered as statistically significant.

RESULTS

The study population comprised fifty-four patients (32 males; 22 females) with a median age of 69 (range: 57-77 years) years. All participants were clinically evaluated for the nutritional status over a median period of two months (range: 1-4) after the surgical intervention. Mean body weight at the nutritional evaluation was 61.8 ± 9.7 kg with a mean BMI of 22.4 ± 3.2 kg/m^2 . Five patients (9.3 %) were classified as underweight and 14 (25.9 %) as overweight. In terms of nutritional support, 26 patients (48.1 %) were fed through total EN, while the remaining ($n = 28$) were admitted to the nutritional evaluation only with oral nutrition (ON). ON participants received oral nutritional sup-

plements (ONS) when dietary intake did not cover all nutritional needs. In addition, EN patients were on percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), due to the estimated mean time of use.

When dividing patients by type of nutritional support (ON vs EN) no significant differences were found for demographic and clinical nutrition parameters (Table I). As expected, all of the underweight patients were on EN.

NUTRITIONAL STATUS

Significant differences were found between ON and EN patients for several biochemical parameters of nutrition risk (Table II).

In fact, higher levels of hemoglobin, lymphocytes, iron, folic acid, and vitamin D levels were observed in EN patients with respect to those on. A higher percentage of patients on ON were found to be below the reference limits for hemoglobin and significantly for serum iron and vitamin D compared to patients on EN, indicating a better nutritional profile of patients who were undergoing an EN support (Fig. 1).

Table I. Demographic and clinical characteristics of patients according to the nutritional support

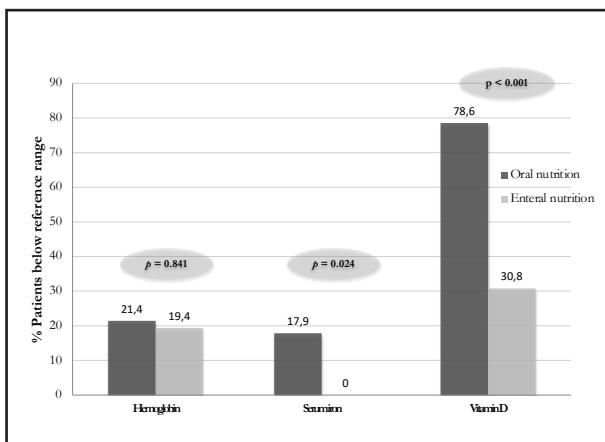
| | Oral nutrition ($n = 28$) | Enteral nutrition ($n = 26$) | <i>p</i> -value |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Age, yr | 67.4 (58-75) | 68.8 (57-77) | 0.349 |
| Females, <i>n</i> (%) | 12 (42.9) | 10 (38.5) | 0.743 |
| Body weight, kg | 63.6 ± 9.0 | 59.9 ± 10.3 | 0.225 |
| BMI, kg/m^2 | 22.8 ± 3.0 | 22.0 ± 3.5 | 0.822 |
| Underweight, <i>n</i> (%) | - | 5 (19.2) | - |
| Normal weight, <i>n</i> (%) | 20 (71.4) | 15 (57.7) | 0.290 |
| Overweight, <i>n</i> (%) | 8 (28.6) | 6 (23.1) | 0.645 |

*Data are reported as mean \pm standard deviation or number and percentage (%), as appropriate. BMI: body mass index.

Table II. Laboratory values according to the nutritional support

| | Oral nutrition ($n = 28$) | Enteral nutrition ($n = 26$) | <i>p</i> -value |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Hemoglobin, g/dl | 12.8 ± 1.2 | 15.4 ± 6.9 | 0.014 |
| Blood white cells, $10^3/mm$ | 6.0 ± 3.1 | 5.2 ± 1.3 | 0.533 |
| Lymphocytes, $10^3/mm$ | 5.8 ± 4.7 | 2.2 ± 1.0 | 0.039 |
| Serum iron, ug/dl | 71.3 ± 37.1 | 86.9 ± 34.6 | 0.047 |
| Serum ferritin, ng/ml | 99.2 ± 60.8 | 118.8 ± 88.5 | 0.640 |
| Serum transferrin, mg/dl | 236.1 ± 43.6 | 258.7 ± 58.0 | 0.141 |
| Total protein, g/dl | 6.6 ± 1.2 | 6.8 ± 0.6 | 0.602 |
| Albumin, g/dl | 5.4 ± 1.7 | 4.5 ± 1.3 | 0.089 |
| Folic acid, g/dl | 7.2 ± 3.1 | 13.7 ± 5.0 | < 0.001 |
| Vitamin B12, pmol/l | 391.4 ± 133.9 | 474.4 ± 198.3 | 0.171 |
| Vitamin D, ng/ml | 11.6 ± 8.1 | 27.6 ± 10.0 | < 0.001 |

Data are reported as mean \pm standard deviation.

**Figure 1.**

Percentage of patients not reaching reference values of biochemical parameters according to the nutritional support.

QUALITY OF LIFE ASSESSMENT

The EORTC QLQ-C30 questionnaire, developed to assess the quality of life in cancer patients, was submitted to all the patients at admission. Patients on EN had a higher mean score on Global Health Status/QoL (63.8 ± 17.6) than those on ON (55.4 ± 20.3), although the difference was not significant. Furthermore, when asked "How would you rate your general health status during the last week?", which was one of the questions used to assess global health status, significantly ($p < 0.001$) higher scores were found for EN patients (5.1 ± 1.3) compared to those on ON (4.1 ± 1.3). On the other hand, no significant differences were found according to the nutritional support in relation to symptom scale scores, including some highly nutrition-related symptoms such as nausea, vomiting, loss of appetite, constipation, or diarrhea. However, it is noteworthy that ON patients had lower scores, meaning less symptomatology, on the items of nausea and vomiting (4.2 ± 11.7 vs 9.0 ± 14.3), dyspnea (9.5 ± 17.8 vs 14.1 ± 23.4) and loss of appetite (15.5 ± 16.8 vs 23.1 ± 22.6) than EN patients. In fact, a higher percentage of ON patients reported having no symptoms related to dyspnea compared to EN patients (75 % vs 69.2 %) ($p = 0.636$), loss of appetite (53.6 % vs 42.3 %) ($p = 0.407$), and significantly for vomiting (100 % vs 76.9 %) ($p = 0.007$). Moreover, ON patients had a higher score for diarrhea (10.7 ± 25.7), in comparison with EN patients (7.7 ± 23.7) indicating that participants on EN had a lower presence of diarrhea symptoms compared to those on ON.

DISCUSSION

This is the first study conducted in HNC Italian post-operative patients aimed at evaluating nutritional status and quality of life in the post-operative phase with EN or ON support. EN patients reported higher levels of hemoglobin, lymphocytes, iron,

folic acid and vitamin D than those on ON, suggesting a better nutritional status. In addition, patients on EN seem to have a better quality of life, as they had higher mean QoL scores and reported significantly higher scores for the question pertaining to general health status as compared to the ON group. However, this difference should not be evaluated in isolation as patients with ON reported less symptoms of nausea or dyspnea compared to patients with EN, although the differences found were not statistically significant.

HNC patients are at high risk of malnutrition due to several factors that may hinder food intake, commonly leading to weight loss that may be accompanied by alterations in key biochemical parameters. Malnourished patients usually present with anemia, which can increase symptoms of fatigue, weakness, dizziness and even shortness of breath (10). In our study, ON patients reported lower hemoglobin, iron and folic acid, with around 20 % showing iron levels below the reference ranges, while all patients on EN had levels within the reference range. This finding is in line with the literature, in which enteral support in patients undergoing various medical therapies (11-13) was associated with improved nutritional status. Other studies of the same context, such as that of Löser et al., revealed higher hemoglobin levels in well-nourished people with respect to malnourished HNC patients (14). Similarly, Capuano et al. found a significant correlation between weight loss, low hemoglobin values and systemic inflammation in HNC patients (15).

Another usual biochemical alteration in malnourished patients is vitamin D deficiency. In the present study, we reported that more than half of the patients had low vitamin D levels, reaching almost 80 % of patients treated with ON compared to 30 % of patients treated with EN, in line with what Orell-Kotikangas et al. (16) reported in HNC patients. Low vitamin D levels have been reported to affect efficacy of medical therapies, being involved in the immune system and acting a key role for the maintenance of optimal health status, especially in cancer patients. Hence, it is extremely important to maintain normal circulating levels. Another biochemical parameter that is often taken into account to assess nutritional status in these patients is albumin, although its efficacy is much debated in the literature as it is a parameter sensitive to inflammatory status. Despite the growing interest in albumin in HNC patients undergoing surgery due to its possible association with post-surgical complications and survival (14,17), no significant differences were observed for albumin levels between patients on EN and ON in our sample, with no patients being below reference values.

As far as quality of life is concerned, HNC patients have an impaired quality of life due to complications related to surgical and medical treatments, and the deteriorated quality of life is one of the factors that most undermines medical treatment. It is widely recognized that the nutritional status of cancer patients can influence their quality of life, being malnourished patients those with a worse quality of life (3-5). However, the scientific evidence to determine which nutritional support is most appropriate depending on the patient's treatment (chemotherapy, radiotherapy or surgery) is still limited due to the heterogeneity of the samples of the available studies. In our study of post-operative HNC patients, EN patients

reported better quality of life, as measured by the total score of the EORTC QLQ-C30 questionnaire, than patients with ON, although the difference was not statistically significant. This finding is in line with other previous studies, such as that of Van Bokhorst-de Vanger Schuer et al., who reported that EN improved the quality of life of HNC patients despite they have included only severely malnourished patients who began EN support in the pre-operative period (18). But in contrast, Rogers et al. reported a worse quality of life associated with long-term use of EN in HNC survivors who had previously undergone surgery (19). With regard to the results of items relating symptoms, a lower percentage of ON patients experienced nausea and vomiting, dyspnea and loss of appetite as compared to EN patients. Such reduced reporting of symptoms can be explained, for nausea and vomiting, to a lack of tolerance to EN or continuous EN for several hours, these being the most common side effects of this type of nutritional support (20), and for dyspnea, by the possible association with another clinical condition such as dysphagia in patients with EN compared to those receiving ON, despite not all the available studies are in accordance with this hypothesis (14,21,22).

The study has several limitations that need to be taken into account. First, this is an observational study in which only one measurement of exposure and outcome was made, so it does not allow us to infer causality or rule out residual confounding factors, nor can we rule out the probability of chance findings. Second, our sample comprised a limited number of subjects and needs to be expanded. In addition, important factors that could influence the main results, such as body composition, type of treatment or other risk factors related to HNC were not considered. However, the present study has the strength of having included all HNC patients who underwent surgery after diagnosis of cancer and may provide new evidence on the most appropriate method of nutritional support in the post-operative period for these patients, although further research is needed to optimize nutritional support in these patients.

CONCLUSION

In conclusion, although the use of EN should be evaluated in each patient due to possible side effects or complications, especially in case of long-term use, our study suggests that in post-operative HNC patients the use of EN could have a positive effect on the nutritional status and quality of life of these patients. Considering malnutrition as an important factor for the well-being of these patients, more research is needed to better understand the optimal nutritional support for HNC patients in the post-operative phase.

REFERENCES

- Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(7):873-98. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0031
- Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(11):1853-60. DOI: 10.1016/j.joms.2013.04.028
- Mulasi U, Vock DM, Jager-Wittenaar H, Teigen L, Kuchnia AJ, Jha G, et al. Nutrition status and health-related quality of life among outpatients with advanced head and neck cancer. *Nutr Clin Pract* 2020;35(6):1129-37. DOI: 10.1002/ncp.10476
- Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Larsson S, Hammerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck* 2012;34(1):1-9. DOI: 10.1002/hed.21700
- Löser A, Avanesov M, Thieme A, Gargioni E, Baehr A, Hintelmann K, et al. Nutritional status impacts quality of life in head and neck cancer patients undergoing (chemo)radiotherapy: results from the prospective HEADNUT trial. *Nutr Cancer* 2022;74(8):2887-95. DOI: 10.1080/01635581.2022.2042571
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365
- Zhang Y, Tan S, Wu G. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2021;40(7):4745-61. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthélémy N, Bert H, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898-913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
- Bjordal K, De Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer* 2000;36(14):1796-807. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00186-6
- Eytan DF, Blackford AL, Eisele DW, Fakhry C. Prevalence of comorbidities among older head and neck cancer survivors in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160(1):85-92. DOI: 10.1177/0194599818796163
- Jeffery E, Sherriff J, Langdon C. A clinical audit of the nutritional status and need for nutrition support amongst head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Australas Med J* 2012;5(1):8-13. DOI: 10.4066/AMJ.2012.910
- Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(8):639-45. DOI: 10.1016/j.clon.2005.03.015
- Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, Zouhair A, Coti P, Monney M, et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer* 2002;10(6):502-4. DOI: 10.1007/s00520-002-0364-1
- Löser A, Abel J, Kutz LM, Krause L, Finger A, Greinert F, et al. Head and neck cancer patients under (chemo)-radiotherapy undergoing nutritional intervention: results from the prospective randomized HEADNUT-trial. *Radiat Oncol* 2021;159:82-90. DOI: 10.1016/j.radiat.2021.03.019
- Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer* 2010;18(4):433-7. DOI: 10.1007/s00520-009-0681-8
- Orell-Kotikangas H, Schwab U, Österlund P, Saarilahti K, Mäkitie O, Mäkitie AA. High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. *Head Neck* 2012;34(10):1450-5. DOI: 10.1002/hed.21954
- Danan D, Shonka DC Jr, Selman Y, Chow Z, Smolkin ME, Jameson MJ. Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2016;126(7):1567-71. DOI: 10.1002/lary.25877
- Van Bokhorst-de Vanger Schuer MA, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik DJ, Quak JJ, van Leeuwen PA. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2000;19(6):437-44. DOI: 10.1054/clnu.2000.0148
- Rogers SN, Thomson R, O'Toole P, Lowe D. Patients experience with long-term percutaneous endoscopic gastrostomy feeding following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2007;43(5):499-507. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.05.002
- Jordan S, Philpin S, Warring J, Cheung WY, Williams J. Percutaneous endoscopic gastrostomies: the burden of treatment from a patient perspective. *J Adv Nurs* 2006;56(3):270-81. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2006.04006.x
- Corry J, Poon W, McPhee N, Milner AD, Cruickshank D, Porceddu SV, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo) radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52(5):503-10. DOI: 10.1111/j.1440-1673.2008.02003.x
- Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Laverty P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer* 2001;91(9):1785-90. DOI: 10.1002/1097-0142(20010501)91:9<1785::AID-CNCR1197>3.0.CO;2-1



Trabajo Original

Nutrición artificial

NEmecum: herramienta digital de ayuda a la prescripción y dispensación de fórmulas de nutrición enteral y preparados infantiles

NEmecum: digital tool for assisting in the prescription and dispensing of enteral nutrition formulas and infant preparations

Iria Varela-Rey^{1,2,3}, Enrique José Bandín-Vilar^{1,2,3}, Ana Cantón-Blanco⁴, Nazareth Martinon-Torres⁵, Breogán Amoedo-Fariña⁶, Daniel Gayoso-González⁶, Iván Barrientos-Lema^{2,7}, José Joaquim de Moura Ramos⁷, Irene Zarra-Ferro^{1,2}, Miguel González-Barcia^{1,2}, Cristina Mondelo-García^{1,2}, Miguel Ángel Martínez-Olmos^{4,8,9}, Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, ⁴Endocrinología y ⁵Pediatria. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). Santiago de Compostela, A Coruña.

²Grupo de Farmacología Clínica y ⁸Grupo de Endocrinología Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IIS). Santiago de Compostela, A Coruña.

³Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela (USC). Santiago de Compostela, A Coruña. ⁶Lapisoft Projects. A Coruña. ⁷Grupo VARPA. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). Universidad de A Coruña. A Coruña. ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Resumen

Introducción: existe una amplia variedad de fórmulas o preparados de nutrición enteral y fórmulas o preparados infantiles. La consulta de información relacionada debe hacerse en las herramientas propias de cada laboratorio, lo que dificulta la visión crítica y la comparativa entre las mismas.

Objetivo: describir el desarrollo de NEmecum como la primera web que permite realizar una búsqueda dirigida e independiente de fórmulas de nutrición o preparados infantiles, analizar el abanico nutricional actual en España y evaluar los datos de uso de la herramienta.

Métodos: se desarrolló la estructura de una base de datos que unifica los parámetros de todas las fórmulas y se analizó el abanico nutricional español. Posteriormente, se seleccionaron los principales algoritmos de búsqueda dirigida y se codificó la herramienta digital. Se llevó a cabo una intensa difusión y se evaluó el impacto obtenido. Se analizaron el perfil de usuarios y centros registrados y los datos de uso de la herramienta y se evaluó su usabilidad mediante el cuestionario System Usability Scale (SUS).

Resultados: se obtuvo una *web responsive* de acceso gratuito (<http://nemecum.com>) que permite realizar búsquedas dirigidas en base a unos filtros de búsqueda preestablecidos. La herramienta permitió analizar detalladamente el abanico nutricional en España, observándose la gran variedad de fórmulas disponibles de similares características. La campaña de difusión consiguió incrementar su uso de forma exponencial y cuenta actualmente con 1.370 usuarios y 79 centros registrados. La usabilidad fue valorada como excelente.

Conclusión: el desarrollo de NEmecum supone una herramienta valiosa en la búsqueda y consulta de datos de fórmulas o preparados de nutrición enteral y fórmulas o preparados infantiles.

Palabras clave:

NEmecum. Salud digital. Web responsive. Nutrición enteral y oral. Lactancia artificial.

Recibido: 05/04/2023 • Aceptado: 16/06/2023

Iria Varela-Rey y Enrique José Bandín-Vilar contribuyeron de forma igualitaria.

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

Varela-Rey I, Bandín-Vilar EJ, Cantón-Blanco A, Martinon-Torres N, Amoedo-Fariña B, Gayoso-González D, Barrientos-Lema I, de Moura Ramos JJ, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Mondelo-García C, Martínez-Olmos MA, Fernández-Ferreiro A. NEmecum: herramienta digital de ayuda a la prescripción y dispensación de fórmulas de nutrición enteral y preparados infantiles. Nutr Hosp 2023;40(5):924-933

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04720>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Anxo Fernández-Ferreiro. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (SERGAS). Rúa da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela, A Coruña
e-mail: anxordes@gmail.com

Abstract

Introduction: there is a wide variety of enteral nutrition and infant formulas preparations. When there is a need to find information on a product, only the information from industry is available. Comparison among products becomes then arduous.

Objective: to describe the development of NEmecum as the first website that allows a directed and independent search for enteral nutrition products and infant formulas, currently available in Spain, and to evaluate the initial use of NEmecum.

Methods: the structure of a database that unifies the parameters of all formulas was developed, and the nutritional composition of all formulas was analyzed. Subsequently, the main search algorithms were selected and the digital tool was codified. Intensive dissemination was performed and the impact was evaluated. The profile of users and registered centers and the use of the tool were analyzed, and its usability was evaluated using the System Usability Scale (SUS) questionnaire.

Keywords:

NEmecum. Digital health. Responsive web. Enteral nutrition. Infant nutrition formulas.

Results: a free-access responsive website (<http://nemecum.com>) that allows searches based on pre-established search filters was obtained. This tool allows for a detailed analysis of available formulas in Spain by observing a wide variety of formulas with similar characteristics. The dissemination campaign managed to increase its use exponentially, currently reaching 1,370 users and 79 registered centers. Usability was rated as excellent.

Conclusion: the development of the NEmecum represents a valuable tool in the search and consultation of the characteristics of enteral nutrition formulas and infant preparations.

INTRODUCCIÓN

El término salud digital se define como el uso de las tecnologías digitales para mejorar la salud (1-3) y su implantación está promovida por varios organismos internacionales (4,5). La integración de la tecnología en la salud conlleva resultados positivos en la mejora de la salud y de los procesos (6).

El impacto de la salud digital también ha llegado al campo de la nutrición clínica. Existen numerosas herramientas digitales destinadas a optimizar la nutrición clínica. La mayoría se centran en aportar información sobre la ingesta, en interpretar y personalizar la dieta y en ofrecer técnicas de registro de datos nutricionales y herramientas de apoyo a la toma de decisiones en la administración de nutrición enteral y oral (7,8). Concretamente, la nutrición artificial se utiliza en pacientes con necesidades específicas con el fin de mejorar su estado nutricional, prepararlo nutricionalmente para algún procedimiento o suplementar carencias de su dieta habitual (9). Actualmente, la variedad de estas fórmulas en el mercado es muy amplia y, además, es un campo en pleno auge, con continuos avances que perfeccionan la composición de las fórmulas (10-14).

En España, la prestación de los productos de nutrición clínica es competencia del Sistema Nacional de Salud (SNS) (artículo 7 de la Ley 16/2003 [15]) y está regulada por el Real Decreto 1205/2010 (16), por el que se establecen los importes máximos de financiación para cada tipo de producto, así como los criterios para la inclusión en la Oferta del SNS.

A diferencia de los medicamentos, no existe ningún formato estándar para presentar la composición de cada fórmula ni ningún aplicativo que permita una búsqueda global e independiente de las mismas. Todos estos aspectos quedan relegados al laboratorio que las comercializa y resulta complicado, en muchos casos, consultar la información específica de las fórmulas y realizar comparaciones o intercambios adecuados (16), que implican la necesidad de un conocimiento específico de las fórmulas y de las alternativas con características similares disponibles (17,18). En este contexto, NEmecum tiene como fin facilitar la búsqueda global, comparativa e independiente de fórmulas de nutrición enteral y fórmulas infantiles. Se trata del primer buscador web que

permite realizar búsquedas dirigidas e individualizadas según las características específicas de la fórmula y las necesidades del paciente y comparar entre otras opciones disponibles en el mercado.

El objetivo de este trabajo es describir el desarrollo de NEmecum, analizar el abanico nutricional disponible actualmente en España y analizar los datos de uso de la herramienta.

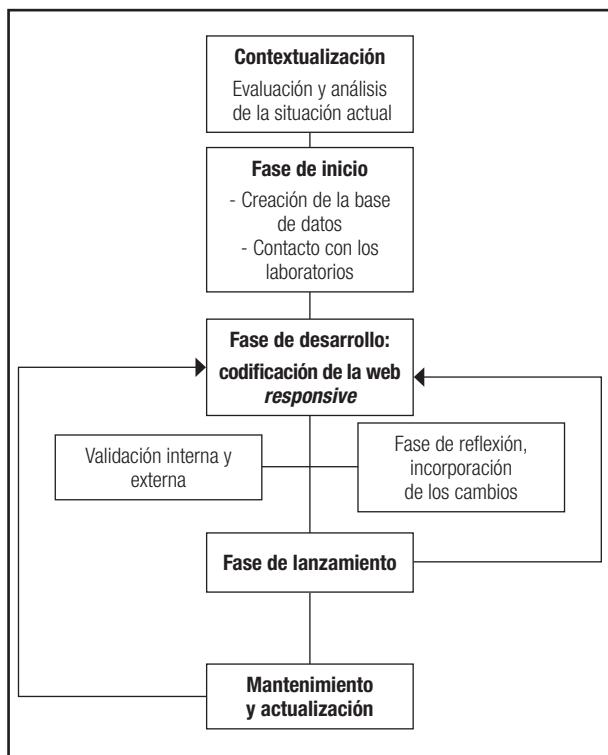
MATERIAL Y MÉTODOS

El desarrollo de NEmecum es un proyecto multidisciplinar coordinado por farmacéuticos hospitalarios del Hospital Clínico Universitario de Santiago. El grupo de trabajo estuvo formado por endocrinólogos y pediatras del mismo hospital e informáticos y diseñadores web. Una vez desarrollada la herramienta, se llevó a cabo un plan de difusión estatal de la herramienta a todos los profesionales sanitarios. Se recopilaron datos de uso de la aplicación durante un año y se analizaron para evaluar el grado de aceptación y el impacto obtenido.

DESARROLLO DE LA HERRAMIENTA

El desarrollo de la herramienta se llevó a cabo en cinco fases con base en las recomendaciones de desarrollo de *software* Agile (19).

En la primera fase se analizó la situación actual en cuanto a las principales herramientas utilizadas para búsqueda y prescripción de fórmulas de nutrición enteral y oral. En la segunda fase se creó la estructura de la base de datos, se perfilaron los filtros de búsqueda y se presentó el proyecto a los laboratorios. En la fase de desarrollo se llevaron a cabo la codificación de la web, el testeo y la validación. Posteriormente, se lanzó la aplicación. Por último, en la quinta fase se mantiene la aplicación en su correcto uso y se actualiza periódicamente. El desarrollo fue dinámico, de manera que, cuando se descubría un error, se volvía a la fase anterior, tal y como se muestra a través de las flechas punteadas en la figura 1.

**Figura 1.**

Esquema del proceso de desarrollo de la herramienta digital NEmecum.

Contextualización

Se llevó a cabo un análisis de las principales herramientas (análogicas y digitales) utilizadas en la práctica clínica diaria para la búsqueda y prescripción de las fórmulas o preparados de nutrición enteral artificial. Se analizó la forma de estructurar y presentar la información que utilizaba cada uno de los laboratorios con el objetivo de unificar los formatos para poder compararlos entre sí.

Se llevaron a cabo varias reuniones multidisciplinares con el objetivo de analizar la situación actual y consensuar el tipo de herramienta digital a desarrollar, el formato de acceso y registro, los datos que sería importante recopilar de cada una de las fórmulas y los principales filtros y algoritmos de búsqueda. Inicialmente, estas reuniones se llevaron a cabo con un formato abierto tipo "brainstorming" y, posteriormente, se fueron enfocando más a solventar los diferentes problemas concretos que fueron surgiendo.

Fase de inicio

Se creó la estructura de una base de datos, se presentó el proyecto a los laboratorios y se incorporaron los datos de todas las fórmulas incorporadas de manera uniforme.

- Creación de la base de datos: en consenso con los servicios de Endocrinología y Pediatría, se dividió la base de datos en

dos bloques: fórmulas o preparados de nutrición enteral y oral y fórmulas o preparados infantiles.

El bloque de *nutrición enteral y oral* se subdividió en cuatro grupos: adultos, pediatría, metabolopatías y/o situaciones especiales (donde se incluyeron fórmulas especialmente indicadas para determinadas situaciones clínicas como las alteraciones en la digestión, absorción y transporte de las grasas, alteraciones gastrointestinales y dieta cetogénica) y módulos. Se recopilaron parámetros generales de todas las fórmulas: datos identificativos (código, nombre, imagen, laboratorio), presentación (tipo, contenido y número de envases), vía de administración preferente (oral/enteral o ambas), estado de financiación por el SNS, cantidad específica de macronutrientes (por envase), osmolaridad, sabor, presencia de alérgenos y composición completa de ingredientes de la fórmula.

Además de estos parámetros, se incluyeron datos específicos para cada grupo. En los grupos de *adultos* y *pediatría* se clasificaron las fórmulas en función de la cantidad de calorías (hipercalóricas si > 1,10 kcal/ml; normocalóricas si 0,1-1,10 kcal/ml; hipocalórica si < 0,9 kcal/ml), proteínas (hiperproteicas si el componente proteico es > 18 % del valor calórico total [VCT], normoproteicas si está entre el 12-18 % del VCT o hipoproteicas si es < 12 % del VCT) y contenido de fibra (sí o no). Se registró también la indicación específica en función de las características diferenciales de la fórmula. En el grupo de *metabolopatías y/o situaciones especiales*, se registró el tipo de patología para la que estaban indicadas. En el grupo de *módulos*, se analizó el tipo de nutriente que aportaban.

La base de datos de fórmulas o preparados infantiles se subdividió en cuatro grupos: prematuros, inicio (desde los 0 meses), continuación (desde los seis meses) y crecimiento (desde los 12 meses). Las fórmulas se clasificaron en función de la indicación. Se recogió también información sobre su financiación por el SNS, la composición específica de cada fórmula y la presencia de alérgenos, incluyendo los mismos que para la nutrición enteral y oral.

- Presentación a los laboratorios: una vez organizada la estructura de los datos, se presentó el proyecto a los laboratorios y se les ofreció colaboración para incluir los datos de sus fórmulas en la base de datos común e integrarlas en la herramienta digital. Toda la información introducida fue contrastada por un farmacéutico hospitalario de manera independiente.

Fase de desarrollo

En la fase de desarrollo se seleccionó el algoritmo de los filtros de búsqueda, se perfiló el diseño gráfico de la web y se decidió cómo se querían mostrar los resultados de las búsquedas. Los informáticos desarrolladores trabajaron mano a mano con los diseñadores para combinar todos los requisitos especificados del producto y convertir el diseño en código. La empresa encargada del desarrollo del proyecto fue Lapisoft (20).

Se incluyó la posibilidad de crear perfiles de centros que pudiesen acotar las fórmulas incorporadas en la base de datos a las disponibles en el centro.

Testeo interno: validación interna

Se llevaron a cabo dos pruebas de validación interna en las que se testearon la navegación por la web, la compatibilidad con diversos navegadores, el rendimiento, la funcionalidad (algoritmo de filtros aplicados y resultados mostrados) y la accesibilidad. La primera se llevó a cabo entre los farmacéuticos coordinadores y la segunda, con los profesionales de las áreas de Endocrinología y Nutrición Pediátrica. En cada una de ellas se estableció un plazo de dos semanas para llevar a cabo un análisis de la herramienta de forma independiente.

Estudio piloto con inclusión de centros: validación externa

Una vez realizados los cambios derivados de la fase de testeo interno, se incluyeron nueve centros españoles como prueba piloto. A la persona responsable de cada centro se le instruyó sobre cómo personalizar el catálogo global a las fórmulas disponibles en su centro y se le ofreció una dirección de correo electrónico de contacto para valorar la web y aportar opciones de mejora.

Fase de reflexión: incorporación de los cambios

Los problemas y las sugerencias de mejora detectados durante las anteriores fases fueron recopilados y agrupados. Se establecieron propuestas de solución a los problemas detectados, que fueron discutidas con el equipo desarrollador, tras lo cual se concretaron las posibilidades disponibles y se establecieron las modificaciones definitivas.

Lanzamiento

Se llevaron a cabo pruebas por parte de los desarrolladores para asegurar que el *software* fuese completamente funcional y se abrió la web de forma libre para los usuarios. Paralelamente, se comenzó con la difusión de la herramienta.

Mantenimiento y actualización

Durante esta fase, el equipo desarrollador brinda soporte continuo para mantener el *software* en correcto funcionamiento y resolver cualquier error. Se incorporan continuamente nuevos centros y usuarios, a los que se les ofrece disponibilidad. La información de la web se actualiza periódicamente cada seis meses por el equipo farmacéutico coordinador.

DIFUSIÓN DE LA HERRAMIENTA DIGITAL A LOS POTENCIALES USUARIOS

Se realizó una campaña de difusión de NEmecum de cinco meses de duración. Inicialmente se llevaron a cabo sesiones informativas intrahospitalarias en el Servicio de Endocrinología y Pediatría y en la Comisión de Nutrición del hospital. Paralelamente, se presentó a los responsables de la industria y a las principales sociedades científicas relacionadas. Se presentó en varios congresos científicos y se divulgó a través de canales corporativos a todos los centros de España. Además, se llevó a cabo una intensa campaña de difusión a través de Twitter y YouTube. El impacto de estas acciones divulgativas se analizó midiendo el crecimiento en número de usuarios, centros registrados y búsquedas realizadas.

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS DE USO

Obtención de datos de uso de la herramienta

Los datos de uso de la herramienta se obtuvieron a partir de consultas a la base de datos utilizando *structured query language* (SQL). Se contabilizó el número de usuarios y centros registrados y el número de búsquedas acumuladas. Como medida de impacto de la herramienta se midió la tasa de retención de usuarios.

$$\text{Tasa de retención de usuarios} = \frac{\text{Usuarios que regresaron después de la primera visita}}{\text{Total de usuarios que visitaron el sitio web}} \times 100$$

Además, se analizó el perfil de usuarios de la herramienta, el número de centros que personalizaron la herramienta y el número de usuarios asociados a centros.

Cuestionario de usabilidad

Se solicitó a los usuarios de NEmecum la valoración de la herramienta a través del cuestionario System Usability Scale (SUS) versión española (21). Se trata de un cuestionario de diez ítems que mide la usabilidad percibida de un sistema. Los ítems se califican en una escala de cinco puntos que va desde "totalmente en desacuerdo" hasta "totalmente de acuerdo" (21,22).

RESULTADOS

DESARROLLO DE LA HERRAMIENTA

Contextualización

La búsqueda de fórmulas o preparados de nutrición enteral o preparados infantiles se lleva a cabo en el día a día de forma manual a través del catálogo, la página web o la aplicación propia de cada laboratorio. El formato en el que se presenta la información de las fórmulas varía en función del laboratorio. No se encontró ninguna herramienta digital que permitiese una selección global entre todas las fórmulas disponibles.

Por ello, se decidió sentar la base del desarrollo de NEmecum en hacer posible una búsqueda dirigida, individualizada e independiente al laboratorio. Se decidió que la herramienta estuviese dirigida a profesionales sanitarios. De forma multidisciplinar, se decidió desarrollar una *web responsive*, que se adapta para tener una buena visualización en distintos dispositivos, como móviles, tabletas u ordenadores. Además, se acordó que el acceso fuese gratuito y libre mediante un registro identificativo.

Inicio

Análisis de la base de datos

Se creó una base de datos que permitió unificar la forma de expresión de la información de todas las fórmulas.

Se revisaron e incorporaron 939 presentaciones diferentes de fórmulas o preparados de nutrición enteral (473 de adultos, 85 de pediatría, 203 de metabolopatías y/o situaciones especiales y 178 en módulos) y 121 de preparados infantiles (nueve de prematuros, 52 de inicio, 36 de continuación y 24 de crecimiento). En total, se introdujeron 31.770 parámetros diferentes.

En adultos y pediatría, se hicieron todas las combinaciones posibles de los principales parámetros de clasificación (proteí-

nas, calorías y fibra). El número de presentaciones registradas de cada combinación se encuentra en la tabla I. Por indicación, en el grupo de adultos se registraron 285 presentaciones estándar y 188 específicas, de las cuales el 31,7 % fue para diabetes, el 16,6 % para pacientes quirúrgicos, el 15,8 % para problemas de absorción, el 12 % para oncología, el 5,4 % para disfagia, el 5 % para pacientes frágiles, el 4,2 % para insuficiencia renal, el 3,5 % para pacientes críticos, el 3,1 % para enfermedad inflamatoria intestinal, el 1,5 % para obesidad y el 1,2 % para enfermedades pulmonares. En pediatría, se registraron 70 presentaciones estándar y 15 específicas, siendo, dentro de las específicas, el 66,7 % para problemas de absorción, el 26,7 % para diabetes y el 6,6 % restante para enfermedad inflamatoria intestinal.

En el grupo de metabolopatías y/o situaciones especiales, se registraron fórmulas para 15 patologías distintas. En el grupo de módulos, existen disponibles 12 tipos distintos según la funcionalidad o el tipo de nutriente aportado (Tabla II).

En el bloque de lactancia artificial se registraron 49 presentaciones estándar y 63 específicas. Dentro de estas, el 61,9 % fue para alergia a proteínas de leche de vaca, el 28,6 % para problemas menores (cólicos, estreñimiento o reflujo) y el 9,5 % para intolerancia a la lactosa.

Tabla I. Número de presentaciones registradas de cada tipo en los grupos de adultos y pediatría tras llevar a cabo todas las posibles combinaciones de los principales parámetros de clasificación (proteínas, calorías y fibra)

| | Proteínas | Calorías | Fibra | N.º registros |
|-----------|-----------|----------|-------|---------------|
| Adultos | Hipo | Hiper | No | 5 |
| | Hipo | | Sí | 11 |
| | Normo | Hipo | No | 1 |
| | | | Sí | 2 |
| | Normo | Normo | No | 22 |
| | | | Sí | 33 |
| | Normo | Hiper | No | 58 |
| | | | Sí | 34 |
| Pediatría | Hiper | Hipo | No | 0 |
| | Hiper | | Sí | 5 |
| | Hiper | Normo | No | 6 |
| | | | Sí | 30 |
| | Hiper | Hiper | No | 108 |
| | | | Sí | 158 |
| | Normo | Normo | No | 13 |
| | | | Sí | 10 |
| | Normo | Hiper | No | 18 |
| | | | Sí | 30 |
| | Hiper | Hiper | No | 5 |
| | | | Sí | 9 |

Las combinaciones para las que el resultado fue 0 no se incluyeron en la tabla.

Tabla II. Número de presentaciones según la clasificación de metabolopatías y/o situaciones especiales y módulos según la función o el tipo de nutriente aportado

| | | N.º registros | |
|--------------------------------------|------------------------------------|--|----|
| Metabolopatía y/o situación especial | Metabolopatía | Fenilcetonuria | 68 |
| | | Hiperfenilalaninemia | 42 |
| | | Jarabe de arce | 17 |
| | | Tirosinemia | 11 |
| | | Homocistinuria | 12 |
| | | Acidemia metilmalónica o propiónica | 8 |
| | | Defectos congénitos en el ciclo de la urea | 7 |
| | | Aciduria isovalérica y alteraciones del metabolismo de la leucina | 6 |
| | | Aciduria glutárica tipo I | 5 |
| | | Defectos en la beta-oxidación de ácidos grasos | 3 |
| | | Hiperglicemia no cetósica | 2 |
| | | Glucogenosis | 1 |
| | Situación especial | Alteraciones en la digestión, absorción y transporte de las grasas | 7 |
| | Alteraciones gastrointestinales | 5 | |
| | Dieta cetogénica | 9 | |
| Módulos | Disfagia | 36 | |
| | Aminoácidos | 34 | |
| | Proteíco | 21 | |
| | Lipídico | 10 | |
| | Carbohidratos | 9 | |
| | Restricción proteica | 4 | |
| | Metabolopatías | 7 | |
| | Hiperclorórico | 4 | |
| | Fibra | 4 | |
| | Restricción de calcio y vitamina D | 1 | |
| | Alimentación básica adaptada* | 38 | |
| | Complemento alimenticio* | 10 | |

*Se incorporan en este apartado para ofrecer una mejor funcionalidad de la web a pesar de no estar considerados estrictamente como módulos.

Desarrollo

Se desarrolló una *web responsive* de acceso libre y gratuito mediante registro (<http://nemecum.com>). Se estableció una hoja de registro sencilla con los siguientes datos: nombre, apellidos, documento nacional de identidad (DNI), correo electrónico, cargo y centro de trabajo, siendo este último campo no obligatorio si no se busca la opción de acotar los resultados a las fórmulas disponibles en el centro.

La web está dividida desde el inicio en los dos grandes bloques, *nutrición enteral y oral* y *lactancia artificial*, y estos se subdividen a su vez según la misma clasificación de la base de datos (Fig. 2).

En el bloque de *nutrición enteral y oral*, se puede realizar una búsqueda por filtros cualitativos o cuantitativos, mientras que en

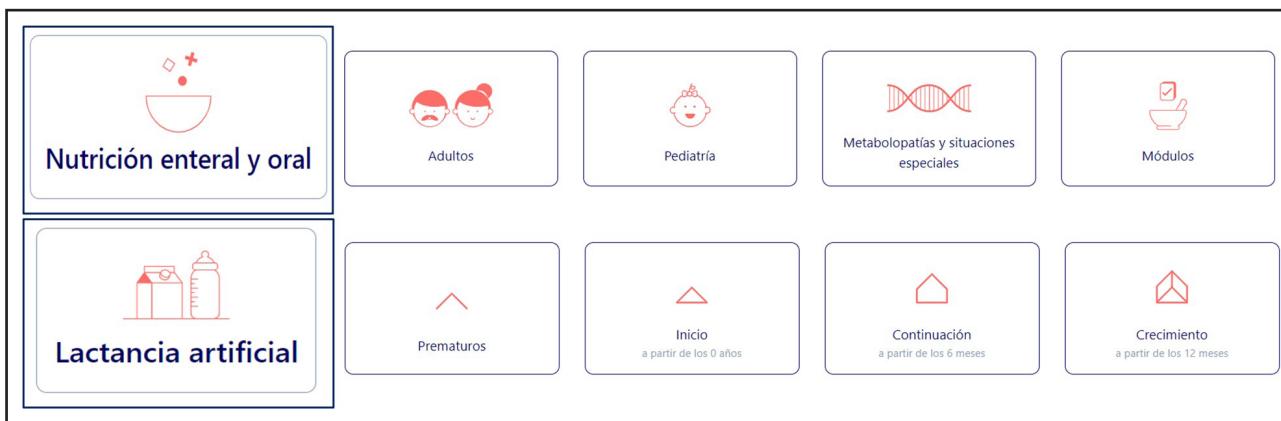
el bloque de lactancia artificial solo se pueden realizar búsquedas cualitativas.

La búsqueda cuantitativa permite filtrar por cantidades específicas (Fig. 3).

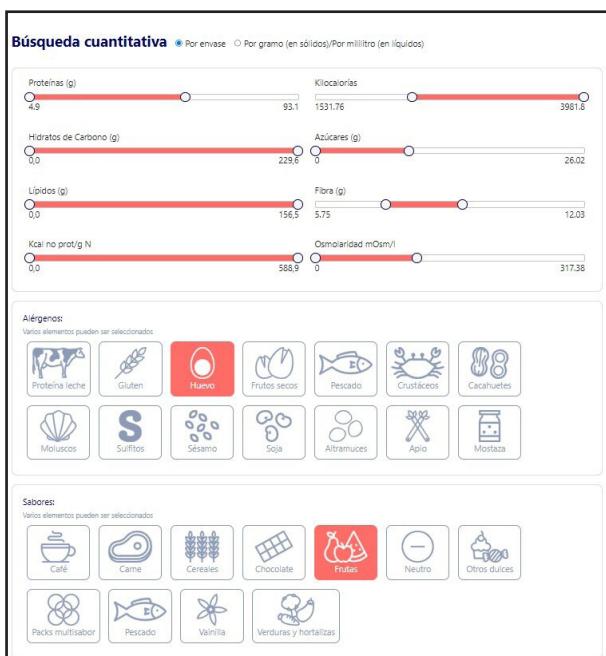
La *búsqueda cualitativa* permite realizar filtros en función de características distintivas de la fórmula. Se establecieron *filtros generales*, incluidos en todas las secciones, y *filtros específicos* en cada uno de los grupos.

Dentro de los *filtros generales*, se incluye la posibilidad de filtrar por alérgenos y por sabor (Fig. 3).

Como *filtros específicos*, en los subgrupos de *adultos y pediatría* se permite seleccionar las fórmulas en función de la cantidad de calorías (hipercalóricas, normocalóricas o hipocalóricas), proteínas (hiperproteicas, normoproteicas o hipoproteicas) y fibra (con o sin fibra). Permite también filtrar por la indicación especí-

**Figura 2.**

Clasificación general de NEmecum y algoritmo de filtros principales.

**Figura 3.**

Ejemplo de filtro para la búsqueda cuantitativa y filtros generales de alérgenos y sabores.

fica de la fórmula, incluyéndose las once indicaciones distintas registradas en la base de datos (Fig. 4). En el subgrupo de *metabolopatías*, se puede filtrar por indicación, incluyéndose las 15 registradas en la base de datos y en el grupo de *módulos* por el tipo de nutriente que aportan, incluyéndose los 12 registrados en la base de datos.

En el grupo de *lactancia artificial*, se puede filtrar por la edad (prematuros, leche de inicio, leche de continuación, leche de crecimiento) y la indicación (estándar, problemas menores, alergia a proteínas de leche de vaca, intolerancia a la lactosa), así como por las condiciones de financiación por el SNS.

En todos los casos, se pueden realizar búsquedas por el nombre de la fórmula y consultar sus características principales.

Los resultados de las búsquedas muestran todas las fórmulas que incluyen las características preseleccionadas y se pueden visualizar todas o agrupadas por laboratorio. Seleccionando la fórmula se puede consultar la información específica.

La herramienta permite la personalización por centros sanitarios, de manera que es posible crear centros independientes y acotar los resultados de las búsquedas a las disponibles en ese centro. El usuario administrador del centro puede modificar de forma instantánea el catálogo de productos disponibles. Esta funcionalidad permite usar NEmecum como una buena herramienta para la gestión de la farmacoterapia nutricional de los centros sanitarios.

Testeo interno: validación interna

Tras las pruebas llevadas a cabo por los farmacéuticos coordinadores, se propusieron cambios para homogeneizar los datos de las fórmulas (asociación de los múltiples sabores en grupos más generales y unificación del formato de imágenes) y la creación de nuevas subcategorías para clasificar fórmulas que no encajaban en las propuestas inicialmente, como son el subgrupo de “alimentación básica adaptada” o “complementos alimenticios”. Se propusieron algunas opciones de mejora del diseño y de la traslación a dispositivos móviles y para optimizar la información de las fórmulas una vez realizada las búsquedas a fin de que fuese más visual. Tras las pruebas llevadas a cabo por los colaboradores de Endocrinología y Pediatría, se propuso que se pudiesen agrupar los resultados de las búsquedas por el laboratorio que las comercializa y algunas opciones de mejora de diseño.

Estudio piloto con inclusión de centros: validación externa

Todos los centros incluidos en el estudio piloto seleccionaron correctamente los productos disponibles en su centro y los

usuarios asociados a esos centros pudieron acotar los resultados de sus búsquedas a las fórmulas de su centro. Se obtuvieron valoraciones muy positivas acerca de la herramienta digital. El único comentario negativo fue la ausencia de fórmulas de algunos laboratorios.

Reflexión y desarrollo final

Todas las propuestas de mejora derivadas de las pruebas de validación interna y externa fueron incluidas. Se propuso la colaboración a los laboratorios ausentes detectados en el estudio piloto y se obtuvo la inclusión de todos excepto uno.

Lanzamiento

Se habilita el acceso a la *web responsive* de forma abierta y pública. Se comunica su lanzamiento por vía corporativa a los potenciales usuarios, así como herramientas de formación para su uso y su difusión a otros profesionales. Se difunde su lanzamiento también a través de redes sociales (Twitter y YouTube) y noticias de prensa.

MANTENIMIENTO Y ACTUALIZACIONES

La herramienta se mantiene activa y en constante actualización. Se establece el correo electrónico como vehículo de contacto. La mayoría de los requerimientos de los usuarios fueron para crear nuevos centros e incluir nuevas fórmulas no encontradas. Se recibieron también numerosas solicitudes de acceso de usuarios no españoles.

La base de datos se actualiza de manera general, rigurosamente, cada seis meses. No obstante, el equipo administrador

del proyecto puede realizar modificaciones puntuales de manera instantánea si el cambio se considera relevante.

Difusión de la herramienta digital a los potenciales usuarios

La campaña de difusión de NEmecum supuso un crecimiento exponencial tanto en el número de usuarios y centros como en el acúmulo de búsquedas realizadas en la herramienta. El crecimiento fue constante para el número de usuarios y el acúmulo de búsquedas. El número de centros presenta un claro aumento a los 32 días, relacionado con la difusión por la Sociedad de Farmacia Hospitalaria a todos sus socios de la posibilidad de individualizar las fórmulas disponibles en cada centro (Fig. 4).

ANÁLISIS DE DATOS DE USO

Análisis de datos

NEmecum cuenta actualmente con 1.370 usuarios y 79 centros registrados. El número de búsquedas acumuladas es de 15.990. La tasa de retención de usuarios es del 52,38 %. El perfil de usuarios y la distribución geográfica de los centros se muestran en la figura 5. El 73 % (58/79) de los centros registrados tienen usuarios asociados y el 37 % de los usuarios está asociado a algún centro.

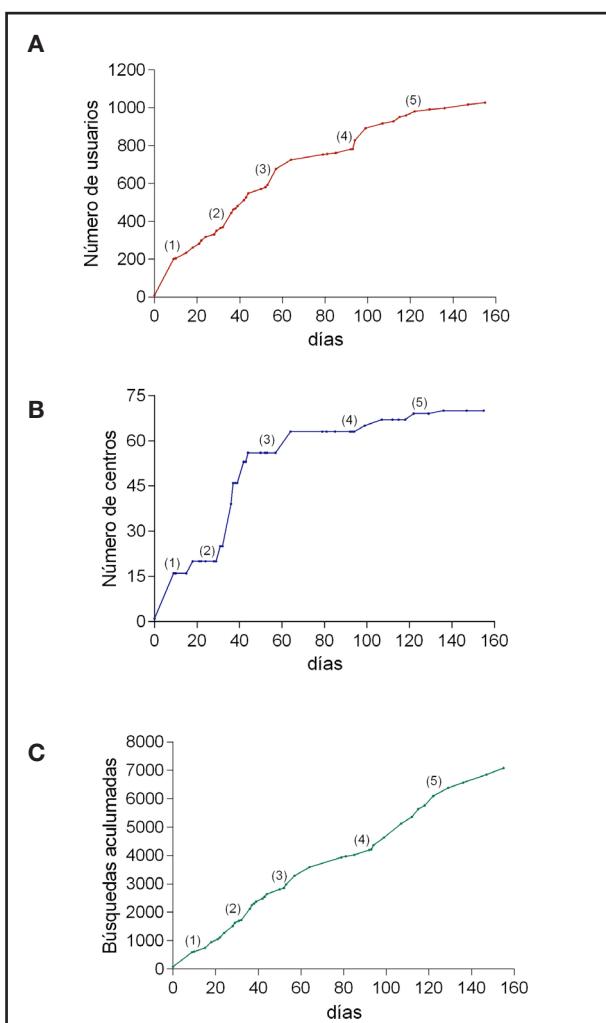
Valoración del cuestionario de usabilidad

El cuestionario de usabilidad fue respondido por 165 usuarios. La puntuación media del cuestionario fue de 83 puntos; dicha puntuación se considera excelente si es mayor de 80,3 (23) (Fig. 6).



Figura 4.

Filtros específicos de los subgrupos de adultos y pediatría. Se muestran también las once indicaciones registradas.

**Figura 5.**

Resultados de la campaña de difusión de NEmecum; marcadas con número las acciones que han tenido mayor repercusión. A. Número de usuarios registrados. B. Número de centros registrados. C. Búsquedas acumuladas registradas. (1) Inicio del proyecto piloto. (2) Difusión por canales corporativos de la posibilidad de creación de centros. (3) Nota de prensa. (4) Incorporación del bloque de lactancia artificial. (5) Sesión informativa de la herramienta a través de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

DISCUSIÓN

NEmecum es el primer buscador web de fórmulas o preparados de nutrición enteral y fórmulas o preparados infantiles que engloba la mayoría de los productos comercializados en España. Permite una consulta dirigida y personalizada en base a filtros de búsqueda diseñados específicamente para facilitar la búsqueda comparativa y la prescripción de estas fórmulas de manera crítica e independiente del laboratorio que las comercializa (24).

El análisis de la base de datos pone de manifiesto la amplia variedad de productos disponibles con características muy similares, haciendo visible la necesidad de herramientas que faciliten la selección y el intercambio de estas fórmulas de manera correcta y específica.

NEmecum facilita la aplicación de la nutrición clínica personalizada, como demuestra el exponencial crecimiento de usuarios relacionados con la prescripción y dispensación de estos productos (farmacéuticos hospitalarios, pediatras, personal de la industria farmacéutica y endocrinólogos). El hecho de que sea una *web responsive* facilita su uso en la práctica clínica habitual tanto en los ordenadores corporativos como en los dispositivos personales. En este sentido, la usabilidad de la web fue valorada por los usuarios como excelente. Además, su actualización continua permite mantener la base de datos activa.

Las principales limitaciones de esta herramienta son que existen algunos laboratorios cuyas fórmulas todavía no están incluidas, aunque está contemplada su incorporación próximamente. El uso de la web está limitado al mercado español, pero sienta las bases para desarrollos similares en otros países. Próximas versiones de la herramienta podrían incluir la incorporación de un módulo para la valoración nutricional y el cálculo de los requerimientos nutricionales, además de incluir información aún más detallada de las fórmulas, como la fuente de proteína o el tipo de fibra.

Actualmente, el uso de NEmecum está totalmente implementado en 79 centros sanitarios españoles, lo que supone que alrededor de un 10 % de los centros españoles tienen personalizada y digitalizada su guía de productos nutricionales gracias a esta herramienta.

**Figura 6.**

Análisis del perfil de usuarios y distribución geográfica de los centros asociados.

Además, la posibilidad de crear centros independientes incrementa todavía más su aplicabilidad y esto hace que dicha cifra continúe incrementándose.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración a los laboratorios que comercializan las fórmulas incluidas en la base de datos: Abbott, Adventia Pharma, Nutricia, Fresenius Kabi, Nutricon Médica, Lactalis Iberia, Nestlé, Recordati Rare Diseases, Grifols, Vegenat Healthcare, Mead and Johnson Nutrition y Ferrer.

Asimismo, deseamos agradecer el reconocimiento a las entidades científicas que avalan la herramienta: la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Asociación de Enfermeras de Nutrición y Dietética (AdenYD), la Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición (SGENM), la Sociedad Gallega de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SOGAMIUC), la Asociación de Médicos Gallegos (ASOMEGA) y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de A Coruña (COFC).

Por último, Iria Varela-Rey, Enrique José Bandín-Vilar, Cristina Mondelo-García y Anxo Fernández-Ferreiro agradecen al Instituto de Salud Carlos III la financiación de sus contratos CM22/00055, CM20/00135, JR20/00026 y JR18/00014.

BIBLIOGRAFÍA

1. eHealth and Ageing. Digital Single Market. Acceso: 6 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/12090/20170326104225/> <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/ehealth-and-ageing>
2. Jandoo T. WHO guidance for digital health: what it means for researchers. *Digit Health* 2020;6:2055207619898984. DOI: 10.1177/2055207619898984
3. World Health Organization (WHO). Recommendations on digital interventions for health system strengthening. Ginebra: WHO; 2019. Acceso: 15 de febrero de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550505>
4. eHealth Action Plan 2012-2020: innovative healthcare for the 21st century. Digital Single Market. Acceso: 6 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/12090/20170402221325/> <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/ehealth-action-plan-2012-2020-innovative-healthcare-21st-century>
5. Home. Gravitate Health. Acceso: 15 de febrero de 2023. Disponible en: <https://www.gravitatehealth.eu/>
6. Howarth A, Quesada J, Silva J, Judycki S, Mills PR. The impact of digital health interventions on health-related outcomes in the workplace: a systematic review. *Digit Health* 2018;4:2055207618770861. DOI: 10.1177/2055207618770861
7. Limketkai BN, Mauldin K, Manitius N, Jalilian L, Salonen BR. The age of artificial intelligence: use of digital technology in clinical nutrition. *Curr Surg Rep* 2021;9(7):20. DOI: 10.1007/s40137-021-00297-3
8. Sempionatto JR, Montiel VRV, Vargas E, Teymourian H, Wang J. Wearable and mobile sensors for personalized nutrition. *ACS Sensors* 2021;6(5):1745-60. DOI: 10.1021/acssensors.1c00553
9. Smith T, Elia M. Artificial nutrition support in hospital: indications and complications. *Clin Med (London, England)* 2006;6(5):457-60. DOI: 10.7861/climedicine.6-5-457
10. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. A.S.P.E.N. Enteral Nutrition Practice Recommendations. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(2):122-67. DOI: 10.1177/0148607108330314
11. Matusheski NV, Caffrey A, Christensen L, Mezgec S, Surendran S, Hjorth MF, et al. Diets, nutrients, genes and the microbiome: recent advances in personalised nutrition. *Br J Nutr* 2021;126(10):1489-97. DOI: 10.1017/S0007114521000374
12. Adams SH, Anthony JC, Carvajal R, Chae L, Khoo CSH, Latulippe ME, et al. Perspective: guiding principles for the implementation of personalized nutrition approaches that benefit health and function. *Adv Nutr (Bethesda, Md.)* 2020;11(1):25-34. DOI: 10.1093/advances/nmz086
13. Rozga M, Latulippe ME, Steiber A. Advancements in personalized nutrition technologies: guiding principles for registered dietitian nutritionists. *J Acad Nutr Diet* 2020;120(6):1074-85. DOI: 10.1016/j.jand.2020.01.020
14. Ordoval JM, Ferguson LR, Tay ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ* 2018;361:bmj.k2173. Acceso: 3 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.bmjjournals.org/content/361/bmj.k2173>
15. BOE-A-2003-10715. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. Acceso: 8 de mayo de 2023. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-10715>
16. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación. Núm. 233, Sec. I. pp. 81483-500. Acceso: 4 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2010/09/24/1205>
17. Therapeutic substitution and formulary systems. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1990;113(2):160-3. DOI: 10.7326/0003-4819-113-2-160
18. Segal R, Grines LL, Pathak DS. Opinions of pharmacy, medicine, and pharmaceutical industry leaders about hypothetical therapeutic-interchange legislation. *Am J Hosp Pharm* 1988;45(3):570-7. DOI: 10.1093/ajhp/45.3.570
19. The Agile Software Development Life Cycle. Wrike Agile Guide. Acceso: 17 de febrero de 2023. Disponible en: <https://www.wrike.com/agile-guide/agile-development-life-cycle/>
20. Desarrollo de Aplicaciones Informáticas. Lapisoft. Acceso: 27 de marzo de 2023. Disponible en: <https://lapisoft.pro/es/>
21. Sevilla-González MDR, Moreno Loaeza L, Lázaro-Carrera LS, Bourguet Ramírez B, Vázquez Rodríguez A, Peralta-Pedrero ML, et al. Spanish version of the system usability scale for the assessment of electronic tools: development and validation. *JMIR Hum Factors* 2020;7(4):e21161. DOI: 10.2196/21161
22. Department of Health and Human Services. System Usability Scale (SUS). Acceso: 2 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.usability.gov/how-to-and-tools/methods/system-usability-scale.html>
23. Klug B. An overview of the system usability scale in library website and system usability testing. *Weave* 2017;1(6). DOI: 10.3998/weave.12535642.0001.602.
24. Nemecum - Inicio. Acceso: 21 de marzo de 2023. Disponible en: <https://nemecum.com/>



Trabajo Original

Pediatría

Calidad de la alimentación en preescolares y escolares en Chile durante la pandemia de COVID-19

Food quality in pre-school and school children in Chile during the COVID-19 pandemic

Nelson Hun¹, Massiel Salazar¹, Sebastián Aliste², Camilo Aguilera², María Cardenas³

¹Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Chile. ²Escuela de Ciencias del Deporte y Actividad Física. Universidad Santo Tomás. Chile.

³Centro de Investigación, Familia, Trabajo y Ciudadanía. CIELO. Universidad Santo Tomás. Chile

Resumen

Introducción: la pandemia por COVID-19 puede afectar en la calidad de la alimentación y la nutrición de preescolares y escolares a través de un incremento de la inseguridad alimentaria de las familias, por medidas como el confinamiento y cierre de establecimientos educacionales, lo que afecta la estructura diaria, horarios de alimentación y calidad de la alimentación.

Objetivo: analizar la calidad global de la alimentación de preescolares y escolares en Chile durante la pandemia de COVID-19.

Métodos: en un muestreo por conveniencia participaron 551 escolares (22,5 % niños y 77,5 % niñas) de cinco ciudades de Chile distribuidas en macrozonas norte, centro y sur. Se aplicó el índice de calidad global de la alimentación. Los datos fueron analizados en el programa estadístico IBM SPSSV24. Se analizaron diferencias de proporciones a través de tablas cruzadas.

Palabras clave:

Calidad de la alimentación.
Pandemia. COVID-19.
Preescolares. Escolares.
Chile.

Resultados: escolares de zonas rurales presentaron menor calidad de la alimentación que pares de zonas urbanas ($p = .005$). Escolares que comen con toda la familia presentan mejores indicadores de calidad de la alimentación que aquellos que lo hacen solos ($p = .002$). En nueve de 12 componentes de la alimentación evaluados, las mujeres presentan mayor cumplimiento de recomendaciones alimentarias.

Conclusiones: se requieren más investigaciones sobre los cambios de ingesta dietética y calidad de la alimentación de los niños y niñas y sus familias durante la pandemia. Esto permitirá analizar el impacto de la pandemia en la conducta alimentaria y sus posibles consecuencias.

Abstract

Introduction: the COVID-19 pandemic can affect the quality of food and nutrition of preschoolers and schoolchildren through an increase in food insecurity of families, by measures such as confinement and closure of educational establishments, which affects the daily structure, feeding schedules, and quality of food.

Objectives: analyze the overall food quality of preschool and school children in Chile during the COVID-19 pandemic.

Methods: five hundred and fifty-one schoolchildren (22.5 % boys and 77.5 % girls) from five Chilean cities distributed in northern, central, and southern macro zones participated in a convenience sampling. The Global Food Quality Index was applied. The data were analyzed in the IBM SPSSV24 statistical program. Differences in proportions were analyzed employing crossed tables.

Results: schoolchildren from rural areas presented lower eating quality than their urban peers ($p = .005$). Schoolchildren who eat with the whole family had better indicators of eating quality than those who ate alone ($p = .002$). In nine out of 12 dietary components, evaluated females present higher compliance with dietary recommendations.

Conclusions: further research is needed on changes in dietary intake and dietary quality of children and their families during the pandemic. This will allow us to analyze the impact of the pandemic on eating behavior and its possible consequences.

Keywords:

Food quality. Pandemic.
COVID-19. Preschoolers.
Schoolchildren. Chile.

Recibido: 01/08/2022 • Aceptado: 01/11/2022

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

Hun N, Salazar M, Aliste S, Aguilera C, Cardenas M. Calidad de la alimentación en preescolares y escolares en Chile durante la pandemia de COVID-19. Nutr Hosp 2023;40(5):934-941

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04383>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Nelson Hun. Escuela de Nutrición y Dietética.
Universidad Santo Tomás. Av. Iquique, 3991.
Antofagasta, Chile
e-mail: nelsonhunga@santotomas.cl

INTRODUCCIÓN

Durante la pandemia de COVID-19, a nivel global se aplicaron medidas de control como el aislamiento a través de cuarentenas con la finalidad de reducir la interacción social y la propagación de la enfermedad (1,2). En Chile, el comienzo de las cuarentenas fue declarado por el Ministerio de Salud en marzo de 2020 (3). Una de las principales consecuencias posteriores a las cuarentenas fue el cierre masivo de los establecimientos educacionales, para luego virtualizar la totalidad de las actividades académicas de todos los niveles educativos con el objetivo de reducir el impacto educativo y financiero (4).

El efecto sobre la salud general vinculado a la pandemia y la inestabilidad económica afectaron fuertemente a familias de todo el mundo (5). Sin embargo, algunos grupos vulnerables experimentaron de manera aún más intensa el impacto de la pandemia, como es el caso de niños y niñas que dependen de los servicios escolares para cubrir sus necesidades nutricionales (6,7). Cabe mencionar que una alimentación suficiente, adecuada y de calidad es fundamental para asegurar el desarrollo de todas las potencialidades de niños y niñas durante el curso de la vida, sobre todo en las etapas preescolar y escolar que determinan su salud futura (7). En este contexto, la calidad de la alimentación, es entendida como el conjunto de atributos nutricionales consumidos regularmente que pueden condicionar positiva o negativamente la salud de los individuos. Para evaluarla es necesario ponderar la frecuencia de consumo tanto de alimentos saludables como no saludables, además de la regularidad de los tiempos de comida (8).

En este marco, es necesario mencionar que el último informe del Mapa Nutricional de 2020 (9) reportó un aumento de la prevalencia de obesidad, obesidad severa y obesidad total, además del aumento de la prevalencia de desnutrición y retraso de la talla. El sobrepeso y la obesidad alcanzaron el 54 % en todos los niveles, donde las cifras más alarmantes se encontraron en los niveles de quinto básico (64,0 %), primero básico (53,7 %), kínder (53,5 %) y prekínder (51,2 %). Por otra parte, respecto a la malnutrición por déficit, se destacó el aumento de estudiantes con desnutrición en todos los niveles, excepto quinto básico, donde en el año 2019 la prevalencia era de un 1,8 % y en 2020 alcanzó el 2,6 % (9).

Previamente al inicio de la pandemia, la última Encuesta Nacional de Consumo Alimentario (ENCA) 2016-2017 (10) reportó que solo el 5,3 % de la población chilena total alcanzó la categoría de alimentación saludable; la categoría intermedia, que requiere cambios, obtuvo la mayor proporción, con un 86,9 %; y la alimentación poco saludable, un 7,8 %. En el mismo contexto, la macrozona sur, áreas rurales y niveles socioeconómicos bajos y medios-bajos presentaron la mayor proporción de alimentación poco saludable.

Si bien la evidencia disponible sobre calidad de la alimentación en pandemia es escasa, existen algunos antecedentes. En abril de 2020, pocos meses después del inicio de la pandemia, se detectó que el 35 % de los hogares con niños y niñas menores de 18 años sufrían de inseguridad alimentaria, con una disminu-

ción en su calidad de la alimentación en comparación con el año 2018 (11). Por otra parte, se reportaron aumentos significativos en la calidad de los alimentos y en la cantidad de los mismos durante la pandemia, sobre todo en estudiantes de ingresos altos y familias pequeñas (12). En Chile, se experimentó un aumento de los patrones disfuncionales de la ingesta alimentaria cuando aumentaron los índices de sintomatología ansiosa y mayor presencia de alimentación emocional en mujeres (13).

Considerando que el impacto de la pandemia sobre la alimentación y salud de las personas se proyecta a largo plazo (14), la insuficiente evidencia disponible y la contrariedad de la existente, el objetivo de la presente investigación fue analizar la calidad global de la alimentación de preescolares y escolares en Chile durante la pandemia de COVID-19. En este contexto, la hipótesis sostuvo que la categoría intermedia de calidad de alimentación (necesita cambios) sería la predominante, con altos niveles de incumplimiento de recomendaciones según guías alimentarias a nivel específico por grupos de alimentos.

MÉTODO

PARTICIPANTES

La muestra total estuvo compuesta por 551 niños (22,5 %) y niñas (77,5 %) residentes en cinco ciudades del Chile distribuidas por zonas. De la zona norte participaron niños y niñas de las ciudades de Antofagasta y la Serena, en representación de la zona centro se consideraron las ciudades de Santiago y Viña del Mar y de la zona sur se consideró la ciudad de Valdivia. Cabe mencionar que los participantes residían tanto en zonas urbanas como rurales del país. Para el presente estudio se consideraron los niveles de transición menor y transición mayor, además de los niveles correspondientes a primer ciclo escolar (primero a cuarto básico). El detalle de los antecedentes sociodemográficos se muestra en la tabla I.

INSTRUMENTOS

Índice de calidad global de la alimentación

El instrumento está diseñado para categorizar cuán saludable es el patrón de alimentación (8). Está compuesto de 12 ítems distribuidos en tres dimensiones que integran las siguientes características: alimentos saludables (frutas, verduras, legumbres, lácteos), alimentos no saludables (pasteles, galletas y dulces) y tiempos de comidas (desayuno, almuerzo y cena); los resultados se clasifican en saludable, necesita cambios y alimentación poco saludable. Para el procesamiento de la encuesta se asignó un puntaje, siendo el máximo de 10 puntos el ideal según recomendaciones de guías alimentarias y 1 punto para cuantificar lo menos saludable. El puntaje máximo para las 12 variables es de 120 puntos. Los puntos de cortes que definieron las categorías fueron los siguientes: saludable: 90-120 puntos; necesita cambios: 60-89 puntos; y poco saludable: < 60 puntos.

Tabla I. Características sociodemográficas de la muestra

| | | Total n (%) | Hombres n (%) | Mujeres n (%) |
|---------------------------------------|--|----------------|------------------|------------------|
| Nivel* | Prekínder | 43 (7,8) | 9 (7,3) | 34 (8,0) |
| | Kínder | 123 (22,3) | 28 (22,6) | 95 (22,2) |
| | Primero | 114 (20,7) | 24 (19,4) | 90 (21,1) |
| | Segundo | 101 (18,3) | 16 (12,9) | 85 (19,9) |
| | Tercero | 99 (18,0) | 24 (19,4) | 75 (17,6) |
| | Cuarto | 71 (12,9) | 23 (18,5) | 48 (11,2) |
| Región | Antofagasta | 107 (19,4) | 21 (16,9) | 86 (20,1) |
| | La Serena | 129 (23,4) | 24 (19,4) | 105 (24,6) |
| | Santiago | 258 (46,8) | 64 (51,6) | 194 (45,4) |
| | Viña del Mar | 33 (6,0) | 5 (4,0) | 28 (6,6) |
| | Valdivia | 24 (4,4) | 10 (8,1) | 14 (3,3) |
| Zona de residencia | Urbana | 502 (91,1) | 107 (86,3) | 395 (92,5) |
| | Rural | 49 (8,9) | 17 (13,7) | 32 (7,5) |
| Ingreso familiar† | Menos de M\$320 | 165 (29,9) | 39 (31,5) | 126 (29,5) |
| | M\$320-500 | 264 (47,9) | 52 (41,9) | 212 (49,6) |
| | M\$500-1.000 | 78 (14,2) | 22 (17,7) | 56 (13,1) |
| | M\$1.000-1.500 | 21 (3,8) | 6 (4,8) | 15 (3,5) |
| | Más de M\$1.500 | 23 (4,2) | 5 (4,0) | 18 (4,2) |
| Composición familiar | Jefe/a hogar - cónyuge - hijo/a | 274 (49,7) | 54 (43,5) | 220 (51,5) |
| | Jefe/a hogar - cónyuge - hijo/a - familiares | 101 (18,3) | 32 (25,8) | 69 (16,2) |
| | Jefe/a hogar - hijo/a | 102 (18,5) | 21 (16,9) | 81 (19,0) |
| | Pareja mismo sexo - hijo/a | 6 (1,1) | 2 (1,6) | 4 (0,9) |
| | Padres separados | 43 (7,8) | 9 (7,3) | 34 (8,0) |
| | Otra | 25 (4,5) | 6 (4,8) | 19 (4,4) |
| Número de personas en el hogar | Menos de 3 | 38 (6,9) | 10 (8,1) | 28 (6,6) |
| | Entre 3 y 5 | 398 (72,2) | 86 (69,4) | 312 (73,1) |
| | Entre 5 y 10 | 109 (19,8) | 25 (20,2) | 84 (19,7) |
| | Más de 10 | 6 (1,1) | 3 (2,4) | 3 (0,7) |

*Prekínder y kínder son niveles previos a la Educación Primaria. Primero, segundo, tercero y cuarto básico corresponden a Educación Primaria. †M\$320 es equivalente a \$USD364.

PROCEDIMIENTO

Esta investigación fue revisada y aprobada por el Comité de Ética Científico de la Universidad Santo Tomás bajo la resolución n.º 3/2020. El reclutamiento de los participantes se realizó a través de un muestreo por conveniencia combinado con bola de nieve (15) en escuelas domiciliadas en las cinco ciudades incluidas en esta investigación. Cabe destacar que la recolección de los datos se realizó durante el periodo de confinamiento y, por ende, la batería de cuestionarios se diseñó digitalmente y fue distribuida a los apoderados por medio de los profesores. Antes

de completar los cuestionarios, los participantes debían aceptar su participación por medio del consentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos fueron analizados por medio del programa estadístico IBM SPSS V24. Se realizaron análisis descriptivos de la totalidad de las variables sociodemográficas y relativas a la calidad de la alimentación. Posteriormente, se realizaron pruebas de diferencias de proporciones para observar si existían diferencias

significativas entre grupos de contraste. Para ello se utilizó la prueba de Chi-cuadrado mediante tablas cruzadas para frecuencias absolutas mayores a 5; en caso de frecuencias absolutas menores de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

En primer lugar, en la tabla I se describen las características sociodemográficas de la muestra total y por sexo.

Respecto de la calidad global de la alimentación (CGA) en la muestra total, un 7,3 % de los participantes tuvo una alimentación poco saludable, un 65,7 % necesita cambios y un 27,0 % obtuvo la categoría saludable. De acuerdo con el análisis de diferencia de proporciones según la CGA contrastada con variables sociodemográficas (Tabla II), se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto de la zona de residencia, donde preescolares y escolares de zonas rurales presentaron una mayor proporción en la categoría de poco saludable y una menor proporción en la categoría saludable (Chi-cuadrado = 10,714, p = ,005). Respecto de la edad de la madre, también se reportaron diferencias significativas (prueba exacta de Fisher = 15,760, p = ,034), donde escolares y preescolares de madres de entre 20 y 25 años presentaron la mayor proporción de alimentación saludable. Por otra parte, no se observaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al sexo, nivel, regiones, in-

greso económico familiar, composición familiar, edad del padre y número de personas en el hogar.

Posteriormente, se contrastó la CGA con algunas variables específicas sobre hábitos alimentarios puntuales (Tabla III). Respecto al aumento, mantención o disminución del consumo de alimentos en pandemia, fue posible evidenciar diferencias significativas (prueba exacta de Fisher = 19,429, p = ,013). En la pregunta de si niños y niñas se saltan comidas, se observaron diferencias significativas, las cuales se acentuaron en las categorías de poco saludable y saludable (Chi-cuadrado = 28,340, p = ,000). Respecto al tipo de comida consumida regularmente, se observó una mayor proporción de consumo de comida casera con respecto a la comida rápida (prueba exacta de Fisher = 13,561, p = ,001). Finalmente, frente a la pregunta de con quién come regularmente su hijo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en favor de aquellos preescolares y escolares que comen junto a toda la familia (prueba exacta de Fisher = 29,614, p = ,002).

En la tabla IV se exponen los porcentajes de cumplimiento de las recomendaciones basadas en las guías alimentarias para población chilena. Cabe destacar que, de los 12 puntos evaluados, las mujeres presentan un mejor porcentaje de cumplimientos en nueve de ellos. Por su parte, los hombres solo tuvieron un mejor porcentaje de cumplimiento en lo que respecta a las recomendaciones de consumo de leche y derivados lácteos, legumbres y pescados.

Tabla II. Calidad global de la alimentación de acuerdo a características sociodemográficas

| | | Poco saludable n (%) | Necesita cambios n (%) | Saludable n (%) |
|---------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------------|--------------------|
| Sexo | Hombres | 12 (9,7) | 82 (66,1) | 30 (24,2) |
| | Mujeres | 28 (6,6) | 280 (65,6) | 119 (27,9) |
| Nivel | Prekínder | 3 (7,0) | 22 (51,2) | 18 (41,9) |
| | Kínder | 5 (4,1) | 84 (68,3) | 34 (27,6) |
| | Primero | 7 (6,1) | 72 (63,2) | 35 (30,7) |
| | Segundo | 8 (7,9) | 70 (69,3) | 23 (22,8) |
| | Tercero | 11 (11,1) | 66 (66,7) | 22 (22,2) |
| | Cuarto | 6 (8,5) | 48 (67,6) | 17 (23,9) |
| Región | Antofagasta | 10 (9,3) | 74 (69,2) | 23 (21,5) |
| | La Serena | 6 (4,7) | 86 (66,7) | 37 (28,7) |
| | Santiago | 20 (7,8) | 162 (62,8) | 76 (29,5) |
| | Viña del Mar | 2 (6,1) | 23 (69,7) | 8 (24,2) |
| | Valdivia | 2 (8,3) | 17 (70,8) | 5 (20,8) |
| Zona de residencia | Urbana | 32 (6,4) | 327 (65,1) | 143 (28,5) |
| | Rural | 8 (16,3) | 35 (71,4) | 6 (12,2) |
| Ingreso familiar | Menos de M\$320 | 14 (8,5) | 104 (63,0) | 47 (28,5) |
| | M\$320-500 | 19 (7,2) | 183 (69,3) | 62 (23,5) |
| | M\$500-1.000 | 5 (6,4) | 45 (57,7) | 28 (35,9) |
| | M\$1.000-1.500 | 0 (0,0) | 16 (76,2) | 5 (23,8) |
| | Más de M\$1.500 | 2 (8,7) | 14 (60,9) | 7 (30,4) |

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Calidad global de la alimentación de acuerdo a características sociodemográficas

| | | Poco saludable n (%) | Necesita cambios n (%) | Saludable n (%) |
|---------------------------------------|--|-------------------------|---------------------------|--------------------|
| Composición familiar | Jefe/a hogar - cónyuge - hijo/a | 19 (6,9) | 186 (67,9) | 69 (25,2) |
| | Jefe/a hogar - cónyuge - hijo/a - familiares | 4 (4,0) | 67 (66,3) | 30 (29,7) |
| | Jefe/a hogar - hijo/a | 13 (12,7) | 58 (56,9) | 31 (30,4) |
| | Pareja mismo sexo - hijo/a | 1 (16,7) | 4 (66,7) | 1 (16,7) |
| | Padres separados | 1 (2,3) | 28 (65,1) | 14 (32,6) |
| | Otra | 2 (8,0) | 19 (76,0) | 4 (16,0) |
| Edad de la madre | Menos de 15 | 0 (0,0) | 4 (100,0) | 0 (0,0) |
| | Entre 15 y 20 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| | Entre 20 y 25 | 4 (12,5) | 13 (40,6) | 15 (46,9) |
| | Entre 25 y 30 | 3 (2,8) | 76 (71,7) | 27 (25,5) |
| | Entre 30 y 35 | 15 (10,1) | 69 (64,4) | 38 (25,5) |
| | Más de 35 | 18 (6,9) | 173 (66,5) | 69 (26,5) |
| Edad del padre | Menos de 15 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (100,0) |
| | Entre 15 y 20 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (100,0) |
| | Entre 20 y 25 | 3 (13,0) | 15 (65,2) | 5 (21,7) |
| | Entre 25 y 30 | 1 (1,2) | 57 (70,4) | 23 (28,4) |
| | Entre 30 y 35 | 8 (6,6) | 80 (66,1) | 33 (27,3) |
| | Más de 35 | 28 (8,6) | 210 (64,8) | 86 (26,5) |
| Número de personas en el hogar | Menos de 3 | 2 (5,3) | 22 (57,9) | 14 (36,8) |
| | Entre 3 y 5 | 27 (6,8) | 261 (65,6) | 110 (27,6) |
| | Entre 5 y 10 | 9 (8,3) | 75 (68,8) | 25 (22,9) |
| | Más de 10 | 2 (33,3) | 4 (66,7) | 0 (0,0) |

Tabla III. Calidad global de la alimentación y hábitos alimentarios

| | Poco saludable n (%) | Necesita cambios n (%) | Saludable n (%) |
|--|-------------------------|---------------------------|--------------------|
| Durante la pandemia, ¿su hijo/a ha comido...? | | | |
| Mucho menos de lo habitual | 4 (17,4) | 15 (65,2) | 4 (17,4) |
| Menos de lo habitual | 7 (15,9) | 27 (61,4) | 10 (22,7) |
| Igual que siempre | 13 (4,7) | 176 (63,5) | 88 (31,8) |
| Más de lo habitual | 10 (5,9) | 119 (70,0) | 41 (24,1) |
| Mucho más de lo habitual | 5 (13,9) | 25 (69,4) | 6 (16,7) |
| ¿Su hijo/a se saltó comidas? | | | |
| Sí | 22 (14,4) | 109 (71,2) | 22 (14,4) |
| No | 18 (4,5) | 253 (63,6) | 127 (31,9) |
| ¿Qué tipo de comida consume su hijo/a regularmente? | | | |
| Casera | 33 (6,2) | 350 (66,2) | 146 (27,6) |
| Rápida | 7 (31,8) | 12 (54,5) | 3 (13,6) |
| ¿Con quién come su hijo/a regularmente? | | | |
| Toda la familia | 21 (6,3) | 207 (62,3) | 104 (31,3) |
| Algunos familiares | 14 (6,8) | 147 (71,7) | 44 (21,5) |
| Otros (vecinos o compañeros) | 1 (16,7) | 5 (83,3) | 0 (0,0) |
| Solo/a | 4 (50,0) | 3 (37,5) | 1 (12,5) |

Tabla IV. Porcentaje de cumplimiento de recomendaciones por grupos de alimentos y tiempos de comida entre niños y niñas

| Recomendación por grupo de alimentos y tiempos de comida* | Total | Hombres | Mujeres |
|---|------------|------------|------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Verduras | 63 (11,4) | 19 (15,3) | 66 (15,5) |
| Frutas | 137 (24,9) | 24 (19,4) | 113 (26,5) |
| Leche y derivados | 238 (43,2) | 54 (43,5) | 184 (43,1) |
| Legumbres | 180 (23,7) | 48 (38,7) | 132 (30,9) |
| Pescados | 73 (13,2) | 18 (14,5) | 55 (12,9) |
| Pasteles, galletas, dulces | 63 (11,4) | 10 (8,1) | 53 (12,4) |
| Bebidas azucaradas | 157 (28,5) | 24 (19,4) | 133 (31,4) |
| Azúcar | 147 (26,7) | 31 (25,0) | 116 (27,2) |
| Frituras | 165 (29,9) | 29 (23,4) | 136 (31,9) |
| Desayuno | 475 (86,2) | 102 (82,3) | 373 (87,4) |
| Almuerzo | 480 (87,1) | 103 (83,1) | 377 (88,3) |
| Once/cena | 458 (83,1) | 97 (72,2) | 361 (84,5) |

*Verduras y frutas: 2-3 porciones por día; leche y derivados: tres porciones al día; legumbres y pescados: dos veces por semana; pasteles, galletas, dulces, bebidas azucaradas, azúcar y frituras: ocasionalmente o nunca; desayuno, almuerzo y once o cena: diariamente.

DISCUSIÓN

Se analizó la calidad global de la alimentación de preescolares y escolares en Chile durante la pandemia de COVID-19. La hipótesis sostuvo que la categoría intermedia de calidad de alimentación (necesita cambios) sería la predominante, con altos niveles de incumplimiento de recomendaciones según las guías alimentarias a nivel específico por grupos de alimentos.

Respecto a la calidad de la alimentación, la categoría de necesita cambios fue la de mayor proporción tanto en hombres como en mujeres, lo que se corresponde con los resultados de la ENCA previos a la pandemia (10). Sin embargo, se presentaron diferencias en ambos extremos, donde hubo una mayor proporción en las categorías de alimentación saludable y poco saludable respecto de la ENCA. Esto podría estar dado por la agudización de una alimentación poco saludable e insuficiente en aquellos niños y niñas de sectores vulnerables que reciben diariamente alimentación en sus escuelas (11). Por su parte, el aumento de la categoría saludable podría responder, en parte, a las ayudas económicas desplegadas por el Gobierno para cubrir las necesidades básicas de las familias (16) y a la posibilidad de un mayor control sobre la alimentación de niños y niñas por parte de sus cuidadores al encontrarse en confinamiento (17). Cabe mencionar que un aumento del índice de alimentación saludable en pandemia ya ha sido reportado en niños y niñas (12).

Respecto al cruce entre la calidad de la alimentación y las variables sociodemográficas, solo se reportaron diferencias significativas entre las zonas de residencia urbana-rural. En contraste con la ENCA, la principal diferencia se da en zonas urbanas, donde se presentó una disminución en alimentación poco saludable y la proporción de alimentación saludable fue más del triple del valor reportado en la ENCA. Esto podría deberse, en

parte, a un mayor control respecto de la alimentación de niños y niñas, además de una mayor accesibilidad a diversos alimentos si se comparan con zonas rurales que poseen desventajas estructurales en cuanto al acceso de servicios sanitarios y alimentarios (18). Cabe mencionar que la evidencia previa destacó un aumento considerable de preparaciones caseras durante el confinamiento (12).

Por su parte, la edad materna, específicamente el rango de 20 a 25 años, tuvo promedio de alimentación saludable de casi 20 puntos superior al resto, lo que podría estar dado por la mayor adherencia de estas madres a los programas de intervención en estilos de vida saludable que se realizaron durante la pandemia en los establecimientos educacionales vía remota. Esto se sustenta en la evidencia que nos señala que la participación previa de los padres en una intervención de estilo de vida para niños protege contra el incremento de peso (19,20). También, en estudios en lactantes se ha encontrado que la edad de la madre tiene un impacto positivo en la nutrición de los niños (21). Además, otras variables de la madre como el menor índice de masa corporal (IMC), un mayor nivel educativo e ingresos mensuales del hogar durante la pandemia están asociados con una menor tendencia a obesidad en los niños y niñas (22). Es así como aquellos hogares resilientes en los que los padres tenían una vivienda y empleos seguros pudieron adaptarse mejor a los desafíos de la pandemia, con menor inseguridad alimentaria y mejores prácticas de alimentación (23).

A un nivel más específico, cuando se consultó a cuidadores sobre si niños y niñas comieron igual, más o menos en comparación con el periodo prepandemia, aquellos que reportaron tener una alimentación igual tuvieron una mayor proporción de alimentación saludable. En cambio, cuando la alimentación varió significativamente a cualquier extremo (mucho más o mucho

menos que antes), la calidad de la alimentación disminuyó. En este sentido, las variaciones en la ingesta de alimentos producto del entorno altamente estresante se tornaron un factor de riesgo para la ingesta de alimentos de baja calidad nutricional (24,25). Por otra parte, el hecho de que se pudiera mantener la alimentación de niños y niñas en forma similar que previo a la pandemia da cuenta de la intencionalidad de promover estilos de alimentación saludable por parte de los cuidadores, lo que se torna un factor protector para la salud de niños y niñas (26).

Del mismo modo, el hecho de comer en familia, con preparaciones caseras, y sin saltarse comidas se relacionó significativamente con una mayor proporción de alimentación saludable, lo que refuerza la necesidad de estilos de alimentación directivos por parte de los cuidadores (27) desde edades tempranas (17).

Con respecto al cumplimiento del consumo de alimentos, existen variaciones por grupos en relación a la ENCA; para el caso de frutas y verduras, el cumplimiento reportado fue menor en comparación con la prepandemia. El cumplimiento de lácteos fue menor en comparación con preescolares, pero mayor que en escolares. En el caso de las legumbres, el consumo reportado fue levemente menor en comparación con la ENCA. En cuanto a los pescados, el consumo fue similar en escolares, pero menor en preescolares. Esto podría explicarse porque la muestra corresponde a niños y niñas pertenecientes a establecimientos municipales y particulares subvencionados, beneficiarios del programa de alimentación escolar, donde existe una estructura de minuta que garantiza una frecuencia semanal de estos alimentos por minuta establecida. Asimismo, a nivel internacional, durante la pandemia se observó que los padres ofrecieron menos del 50 % de la porción recomendada para verduras y proteínas. Cenar en familia, planificar la comida y preparar comida casera se asociaron con una mayor oferta de proteínas, verduras, lácteos, agua y cereales refinados (28).

Con respecto a las limitaciones, dadas las circunstancias en las cuales se encontraban preescolares y escolares durante la pandemia, se optó por un muestreo no probabilístico por conveniencia. Del mismo modo, al no poder recolectar los antecedentes de forma presencial, no fue posible obtener datos antropométricos como peso, talla y circunferencia de cintura, que hubiesen sido fundamentales para un análisis más robusto de la salud alimentaria y nutricional de niños y niñas. Del mismo modo, en algunas zonas rurales poseen problemas de conectividad que les impidió participar en el estudio.

Sin embargo, a pesar de las limitaciones, se considera que los resultados expuestos en la investigación son de suma utilidad para contar con puntos de referencia a fin de analizar el impacto de la pandemia sobre la alimentación y salud de niños y niñas. Asimismo, ofrece antecedentes que permiten elaborar recomendaciones alimentarias y nutricionales con el objetivo de mitigar el efecto a largo plazo sobre la salud preescolar y escolar.

Se requieren más investigaciones sobre los cambios de ingesta dietética y calidad de la alimentación de los niños y niñas y sus familias durante la pandemia. Esto permitirá analizar el impacto de la pandemia en la conducta alimentaria y sus posibles consecuencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Villena AR, De la Fuente-Figuerola V. COVID-19: cuarentena, aislamiento, distanciamiento social y confinamiento, ¿son lo mismo? *An Pediatr* 2020;93(1):73-4. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.05.001
2. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Primeras lecciones y desafíos de la pandemia de COVID-19 para los países del SICA. CEPAL; 2021. Consultado el 21 de abril de 2022. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/46802>
3. Ministerio de Salud (MINSAL). Gobierno anunció cuarentena total para siete comunas de la RM. MINSAL; 2020. Consultado el 21 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.minsal.cl/ministro-de-salud-anuncio-cuarentena-total-para-siete-comunas-de-larm/#:-:text=Estas%20son%20las%20comunas%20de,plazo%20renovable%20de%20siete%20d%C3%ADas>
4. Ministerio de Educación (MINEDUC), Centro de Estudios (CEM). Impacto del COVID-19 en los resultados de aprendizaje y escolaridad en Chile. MINEDUC, CEM; 2020. Consultado el 1 de abril de 2022. Disponible en: https://www.mineduc.cl/wp-content/uploads/sites/19/2020/08/EstudioMineduc_banco-mundial.pdf
5. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, León-Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp* 2020;221(1):55-61.
6. Ministerio de Educación (MINEDUC), Centro de Estudios (CEM). Efecto de la suspensión de clases presenciales en contexto de pandemia por COVID-19. MINEDUC, CEM; 2021. Consultado el 1 de abril de 2022. Disponible en: https://centroestudios.mineduc.cl/wp-content/uploads/sites/100/2021/05/EVIDENCIAS-52_2021.pdf
7. Prada G, Duran S, Moya L. Confinement and food insecurity during the COVID-19 pandemic in Chile. *Rev Chil Nutr* 2021;48(5):678-86. DOI: 10.4067/S0717-75182021000500678
8. Ratner R, Hernández P, Martel J, Atalah E. Propuesta de un nuevo índice de calidad global de la alimentación. *Rev Chil Nutr* 2017;44(1):33-8. DOI: 10.4067/S0717-75182017000100005
9. Ministerio de Educación (MINEDUC). Mapa Nutricional 2020. MINEDUC; 2020. Consultado el 1 de abril de 2022. Disponible en: https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2021/03/MapaNutricional2020_.pdf
10. Ministerio de Salud (MINSAL). Encuesta Nacional de Consumo Alimentario 2017. MINSAL; 2017. Consultado el 1 abril de 2022. Disponible en: <https://www.minsal.cl/sites/default/files/ENCA.pdf>
11. Masonbrink AR, Hurley E. Advocating for children during the COVID-19 school closures. *Pediatrics* 2020;146(3):e20201440. DOI: 10.1542/peds.2020-1440
12. Radwan A, Radwan E, Radwan W. Eating habits among primary and secondary school students in the Gaza Strip, Palestine: a cross-sectional study during the COVID-19 pandemic. *Appetite* 2021;163:105222. DOI: 10.1016/j.appet.2021.105222
13. Martínez-Rodríguez TY, Bernal-Gómez SJ, Mora A, Hun N, Reyes-Castillo Z, Valdés-Miramontes E, et al. Dysfunctional patterns of food intake by anxiety during isolation by COVID-19 in Chile, Colombia and Mexico. *Int J Psychol Res* 2021;14(1):48-54. DOI: 10.21500/20112084.4721
14. Organización Panamericana de la Salud (OPS). La prolongación de la crisis sanitaria y su impacto en la salud, la economía y el desarrollo social. OPS; 2021. Consultado el 1 abril de 2022. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/47301/1/S2100594_es.pdf
15. Johnson T. Snowball sampling. *Introduction. Wiley StatsRef Statistics Reference Online*; 2014. Consultado el 19 junio de 2020. DOI: 10.1002/9781118445112.stat05720
16. Molitor F, Doerr C. Very low food security among low-income households with children in California before and shortly after the economic downturn from COVID-19. *PCD* 2021;18:1-4. DOI: 10.5888/pcd18.200517
17. Kim-Herrera EY, Ramírez-Silva I, Rodríguez-Oliveros G, Ortiz-Panozo E, Sánchez-Estrada M, Rivera-Pesquel M, et al. Parental feeding styles and their association with complementary feeding practices and growth in Mexican children. *Front Pediatr* 2021;9:786397. DOI: 10.3389/fped.2021.786397
18. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Salud rural en Latinoamérica en tiempos de la COVID-19. FAO; 2020. Consultado el 1 de marzo de 2021. Disponible en: https://repositorio.ipe.org.pe/bitstream/handle/1181/Gozzer_SaludruralLatinoamericaCovid19.pdf;jsessionid=A17903D4747168919EE560D2357F2053?sequence=1
19. Lubrecht J, Arayess L, Reijnders D, Lotte-Hesselink M, Ten Velde G, Jansen A, et al. Weight gain in children during the COVID-19 pandemic, and the protective effect of lifestyle intervention in children with obesity. *Obes Facts* 2022;15(4):600-8. DOI: 10.1159/000525298

20. Mekonnen M, Kinati T, Bekele K, Tesfa B, Hailu D, Jemal K. Infant and young child feeding practice among mothers of children age 6 to 23 months in Debrelibanos district, North Showa zone, Oromia region, Ethiopia. *PLoS ONE* 2021;16(9):e0257758. DOI: 10.1371/journal.pone.0257758
21. Moiseeva K, Ivanov D, Alekseeva A, Kharbediya D, Berezhina N. Influence of mother's age on infant child's nutrition. *AVFT* 2020;39(2):215-20.
22. Hsu PC, Hwang FM, Chien MI, Mui WC, Lai JM. The impact of maternal influences on childhood obesity. *Sci Rep* 2022;12:6258. DOI: 10.1038/s41598-022-10216-w
23. Nowicka P, Ek A, Jurca-Simina IE, Bouzas C, Argelich E, Nordin K, et al. Explaining the complex impact of the Covid-19 pandemic on children with overweight and obesity: a comparative ecological analysis of parents' perceptions in three countries. *BMC Public Health* 2022;22:1000. DOI: 10.1186/s12889-022-13351-1
24. Carroll N, Sadowski A, Laila A, Hruska V, Nixon M, Ma DWL, et al. the impact of COVID-19 on health behavior, stress, financial and food security among middle to high income Canadian families with young children. *Nutrients* 2020;12(8):2352. DOI: 10.3390/nu12082352
25. Jansen E, Thapaliya G, Aghababian A, Sadler J, Smith K, Carnell S. Parental stress, food parenting practices and child snack intake during the COVID-19 pandemic. *Appetite* 2021;161:105119. DOI: 10.1016/j.appet.2021.105119
26. Mendoza-Herrera K, Monge-Rojas R, O'Neill J, Smith-Castro V, Mattei J. Association between parental feeding styles and excess weight, and its mediation by diet, in Costa Rican adolescents. *Nutrients* 2022;14(11):2314. DOI: 10.3390/nu14112314
27. Milano K, Chatoor I, Kerzner B. A functional approach to feeding difficulties in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21(10):51. DOI: 10.1007/s11894-019-0719-0
28. Barton JM. Food and beverage offerings by parents of preschoolers: A daily survey study of dinner offerings during COVID-19. *Appetite* 2022;174:106047. DOI: 10.1016/j.appet.2022.106047



Trabajo Original

Vitamin D deficiency in adolescents with obesity — Altered metabolism or environmental factors?

Deficiencia de vitamina D en adolescentes con obesidad: ¿alteración metabólica o factores ambientales?

Teodoro Durá-Travé^{1,2,3}, Fidel Gallinas-Victoriano^{2,3}

¹Department of Pediatrics. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. ²Department of Pediatrics. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

³Navarrabiomed (Biomedical Research Center). Pamplona, Spain

Abstract

Introduction: obesity childhood is related to vitamin D deficiency. The aim of this study was to compare vitamin D status between adolescents with obesity living in an urban area and in a rural area. We hypothesized that environmental factors would be decisive in reducing the body content of vitamin D in patients with obesity.

Methods: a cross-sectional clinical and analytical study (calcium, phosphorus, calcidiol and parathyroid hormone) was carried out in a group of 259 adolescents with obesity (BMI-SDS > 2.0), 249 adolescents with severe obesity (BMI-SDS > 3.0) and 251 healthy adolescents. The place of residence was categorized as urban or rural. Vitamin D status was defined according to the US Endocrine Society criteria.

Results: vitamin D deficiency was significantly higher ($p < 0.001$) in severe obesity (55 %) and obesity groups (37.1 %) than in the control group (14 %). Vitamin D deficiency was more frequent in severe obesity (67.2 %) and obesity groups (51.2 %) living in urban areas than in those living in rural areas (41.5 % and 23.9 %, respectively). The patients with obesity living in urban residence did not present significant seasonal variations in vitamin D deficiency in contrast to those patients with obesity living in rural residence.

Conclusions: the most probable mechanism for vitamin D deficiency in adolescents with obesity, rather than altered metabolic is the environmental factors (sedentary lifestyle and lack of adequate sunlight exposure).

Keywords:

Adolescents. Calcidiol.
Obesity. Parathyroid
hormone. Rural areas.
Urban areas. Vitamin D.

Received: 26/09/2022 • Accepted: 15/01/2023

Declaration of conflicting interests: the authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article (none declared).

Funding: the authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article (none declared).

Contributionship: TDT participated in study design and data analysis, and wrote the first draft of the manuscript. FGV participated in data collection and analysis. All authors participated in manuscript preparation and approved its final version.

Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Vitamin D deficiency in adolescents with obesity — Altered metabolism or environmental factors? Nutr Hosp 2023;40(5):942-948

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04460>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Teodoro Durá-Travé. Departamento de Pediatría.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Av.
Irúnlarrea, 1. 31008 Pamplona, Spain
e-mail: tdura@unav.es

Resumen

Introducción: la obesidad está relacionada con la deficiencia de vitamina D. El objetivo del presente estudio fue comparar el estado de vitamina D entre adolescentes con obesidad con residencia urbana y rural. Se hipotetiza que los factores ambientales serían determinantes en la reducción del contenido corporal de vitamina D en pacientes con obesidad.

Métodos: estudio transversal clínico y analítico (calcio, fósforo, calcidiol y PTH) en un grupo de 259 adolescentes con obesidad (IMC-SDS > 2,0), 249 adolescentes con obesidad severa (IMC-SDS > 3,0) y 251 adolescentes sanos. El estado de vitamina D se definió de acuerdo con los criterios de la Sociedad Americana de Endocrinología.

Resultados: la deficiencia de vitamina D fue superior ($p < 0,05$) en los grupos de obesidad severa (55 %) y obesidad (37,1 %) respecto al grupo de control (14 %). La prevalencia de deficiencia de vitamina D fue superior ($p < 0,05$) en los grupos de obesidad severa (67,2 %) y obesidad (51,2 %) con residencia urbana respecto a los que vivían en áreas rurales (41,5 % y 23,9 %, respectivamente). Los pacientes con obesidad y obesidad severa con residencia urbana no presentaban variaciones estacionales en la deficiencia de vitamina D en contraste con los pacientes con residencia rural.

Conclusiones: el mecanismo más probable para la deficiencia de vitamina D en adolescentes con obesidad, más que alteraciones metabólicas, serían los factores ambientales (sedentarismo y falta de exposición solar adecuada).

Palabras clave:

Adolescentes. Calcidiol. Obesidad. Hormona paratiroides. Área rural. Área urbana. Vitamina D.

INTRODUCTION

Vitamin D is currently attributed a pleiotropic profile (1-3). In point of fact, basically every human tissue and cell contains vitamin D receptors, and its biological effects are categorized as skeletal (bone metabolism and calcium homeostasis) and extra-skeletal (hypovitamnosis D appears to be involved in autoimmune diseases, infections, neuropsychiatric disorders, cardiovascular risk, prostate and breast cancer, etc.), a circumstance that justifies the interest in monitoring its body content.

Furthermore, the prevalence of childhood obesity has gradually increased in the course of the last decades, establishing itself as the most relevant nutritional disorder in our environment (4,5). Even though obesity is considerate as a multifactorial disorder, the celerity of its increase in prevalence is related essentially to environmental factors: scarce healthy nutrition habits as well as a sedentary lifestyle conditioned, to some extent, by new technologies (screen time, including television viewing, use of computers and video games) (6).

Several studies have demonstrated that obesity childhood is related to vitamin D deficiency (7-10). The main source of vitamin D is the exposure to natural sunlight (cutaneous synthesis through ultraviolet B radiation) and, therefore, the higher prevalence of vitamin D deficiency in adolescents with obesity could be related to a more sedentary lifestyle (less mobility and participation in outdoor activities) and, consequently, a lack of adequate sun exposure. However, many explanations have been proposed for this association, but interestingly, they hardly introduce theoretical mechanisms that imply limited sun exposure: storage or sequestration in adipose tissue, volumetric dilution, impaired hepatic 25-hydroxylation, etc. (3,11-14).

The main causes of vitamin D deficiency are generally related either to some physical agent that obstructs solar radiation (clothing, sunscreen, etc.) or to geographical characteristics, such as latitude and season of the year, cloudy weather, altitude, etc. (2,15). In fact, recent studies using an objective and accurate method for ultraviolet radiation monitoring in adolescents have revealed that rural residents received higher levels of ultraviolet radiation exposure than urban residents did (16,17).

This study aims to compare vitamin D status between adolescents with obesity living in an urban area and in a rural

area in Navarra, Spain (latitude between 43° 16' 42" and 41° 55' 22" North). We hypothesized that environmental factors (outdoor activities and sun exposure) would be decisive in reducing the body content of vitamin D in patients with obesity.

METHODS

PARTICIPANTS

We conducted a cross-sectional study (convenience sample) in a group of 259 patients, aged 9.6-15.7 years, previously diagnosed with obesity (obesity group, BMI-DS > 2.0, 97th percentile) and 249 patients, aged 9.8-15.3 years, diagnosed with severe obesity (severe obesity group, BMI-DS > 3.0, 99th percentile), who underwent clinical examination (sex, age, season of study visit, place of residence and BMI) and blood testing (calcium, phosphorus, calcidiol and PTH) in the Pediatric Endocrinology Unit during the period January 2014 to December 2021. The place of residence was categorized as urban or rural subgroups by means of population (more or less than 10,000 inhabitants, respectively).

In addition to that, these parameters (clinical examination and blood testing) were determined in a control group that consisted of 251 healthy adolescents, aged 9.9-15.4 years, with BMI-DS ranging from -1.0 (15th percentile) to +1.0 (85th percentile).

All participants included in the study showed any sign of pubertal development (Tanner stages II-V), and were additionally Caucasian individuals living in Navarra, Spain. Participants had neither any condition affecting bone health or chronic pathologies that might alter growth, body composition, food ingestion, or physical activity, nor had they received any medication (antiepileptic drugs or glucocorticoids), vitamin D, or calcium supplements.

Parents and/or legal guardians were informed and provided written consent for the participation in this study in all cases. This study was approved by the Ethics Committee for Human Investigation of Navarra Hospital (in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and later amendments).

CLINICAL EXAMINATION

The standardized protocol that was used for the anthropometric measurements had been previously published (18). Weight and height measurements were taken with subjects in under-clothing and barefoot. Weight was measured using an Año-Sayol scale (reading interval 0-120 kg and a precision of 100 g), and height was measured using a Holtain wall stadiometer (reading interval 60-210 cm, precision 0.1 cm).

The standard deviation (DS) values for the BMI were calculated applying the program Aplicación Nutricional, from the Spanish Society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, available at <http://www.gastroinf.es/nutritional/>). The graphics by Ferrández et al. (Centro Andrea Prader, Zaragoza 2002) were used as reference charts (19).

BLOOD TESTING

Blood testing for biochemical determinations (calcium, phosphorus, calcidiol and PTH) was collected under basal fasting conditions (between 8:00 h and 9:00 h after an overnight fast).

Calcium and phosphorous plasma levels were determined in a fasting sample of blood using colorimetric methods in a COBAS 8000 analyzer (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). The determination of calcidiol levels required a high-specific chemiluminescence-immunassay (LIAISON Assay, Diasorin, Dietzenbach, Germany), and the determination of PTH levels a highly specific solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme-labeled immunometric assay in an Immulite analyzer (DPC Biermann, Bad Nauheim, Germany).

The criteria of the United States Endocrine Society (20) were followed to distribute individuals according to vitamin D plasma levels. In this way, calcidiol plasma levels lower than 20 ng/ml (< 50 nmol/L) corresponded to vitamin D deficiency, calcidiol levels between 20 and 29 ng/ml (50-75 nmol/L) to vitamin D in-

sufficiency, and concentrations equal to or higher than 30 ng/ml (> 75 nmol/L) to vitamin D sufficiency.

STATISTICAL ANALYSIS

Results are displayed as percentages (%) and means (M) with corresponding standard deviations (SD). The statistical analysis (descriptive statistics, Student's t-test, analysis of variance, χ^2 test, and Pearson's correlation) was performed using the program Statistical Packages for the Social Sciences version 20.0 (Chicago, IL, USA). Statistical significance was assumed when the p-value was < 0.05.

RESULTS

Table I shows and compares the distribution of demographic features in the control, obesity and severe obesity groups. No significant differences were found in the distribution in relation to sex, season of blood sample collection and place of residence.

The mean values for calcidiol were significantly lower ($p < 0.001$) in the obesity (22.1 ± 8.3 mg/mL) and severe obesity (19.3 ± 7.9 mg/mL) groups than in the control group (27.4 ± 7.5 mg/mL), whereas the mean values for PTH levels were significantly higher ($p < 0.001$) in the obesity (49.6 ± 17.3 ng/mL) and severe obesity (51.2 ± 16.8 ng/mL) groups than in the control group (30.1 ± 13.8 ng/mL). There were no significant differences in the variables of age (control group: 12.8 ± 1.6 , obesity group: 13.1 ± 1.7 , and severe obesity group: 13.2 ± 1.7 years; $p = 0.512$) and calcium (control group: 9.9 ± 0.3 , obesity group: 9.8 ± 0.3 , and severe obesity group: 9.7 ± 0.3 mg/dL; $p = 0.441$) and phosphorus levels (control group: 4.4 ± 0.5 , obesity group: 4.4 ± 0.6 , and severe obesity group: 4.4 ± 0.5 mg/dL; $p = 0.740$) between the different groups. Obviously, the mean values for BMI-SD were significantly higher ($p < 0.001$) in the severe obesity (4.17 ± 1.11) and obesity groups (2.49 ± 0.27) with respect to the control group (0.14 ± 0.09).

Table I. Distribution of geographic/demographic features in severe obesity, obesity, and control groups

| Variables | Control (n = 251) | Obesity (n = 259) | Severe obesity (n = 249) | p-values* |
|------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------|
| <i>Sex</i> | | | | |
| Boys | 128 (51.0 %) | 114 (44.0 %) | 130 (52.2 %) | |
| Girls | 123 (47.0 %) | 145 (56.0 %) | 119 (47.8 %) | 0.135 |
| <i>Season of study visit</i> | | | | |
| Winter | 78 (31.1 %) | 56 (21.6 %) | 56 (22.5 %) | |
| Spring | 55 (21.9 %) | 57 (22.0 %) | 51 (20.5 %) | 0.116 |
| Summer | 47 (18.7 %) | 47 (18.1 %) | 49 (19.7 %) | |
| Autumn | 71 (28.3 %) | 99 (38.2 %) | 93 (37.3 %) | |
| <i>Residence</i> | | | | |
| Urban | 119 (47.4 %) | 125 (48.3 %) | 131 (52.6 %) | |
| Rural | 132 (52.6 %) | 134 (51.7 %) | 118 (47.4 %) | 0.459 |

* χ^2 .

The prevalence of vitamin D deficiency was significantly higher ($p < 0.001$) in the severe obesity (55.0 %) and obesity (37.1 %) groups than in the control group (14.0 %). Furthermore, only 9.2 % and 15.1 % of patients of the severe obesity and obesity groups showed levels of calcidiol higher than 30 ng/mL, respectively, in contrast to 40.4 % of the participants in the control group.

In each group, the highest prevalence of vitamin D deficiency ($p < 0.001$) corresponded to winter (severe obesity group: 71.4 %, obesity group: 41.1 %, and control group: 25.6 %), and they reached a minimum in the summer (severe obesity group: 32.7 %, obesity group: 25.5 %, and control group: 2.2 %). The prevalence of vitamin D deficiency in the different seasons of the year was significantly higher ($p < 0.001$) in the severe obesity and obesity groups with respect to the control group.

Table II shows and compares the mean values for biochemical determinations on the basis of vitamin D status between the different groups. No significant differences were detected in calcium and phosphorus levels between the different vitamin D status, and obviously calcidiol levels were significantly lower ($p < 0.001$) in vitamin D insufficiency and deficiency participants than sufficiency vitamin D in each groups. PTH levels were significantly higher ($p < 0.001$) in vitamin D insufficiency and deficiency participants than in vitamin D sufficiency within each group. In addition, there were no significant differences in calcium, phosphorus, and calcidiol levels in each vitamin D status between the different groups. However, PTH levels were significantly higher ($p < 0.001$) for each vitamin D status in the severe obesity and obesity groups with respect to the control group.

Figure 1 exposes and compares the prevalence of vitamin D deficiency in relation to the place of residence between control, obesity and severe obesity groups. In the control group, there were significant differences ($p < 0.01$) in vitamin D deficiency between urban (21.2 %) and rural (7.6 %) subgroups. In the obesity group, vitamin D deficiency was significantly more frequent ($p < 0.01$) in the urban (51.2 %) than in the rural subgroup

(23.9 %); additionally, in the severe obesity group, also vitamin D deficiency was significantly more frequent ($p < 0.01$) in the urban (67.2 %) than in the rural subgroup (41.5 %).

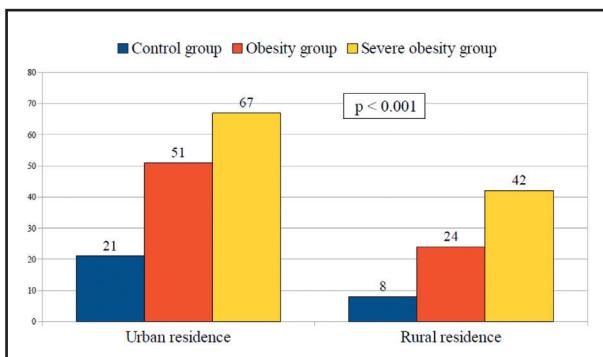
Figure 2 displays and compares the prevalence of vitamin D deficiency according to the seasons of the year between the participants in the control, obesity and severe obesity groups that lived in urban residence. In the control group, there were significant seasonal variations ($p < 0.01$) in vitamin D deficiency which showed the lowest prevalence of vitamin D deficiency during the summer (6.3 %) and the highest during the winter (40 %). In contrast, there were no significant seasonal variations in the prevalence of vitamin D deficiency throughout the year in both the severe obesity and obesity groups. In fact, in severe obesity group the prevalence of vitamin D deficiency during the summer was 66.7 % and during the winter 71.8 % ($p = 0.825$); within the obesity group, vitamin D deficiency was 52.9 % in the summer and 53.6 % in the winter ($p = 0.633$). The prevalence of vitamin D deficiency in the different seasons of the year was significantly higher ($p < 0.01$) in the severe obesity and obesity groups with respect to the control group.

Figure 3 show and compares the prevalence of vitamin D deficiency according to the seasons of the year between the participants in the control, obesity and severe obesity groups that lived in rural residence. All groups presented significant seasonal variations in vitamin D deficiency throughout the year. In each group, the lowest prevalence of vitamin D deficiency corresponded to summer, and they reached a maximum in the winter. In severe obesity group, the prevalence of vitamin D deficiency during the summer was 7.1 % and during the winter 70.6 % ($p < 0.01$). In obesity group, vitamin D deficiency was 10 % in the summer and 35.3 % in the winter ($p < 0.01$). And, finally, in the control group, vitamin D deficiency was 0.0 % during the summer and 16.7 % during the winter ($p < 0.01$). The prevalence of vitamin D deficiency in the different seasons of the year was significantly higher ($p < 0.01$) in the severe obesity and obesity groups with respect to the control group.

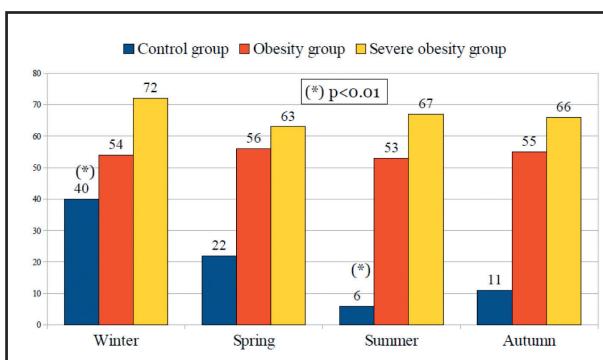
Table II. Biochemical determinations according to vitamin D status in the control, obesity, and severe obesity groups ($M \pm SD$)

| Groups | Deficiency | Insufficiency | Sufficiency | p-value* |
|------------------------|--------------|---------------|--------------|----------|
| <i>Control:</i> | | | | |
| Calcium (mg/dL) | 9.9 ± 0.4 | 9.9 ± 0.3 | 9.9 ± 0.3 | 0.873 |
| Phosphorus (mg/dL) | 4.6 ± 0.5 | 4.4 ± 0.5 | 4.4 ± 0.6 | 0.272 |
| PTH (pg/mL) | 32.5 ± 13.2† | 29.9 ± 12.8† | 27.1 ± 11.5† | 0.023 |
| Calcidiol (ng/mL) | 15.5 ± 2.8 | 24.6 ± 2.7 | 34.7 ± 4.3 | 0.001 |
| <i>Obesity:</i> | | | | |
| Calcium (mg/dL) | 9.7 ± 0.3 | 9.8 ± 0.2 | 9.9 ± 0.4 | 0.316 |
| Phosphorus (mg/dL) | 4.5 ± 0.5 | 4.4 ± 0.6 | 4.4 ± 0.5 | 0.328 |
| PTH (pg/mL) | 54.1 ± 17.4† | 49.8 ± 16.5† | 40.1 ± 16.2† | 0.001 |
| Calcidiol (ng/mL) | 13.8 ± 3.7 | 24.1 ± 2.8 | 36.3 ± 4.7 | 0.001 |
| <i>Severe obesity:</i> | | | | |
| Calcium (mg/dL) | 9.7 ± 0.3 | 9.8 ± 0.3 | 9.9 ± 0.3 | 0.316 |
| Phosphorus (mg/dL) | 4.4 ± 0.6 | 4.4 ± 0.5 | 4.3 ± 0.4 | 0.494 |
| PTH (pg/mL) | 54.1 ± 16.8† | 48.4 ± 16.1† | 42.6 ± 15.1† | 0.010 |
| Calcidiol (ng/mL) | 13.7 ± 3.9 | 23.8 ± 2.6 | 36.1 ± 5.4 | 0.001 |

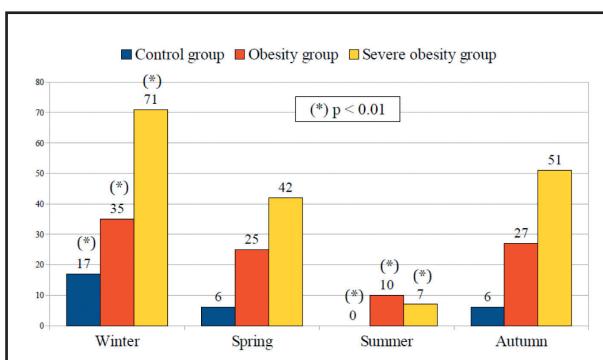
*ANOVA; †ANOVA between groups ($p < 0.001$).

**Figure 1.**

Prevalence (%) of vitamin D deficiency in relation to the place of residence in the control, obesity, and severe obesity groups.

**Figure 2.**

Prevalence (%) of vitamin D deficiency according to the seasons of the year among the participants in the control, obesity, and severe obesity groups who lived in an urban area.

**Figure 3.**

Prevalence of vitamin D deficiency according to the seasons of the year among the participants in the control, obesity, and severe obesity groups who lived in a rural area.

There was a negative correlation ($p < 0.01$) between calcidiol and PTH levels ($r = -0.383$). In addition, there was also a positive correlation ($p < 0.01$) between PTH and BMI-SD ($r = 0.377$) and a negative correlation ($p < 0.01$) between calcidiol and BMI-SD ($r = -0.388$).

DISCUSSION

This study verifies that vitamin D deficiency is a common in adolescents with obesity. Furthermore, our data suggest that this higher prevalence of vitamin D deficiency in these patients could be ascribed to inadequate sunlight exposure, since there was a weaker trend to vitamin D deficiency in those patients living in rural areas than in those living in urban areas.

The higher prevalence of vitamin D deficiency in patients with obesity has been sustained by several studies (7-10), even though the potential mechanisms for this association still remain questionable. Nevertheless, at present, the most qualified hypotheses about the inverse relationship between vitamin D deficiency and obesity refer either to storage or sequestration of vitamin D in adipose tissue or volumetric dilution of vitamin D. Clinical studies have shown that obesity does not affect the cutaneous synthesis of vitamin D, but as it is a fat-soluble vitamin, it is accumulated and retained in adipose tissue (storage site or sequestration hypothesis). And, therefore, the greater the storage capacity of this vitamin in adipose tissue (severe obesity and obesity groups), the lower the serum levels of calcidiol (21,22). In fact, we found that calcidiol levels in the participants included in this study (severe obesity, obesity and control groups) were inversely correlated with body mass index; this is an anthropometric measurement that has been frequently used in the diagnosis and follow-up of adolescents with obesity since it shows a good correlation with body fat content (23). A second probable mechanism of the inverse relationship between vitamin D deficiency and obesity could be a volumetric dilution; that is, vitamin D would be distributed in body compartments that increase with obesity (serum, fatty tissue, liver, etc.), thereby making serum levels lower (11,13). It has also been suggested that lower levels of calcidiol in patients with obesity could be due to impaired hepatic 25-hydroxylation related to non-alcoholic fatty liver disease, a condition that is common in adults with obesity but less frequent in childhood obesity (24). However, none of the previously mentioned hypotheses would explain by itself, for example, the stronger trend to vitamin D deficiency in patients with obesity (severe obesity and obesity groups) living in urban areas than in those living in rural areas, as we identified in this study.

Vitamin D receptors are present in a large variety of tissues and cells in the body (muscle, heart, blood vessels, neurons, immune cells, breast, colon, prostate, etc.), and this fact supports the biological importance of sufficient calcidiol serum levels (1,20). Moreover, adipose tissue also expresses vitamin D receptors, and 1α -hydroxylase enzyme locally converts calcidiol to calcitriol (biological active form of vitamin D), and that process is not regulated by parathyroid hormone, in contrast with renal 1α -hydroxylase (25). Additionally, some experimental data support that vitamin D could have an anti-obesity effect by inhibiting adipogenesis during early adipocyte differentiation and independently of PTH. That is, vitamin D might be implicated in the pathogenesis of obesity, rather than being a consequence (3,14). These findings suggest, on one side, that adipose tissue could play a role in vitamin D metabolism rather than being a

passive store of fat soluble nutrients, and, on the other side, that a bidirectional causal relationship between vitamin D deficiency and obesity cannot be excluded. However, several studies have shown no effect of vitamin D treatment on reducing body weight and/or body composition, suggesting that although vitamin D deficiency is associated with obesity, it is not bidirectional (26,27).

In accordance with most authors (7,8,10), we found a negative correlation between PTH and calcidiol levels, and this would be consistent with the physiological feedback mechanism of vitamin D on PTH secretion. But, interestingly, it is worth noting our finding that PTH levels were also significantly higher— independent of vitamin D status—in the patients with obesity (severe obesity and obesity groups) with respect to the control group. Many researchers have postulated that this elevation of PTH might increase calcium influx into adipocytes, which then leads to increased lipogenesis and potentially reduces catecholamine-induced lipolysis and, consequently, fosters fat storage (28). Additionally, several observational studies have shown that PTH levels in obesity are independent of vitamin D status and it does not represent, as is commonly assumed, secondary hyperparathyroidism from hypovitaminosis D (29). However, despite the above biological assumptions that obesity is related with vitamin D deficiency and elevated PTH levels, the reason given for this association remains unexplained. In fact, some authors are currently questioning whether vitamin D deficiency and elevation of PTH is a consequence or cause of obesity (14), or whether this association is causality or casualty (3).

Obviously, unhealthy eating habits are related to childhood obesity, and this entails a lower intake of vitamin D. However, the main source of vitamin D is exposure to natural sunlight, while approximately 10 % comes from natural dietary sources (1,2). Few foods naturally contain vitamin D (oily fish such as salmon, sardines, mackerel, and tuna, as well as shiitake mushrooms and eggs yolk) and, depending on the country, additional sources include fortified foods such as dairy products, orange juice, breakfast cereals, cookies and butter or margarine (2). Therefore, even though diet seems to be probably an irrelevant factor in the acquisition of optimal levels of vitamin D, it could not be completely excluded.

Because geographical conditions affect body vitamin D content, we cannot refer to a vitamin D status in a determined population without mentioning them. In our case, it should be noted that Navarre is a Spanish region located in the north of the Iberian peninsula with a population of 661,537 inhabitants (2021 census, National Institute of Statistics), 58.1 % of whom live in urban areas and 41.9 % in rural areas. Besides, it is characterized by a high frequency of precipitations and/or cloudiness and, especially, a high latitude (between 41° 55' 22" and 43° 16' 42" North). When the zenith angle of the sun is oblique, as occurs in the winter months in both hemispheres, type B ultraviolet radiation barely reaches the earth's surface above and below 40° N and 40° S latitude, causing a very low or absence of cutaneous synthesis of vitamin D, even with prolonged sun exposure (15,20). In compliance with several studies (7,30), this is a potential explanation for the seasonal variations in the preva-

lence of vitamin D deficiency (maximum prevalence in the winter months and minimum in the summer months) that we found in the control group.

Recent studies using personal electronic ultraviolet radiation dosimeters have displayed higher ultraviolet radiation exposure in children and adolescents living in rural areas compared to those living in urban areas due to differences in types of activity. Children and adolescents living in rural areas spend more time after school and during weekdays practicing outdoors chores during peak ultraviolet radiation hours (10 am-4 pm), compared to those living in urban areas who spend more time participating in indoor sports and/or leisure activities and, therefore, reducing exposure to sunlight (16,17). These data allowed us to hypothesize a much simpler explanation for the relationship between obesity and vitamin D deficiency: environmental factors (outdoor activities and sun exposure) would be determining in reduced body content of vitamin D in patients with obesity.

Indeed, we also found seasonal variations in the prevalence of vitamin D deficiency (maximum prevalence in the winter months and minimum in the summer months) in patients with obesity (obesity and severe obesity groups), although showing significantly lower values with respect to the control group. That is, on one hand, this would confirm that sunlight exposure has a large impact on vitamin D status also in patients with obesity and, on the other hand, we found a stronger trend to vitamin D deficiency in patients with obesity (obesity and severe obesity groups) living in urban areas than in those living in rural areas. Nevertheless, the most remarkable finding of this study was that patients with obesity (obesity and severe obesity groups) living in urban residence did not present significant seasonal variations in vitamin D deficiency throughout the year in contrast to those patients with obesity (obesity and severe obesity) living in rural areas of residence, who presented a maximum prevalence of vitamin D deficiency in the winter months and a minimum in the summer months. Therefore, these findings would support the hypothesis that the greater tendency to present vitamin D deficiency in adolescents with obesity would be related to a sedentary lifestyle and, consequently, to lack of adequate sun exposure.

At present, and despite the hypotheses recounted above, vitamin D photobiology suggest that the most probable mechanism for vitamin D deficiency in adolescents with obesity are environmental factors (reduced sunlight exposure) rather than metabolic alterations (sequestration in adipose tissue, volumetric dilution, impaired hepatic 25-hydroxylation, etc.), as our findings outline. However, other mechanisms cannot be completely excluded, as they may contribute concurrently.

REFERENCES

1. Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc 2013;88(7):720-55. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
2. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. J Pediatr Rehabil Med 2014;7(2):179-92. DOI: 10.3233/PRM-140287

3. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl* 2019;9(1):20-31. DOI: 10.1038/s41367-019-0010-8
4. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts* 2019;12(2):244-58. DOI: 10.1159/000500436
5. 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):212. DOI: 10.1186/s12916-019-1449-8
6. Robinson TN, Banda JA, Hale L, Lu AS, Fleming-Milici F, Calvert SL, et al. Screen Media Exposure and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140(Suppl 2):S97-S101. DOI: 10.1542/peds.2016-1758K
7. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2013;172(12):1607-17. DOI: 10.1007/s00431-013-2119-z
8. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics* 2013;131(1):e152-61. DOI: 10.1542/peds.2012-1711
9. Bellone S, Esposito S, Giglione E, Genoni G, Fiorito C, Petri A, et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *J Endocrinol Invest* 2014;37(9):805-9. DOI: 10.1007/s40618-014-0108-3
10. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindalain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes* 2017;7(3):e248. DOI: 10.1038/nutd.2016.50
11. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(7):1444-8. DOI: 10.1038/oby.2011.404
12. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients* 2013;5(3):949-56. DOI: 10.3390/nu5030949
13. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremer S, Zhang C, Bessler M, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res* 2017;32(2):237-42. DOI: 10.1002/jbm.2979
14. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)* 2019;55(9):541. DOI: 10.3390/medicina55090541
15. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398-417. DOI: 10.1542/peds.2007-1894
16. Griffin TP, Wall D, Blake L, Griffin D, Robinson S, Bell M, et al. Higher risk of vitamin D insufficiency/deficiency for rural than urban dwellers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;197:105547. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105547
17. Nagelhout ES, Lensink R, Zhu A, Parsons BG, Haaland B, Hashibe M, et al. Higher Ultraviolet Radiation Exposure Among Rural-Dwelling Versus Urban-Dwelling Adults and Children: Implications for Skin Cancer Prevention. *J Community Health* 2021;46(1):147-55. DOI: 10.1007/s10900-020-00860-6
18. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Urretavizcaya-Martinez M, Ahmed-Mohamed L, Guindalain MJC, Berrade-Zubiri S. Assessment of body composition changes during a combined intervention for the treatment of childhood obesity. *Nutrition* 2019;59:116-20. DOI: 10.1016/j.nut.2018.08.007
19. Ferrandez A, Baguer L, Labarta JL, Labena C, Mayayo E, Puba B. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal study of normal Spanish children from birth to adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2:423-559.
20. 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;196(7):1911-30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
21. Wortsman J, Matsuo LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.690
22. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008;33(1):90-4. DOI: 10.1007/s12020-008-9051-4
23. Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martinez-Gonzalez MA. Association between body mass index, waist-to-height ratio and adiposity in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016;20:8. DOI: 10.3390/nu8080512
24. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(7):517-24. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
25. Abbas MA. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:369-81. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004
26. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels—Results from a randomized trial. *Eur J Intern Med* 2013;24:644-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.03.005
27. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan C, Wang CY, Korde L, et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99(5):1015-25. DOI: 10.3945/ajcn.113.073734
28. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis—implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61(5-6):535-42. DOI: 10.1016/s0306-9877(03)00227-5
29. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, Jones P, Cacucci BM, Diaz D, et al. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;196(5):1320-6. DOI: 10.1210/jc.2010-2202
30. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(5):654-60. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000274



Trabajo Original

Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: a large cross-sectional study

Asociaciones entre la ferritina sérica, el hierro y las transaminasas hepáticas en adolescentes: un amplio estudio transversal

Jialong Pan, Yonghua Liao, Qing Huang, Guoye Ji, Rujun Dai, Dongyun Lin

Department of Pediatrics. The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. Qingyuan People's Hospital. Guangzhou Medical University. Guangdong. P. R. China

Abstract

Introduction: few previous studies suggest that serum iron status may be associated with liver function, but the relevant evidence remains limited, especially in adolescents.

Objective: we aimed to investigate the association between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents.

Methods: a cross-sectional study including 3,404 adolescents aged 10-19 was performed based on the National Health and Nutrition Examination Survey. Weighted multivariate regression, subgroup analysis, and sensitivity analysis were used.

Results: a total of 3,404 adolescents were eventually included. Serum ferritin and iron were positively correlated to alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). The association between serum ferritin and ALT remained positive in all genders and races, but only remained positive in girls and several races between serum ferritin and AST. The positive correlations kept present among girls between serum iron and ALT, and also kept present among girls and non-Hispanic whites between serum iron and AST. Additionally, serum ferritin and iron were also positively correlated to elevated ALT and elevated AST using binary logistic regression analysis. After excluding the subjects with serum ferritin levels above the upper limit of normal, the main results remained the same basically.

Conclusion: the present results add novel evidences about the associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases, which requires more confirmatory studies.

Keywords:

Ferritins. Iron. Liver transaminases. Adolescents. Nutrition surveys.

Received: 18/02/2023 • Accepted: 21/05/2023

Author contributions: Dongyun Lin and Rujun Dai are co-corresponding authors and contributed equally to this work. Conceptualization: Jialong Pan, Rujun Dai and Dongyun Lin. Data curation: Jialong Pan and Guoye Ji. Formal analysis: Qing Huang and Guoye Ji. Investigation: Jialong Pan and Qing Huang. Methodology: Yonghua Liao. Resources: Yonghua Liao. Supervision: Dongyun Lin. Writing-original draft: Jialong Pan and Yonghua Liao. Writing-review and editing: Rujun Dai and Dongyun Lin. All authors approved the final manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: we thank the participants and the staff of the NHANES for their contributions.

Ethics approval and consent to participate: ethical approval was not provided for this work on human participants because the data were from the NHANES database. Since NHANES is a publicly available dataset, the current study is exempt from approval by an institutional review board. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

Data availability statement: the data used and analyzed in the present study are publicly available from <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.

Pan J, Liao Y, Huang Q, Ji G, Dai R, Lin D. Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: a large cross-sectional study. Nutr Hosp 2023;40(5):949-959

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04653>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Dongyun Lin, Rujun Dai.

Department of Pediatrics. The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. Qingyuan People's Hospital. Guangzhou Medical University. Guangdong, China

e-mail: lindongyun.qy@163.com; linqiaoz@163.com

Resumen

Introducción: pocos estudios previos sugieren que el estado del hierro sérico pueda estar asociado con la función hepática, pero la evidencia relevante sigue siendo limitada, especialmente en adolescentes.

Objetivo: nuestro objetivo fue investigar la asociación entre la ferritina sérica, el hierro y las transaminasas hepáticas en adolescentes.

Métodos: se realizó un estudio transversal que incluyó a 3,404 adolescentes de diez a 19 años de edad, basado en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición. Se utilizaron la regresión multivariada ponderada, el análisis de subgrupos y el análisis de sensibilidad.

Resultados: finalmente, se incluyó un total de 3.404 adolescentes. La ferritina sérica y el hierro se correlacionaron positivamente con la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). La asociación entre ferritina sérica y ALT se mantuvo positiva en todos los géneros y razas, pero solo se mantuvo positiva en niñas y en varias razas entre ferritina sérica y AST. Las correlaciones positivas siguieron presentes en las niñas entre el hierro sérico y la ALT, y también en las niñas y personas blancas no hispanas entre el hierro sérico y la AST. Además, la ferritina sérica y el hierro también se correlacionaron positivamente con ALT elevada y AST elevada mediante análisis de regresión logística binaria. Después de excluir a los sujetos con niveles de ferritina sérica por encima del límite superior de la normalidad, los resultados principales se mantuvieron básicamente iguales.

Conclusión: los presentes resultados agregan evidencias novedosas sobre las asociaciones entre la ferritina sérica, el hierro y las transaminasas hepáticas, lo que requiere más estudios confirmatorios.

Palabras clave:

Ferritin. Hierro.
Transaminasas hepáticas.
Adolescentes. Encuestas de nutrición.

INTRODUCTION

Liver function damage can be caused by various factors, such as viruses, drugs, heavy metals, and immune factors. Recently, the prevalence of liver function damage in adolescents has increased, resulting in an increasing burden for the health care system (1). Unexplained childhood hepatitis has been rampant in many countries, which can lead to elevated transaminases, including alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). Additionally, the incidence of nonalcoholic liver disease in American adolescents increased 2.7-fold from 1988 to 2010 (2). However, liver impairment in adolescents is often overlooked, possibly due to a lack of routine physical examination and insufficient attention to adolescent health, leading to delays in diagnosis and intervention. Therefore, it is crucial to better understand the potential risk factors for liver function damage, especially in adolescents.

Iron is an essential metal element in our body, and ferritin, an iron storage protein, is essential for cellular iron homeostasis. Ferritin can sequester excess intracellular iron and store it in a redox-inactive form. In addition to iron status, systemic ferritin levels are important indicators of immunological and inflammatory disorders (3,4). Aberrant iron homeostasis or iron distribution may be involved in liver dysfunction, so serum iron may be a potential marker for liver function (5,6). Several studies have indicated that high levels of serum ferritin may be associated with liver diseases in adults (7,8). Additionally, a previous study showed an independent association between elevated serum ferritin and elevated ALT in Korean children and adolescents (9), and another study indicated that serum ferritin was correlated with liver fat in male adolescents with obesity (10). However, a meta-analysis showed that the connection between serum ferritin and non-alcoholic steatohepatitis against non-alcoholic fatty liver group in pediatric or adolescent populations was inconsistent with adults (11). Therefore, the correlation between serum ferritin levels and liver function in adolescents remains to be further explored since different populations, such as those from different countries or with different states, may affect the results. The present study aims to investigate the association of serum levels of ferritin and

iron with liver transaminases (serum ALT and AST) using a representative sample of adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

METHODS

STUDY POPULATION

The present study included adolescents aged ten to 19 years old from NHANES 2005-2010 and 2015-2018. NHANES is a cross-sectional survey that provides a large amount of information about nutrition and health of the United States population, and its details have been previously described (12). The present study is a cross-sectional analysis which was approved by the Ethical Review Committee of the National Center for Health Statistics. After excluding those whose age did not meet the requirements, those who were pregnant, those without the necessary data, and those with high blood pressure, diabetes, hepatitis B surface antigen (+) or hepatitis C RNA (+), a total of 3,404 adolescents were eventually included in the present study (Fig. 1).

EXPOSURE AND OUTCOME VARIABLES

The exposure variables are serum ferritin and iron, and the outcome variables are ALT and AST. According to the NHANES, serum ferritin was measured using the Roche/Hitachi 912 clinical analyzer in 2005-2008, the Roche Elecsys® 170 clinical analyzer in 2009-2010 and 2015, and the Roche Cobas® e601 in 2016-2018. Iron concentration was measured by a timed-end-point method using the Beckman Synchron LX20 or Beckman UniCel® DxC800 Synchron in 2005-2010 and 2015-2016, and measured using the Roche Cobas® 6000 (c501 module) analyzer in 2017-2018. In this method, the system monitors absorbance changes at 560 nm at fixed-time intervals and these changes in absorbance are proportional to the iron concentration. The activity of serum ALT and AST was measured by an enzymatic rate method or a kinetic rate method using the Beckman Synchron LX20

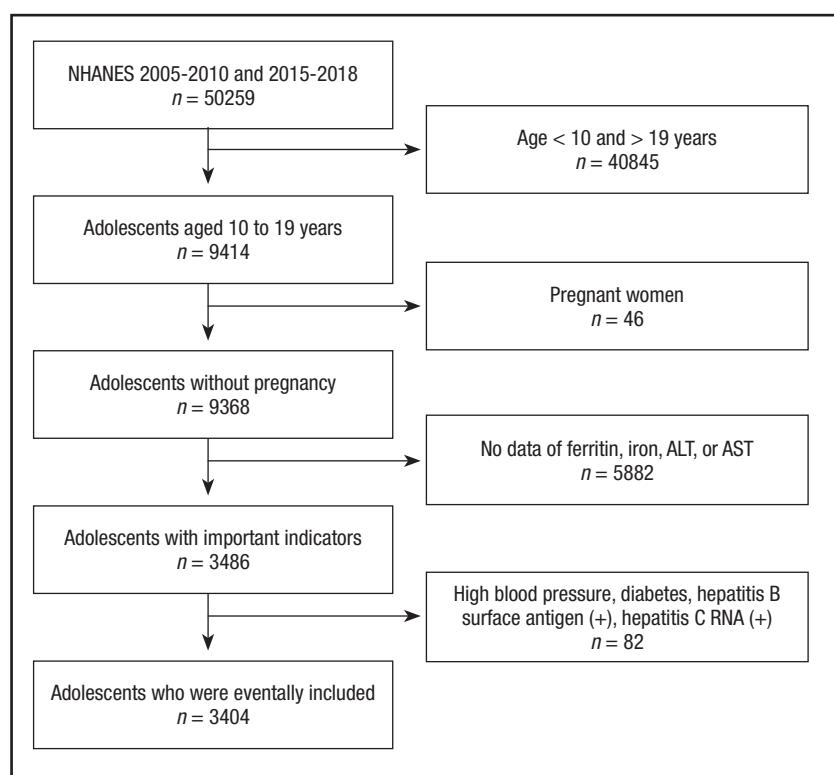


Figure 1. Flow diagram of participants selection. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase.

or the Beckman UniCel® DxC800 Synchron. The system monitors absorbance changes at 340 nm at fixed-time intervals and these changes in absorbance are proportional to the activity. According to the guidelines from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN), ALT \geq 26 U/l in male adolescents and \geq 22 U/l in female adolescents were defined as elevated ALT, and AST \geq 37 U/l was defined as elevated AST. More details are available from <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.

OTHER COVARIABLES

Several covariates were included as potential confounders, including age, body mass index (BMI), race (Mexican American, other Hispanic, non-Hispanic white, non-Hispanic black, and other races), education (less than high school, high school or equivalent, and more than high school), family income-poverty ratio (< 1, \geq 1 and $<$ 3, \geq 3, and unknown), and smoking exposure. Therein, the smoking exposure was reflected by serum cotinine levels: a cotinine level below the detection limit was defined as "unexposed", a cotinine level between the detection limit and 10 ng/ml was defined as "low-exposure", and a cotinine level \geq 10 ng/ml was defined as "high-exposure" (13). Additionally, participants with high blood pressure, diabetes, hepatitis B surface antigen (+), and hepatitis C RNA (+) were excluded. Therein, high blood pressure and diabetes were defined as positive responses to the questions "Have you been told by a doctor or other health profes-

sional that you had hypertension, also called high blood pressure?" and "Have you ever been told by a doctor or health professional that you have diabetes?", respectively. Hepatitis B surface antigen was measured by an immunometric immunoassay using the VITROS™ HBsAg Reagent Pack and VITROS™ Immunodiagnostic Products HBsAg Calibrator on the VITROS™ ECI/ECiQ Immunodiagnostic Systems and the VITROS™ 3600 Immunodiagnostic System, or an AUSZYME Monoclonal test. The quantitation of hepatitis C virus RNA was performed using the COBAS® AMPLICOR® HCV MONITOR Test on the COBAS® AMPLICOR® Analyzer. A detailed description of these methods can be found on the NHANES.

STATISTICAL ANALYSIS

NHANES sample weight was used to calculate all estimates. The continuous variables were expressed as the mean \pm standard deviation and the categorical variables were expressed as number (percentage). Weighted linear regression models or weighted Chi-squared tests were used to evaluate the differences of indicators between different groups. Weighted multivariate linear regression models were used to estimate the association of the levels of serum ferritin and iron with ALT and AST. Multivariate logistic regression models were used to investigate the association of serum ferritin and iron with elevated ALT and elevated AST. Packages R (<http://www.R-project.org>) and EmpowerStats software (<http://www.empowerstats.com>) were used for all of the data analyses. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

CHARACTERISTICS OF THE PARTICIPANTS

A total of 3,404 adolescents, including 480 boys and 2,924 girls, were eligible for the present study. Table I shows the characteristics of the study population. The population included 26.23 % Mexican Americans, 8.93 % other Hispanics, 28.76 % non-Hispanic whites, 24.79 % non-Hispanic blacks, and 11.28 % other races. There were no statistical differences in basic characteristics between boys and girls, except for race.

RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM FERRITIN LEVEL AND ALT AND AST

We built three models in the multivariate regression analyses: model 1 (unadjusted), model 2 (adjusted for gender, age, and race), and model 3 (adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure). According to the

results in table II, the serum ferritin levels were positively correlated to ALT in the model 1 ($\beta=0.08$, 95 % CI: 0.07-0.09, $p < 0.001$), the model 2 ($\beta=0.08$, 95 % CI: 0.07-0.09, $p < 0.001$), and the model 3 ($\beta=0.07$, 95 % CI: 0.06-0.08, $p < 0.001$). Then, we obtained the quartiles of ferritin levels (first quartile: 20.00 ng/ml, second quartile: 33.70 ng/ml, and third quartile: 53.00 ng/ml) and divided the ferritin levels into Q1, Q2, Q3, and Q4. We found that the p for trend was less than 0.001 in the three models, but only the Q4 of ferritins and ALT levels showed significant positive correlations ($p < 0.001$). In the subgroup analyses, the associations of serum ferritin with ALT remained positive in all genders and races.

Table III shows the association between serum ferritin and AST. The serum ferritin levels were also positively correlated to AST levels in the three models ($\beta=0.03$, 95 % CI: 0.02-0.04, $p < 0.001$). For ferritin quartiles, also only the Q4 was positively correlated with AST levels ($p < 0.001$). However, the associations of serum ferritin with AST remained positive only in girls and some races, including Mexican American, non-Hispanic white, and non-Hispanic black, in the subgroup analyses.

Table I. Characteristics of the study population

| | All (n = 3,404) | Boys (n = 480) | Girls (n = 2,924) | p value |
|--|-----------------|----------------|-------------------|---------|
| Age (years) | 15.43 ± 2.25 | 15.15 ± 2.23 | 15.34 ± 2.28 | 0.088 |
| BMI (kg/m ²) | 24.51 ± 6.20 | 23.69 ± 5.56 | 23.98 ± 5.86 | 0.302 |
| Ferritin (ng/ml) | 41.48 ± 36.17 | 42.49 ± 33.43 | 42.20 ± 34.44 | 0.861 |
| Iron (ug/dl) | 79.06 ± 37.46 | 84.74 ± 40.55 | 82.66 ± 38.03 | 0.267 |
| ALT (U/l) | 17.22 ± 14.52 | 16.80 ± 13.34 | 16.71 ± 12.41 | 0.882 |
| AST (U/l) | 21.53 ± 9.68 | 21.64 ± 9.84 | 21.30 ± 8.00 | 0.393 |
| <i>Race (%)</i> | | | | |
| Mexican American | 26.23 | 18.95 | 26.51 | |
| Other Hispanic | 8.93 | 6.15 | 9.04 | |
| Non-Hispanic white | 28.76 | 33.57 | 28.97 | < 0.001 |
| Non-Hispanic black | 24.79 | 16.27 | 24.62 | |
| Other races | 11.28 | 25.06 | 10.86 | |
| <i>Education (%)</i> | | | | |
| Less than high school | 83.81 | 84.70 | 84.15 | |
| High school or equivalent | 10.08 | 9.64 | 9.22 | 0.702 |
| More than high school | 6.11 | 5.66 | 6.63 | |
| <i>Family income-poverty ratio (%)</i> | | | | |
| < 1 | 27.50 | 16.51 | 20.72 | |
| ≥ 1 and < 3 | 39.78 | 38.30 | 36.24 | |
| ≥ 3 | 24.71 | 37.80 | 36.02 | 0.197 |
| Unknown | 8.02 | 7.39 | 7.01 | |
| <i>Smoking exposure (%)</i> | | | | |
| Unexposed | 27.85 | 29.77 | 30.06 | |
| Low-exposure | 64.92 | 62.03 | 62.35 | |
| High-exposure | 7.23 | 8.20 | 7.59 | 0.894 |

Mean ± SD for continuous variables; p values were calculated by weighted linear regression model; (%) for categorical variables; p values were calculated by weighted Chi-squared test. All p values were used for comparisons between different genders. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index.

Table II. Association between serum ferritin and ALT

| | Model 1, β (95 % CI) | Model 2, β (95 % CI) | Model 3, β (95 % CI) |
|---|--|--|--|
| Ferritin | 0.08 (0.07, 0.09) [‡] | 0.08 (0.07, 0.09) [‡] | 0.07 (0.06, 0.08) [‡] |
| Quartiles of ferritin | | | |
| Q1 (lowest quartile) | Reference | Reference | Reference |
| Q2 | -0.10 (-1.33, 1.12) | -0.11 (-1.34, 1.12) | 0.46 (-0.75, 1.67) |
| Q3 | 0.79 (-0.41, 1.98) | 0.82 (-0.38, 2.02) | 1.06 (-0.12, 2.23) |
| Q4 | 4.63 (3.42, 5.83) [‡] | 4.62 (3.41, 5.83) [‡] | 4.50 (3.32, 5.69) [‡] |
| <i>p</i> for trend | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| Stratified by gender[§] | | | |
| Boys | 0.04 (0.01, 0.08)* | 0.04 (0.00, 0.08)* | 0.04 (0.00, 0.07)* |
| Girls | 0.08 (0.07, 0.10) [‡] | 0.08 (0.07, 0.10) [‡] | 0.08 (0.06, 0.09) [‡] |
| Stratified by race[§] | | | |
| Mexican American | 0.07 (0.05, 0.09) [‡] | 0.07 (0.05, 0.09) [‡] | 0.07 (0.05, 0.09) [‡] |
| Other Hispanic | 0.05 (0.02, 0.08) [‡] | 0.05 (0.02, 0.08) [†] | 0.04 (0.01, 0.07) [†] |
| Non-Hispanic white | 0.08 (0.07, 0.10) [‡] | 0.08 (0.06, 0.10) [‡] | 0.08 (0.06, 0.09) [‡] |
| Non-Hispanic black | 0.07 (0.05, 0.10) [‡] | 0.07 (0.05, 0.10) [‡] | 0.07 (0.04, 0.09) [‡] |
| Other races | 0.10 (0.04, 0.16) [†] | 0.10 (0.04, 0.16) [†] | 0.10 (0.04, 0.17) [†] |

**p* < 0.05, †*p* < 0.01, [‡]*p* < 0.001. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. [§]In the subgroup analyses stratified by gender or race, the model was not adjusted for the stratification variables themselves. ALT: alanine aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

Table III. Association between serum ferritin and AST

| | Model 1, β (95 % CI) | Model 2, β (95 % CI) | Model 3, β (95 % CI) |
|---|--|--|--|
| Ferritin | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] |
| Quartiles of ferritin | | | |
| Q1 (lowest quartile) | Reference | Reference | Reference |
| Q2 | 0.07 (-0.74, 0.89) | 0.03 (-0.79, 0.85) | 0.08 (-0.74, 0.90) |
| Q3 | 0.78 (-0.02, 1.58) | 0.75 (-0.05, 1.55) | 0.79 (-0.01, 1.59) |
| Q4 | 2.01 (1.20, 2.81) [‡] | 2.02 (1.21, 2.82) [†] | 2.07 (1.27, 2.88) [‡] |
| <i>p</i> for trend | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| Stratified by gender[§] | | | |
| Boys | 0.01 (-0.01, 0.04) | 0.01 (-0.01, 0.04) | 0.02 (-0.01, 0.04) |
| Girls | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] |
| Stratified by race[§] | | | |
| Mexican American | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] |
| Other Hispanic | 0.02 (-0.01, 0.05) | 0.02 (-0.01, 0.05) | 0.01 (-0.02, 0.05) |
| Non-Hispanic white | 0.04 (0.03, 0.06) [‡] | 0.04 (0.03, 0.06) [‡] | 0.04 (0.03, 0.06) [‡] |
| Non-Hispanic black | 0.02 (0.01, 0.04) [‡] | 0.02 (0.01, 0.04) [†] | 0.02 (0.01, 0.04) [†] |
| Other races | 0.02 (-0.01, 0.06) | 0.02 (-0.01, 0.06) | 0.03 (-0.00, 0.07) |

**p* < 0.05, †*p* < 0.01, [‡]*p* < 0.001. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. [§]In the subgroup analyses stratified by gender or race, the model was not adjusted for the stratification variables themselves. AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM IRON LEVEL AND ALT AND AST

As shown in table IV, the serum iron levels were positively correlated to ALT in the model 1 ($\beta = 0.01$, 95 % CI: 0.00-0.02, $p < 0.05$), the model 2 ($\beta = 0.01$, 95 % CI: 0.00-0.03, $p < 0.05$), and the model 3 ($\beta = 0.03$, 95 % CI: 0.02-0.04, $p < 0.001$). The Q4 of iron levels and ALT levels also showed significant positive correlations in the three models and all the p for trend were less than 0.05. In the subgroup analyses, the associations of serum iron with ALT remained positive in the girls, but there were few significant associations across race stratification.

Table V shows the association between serum iron and AST. The serum iron levels were also positively correlated to AST lev-

els in the three models ($\beta = 0.01$, 95 % CI: 0.00-0.02, $p < 0.01$). For iron quartiles, the Q3 and Q4 were positively correlated with AST levels in the three models, and the p for trend was 0.005, 0.005, and < 0.001 , respectively. The associations of serum iron with AST remained positive only in the girls and the non-Hispanic white in the subgroup analyses.

RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM FERRITIN, IRON, ELEVATED ALT AND ELEVATED AST

Whether it is serum ferritin or iron, their levels were positively correlated with elevated ALT and elevated AST in the three models according to the results of binary logistic regression analysis (Table VI).

Table IV. Association between serum iron and ALT

| | Model 1, β (95 % CI) | Model 2, β (95 % CI) | Model 3, β (95 % CI) |
|------------------------------|--|--|--|
| Iron | 0.01 (0.00, 0.02)* | 0.01 (0.00, 0.03)* | 0.03 (0.02, 0.04)† |
| Quartiles of iron | | | |
| Q1 (lowest quartile) | Reference | Reference | Reference |
| Q2 | 0.65 (-0.61, 1.90) | 0.69 (-0.57, 1.94) | 0.99 (-0.24, 2.22) |
| Q3 | 0.58 (-0.65, 1.81) | 0.63 (-0.61, 1.87) | 1.49 (0.28, 2.71)* |
| Q4 | 1.37 (0.17, 2.56)* | 1.40 (0.21, 2.60)* | 2.71 (1.53, 3.89)† |
| p for trend | 0.033 | 0.030 | < 0.001 |
| Stratified by gender§ | | | |
| Boys | 0.00 (-0.03, 0.03) | 0.00 (-0.03, 0.03) | 0.02 (-0.01, 0.05) |
| Girls | 0.02 (0.00, 0.03)† | 0.02 (0.00, 0.03)† | 0.03 (0.02, 0.04)† |
| Stratified by races§ | | | |
| Mexican American | 0.01 (-0.01, 0.03) | 0.01 (-0.01, 0.03) | 0.02 (0.00, 0.04)* |
| Other Hispanic | 0.01 (-0.02, 0.04) | 0.01 (-0.02, 0.04) | 0.02 (-0.01, 0.05) |
| Non-Hispanic white | 0.01 (-0.00, 0.03) | 0.01 (-0.00, 0.03) | 0.03 (0.02, 0.05)† |
| Non-Hispanic black | 0.00 (-0.02, 0.02) | 0.00 (-0.02, 0.02) | 0.01 (-0.01, 0.03) |
| Other races | 0.06 (-0.00, 0.12) | 0.06 (-0.00, 0.12) | 0.07 (0.01, 0.13) |

* $p < 0.05$, † $p < 0.01$, § $p < 0.001$. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. §In the subgroup analyses stratified by gender or race, the model was not adjusted for the stratification variables themselves. ALT: alanine aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

Table V. Association between serum iron and AST

| | Model 1, β (95 % CI) | Model 2, β (95 % CI) | Model 3, β (95 % CI) |
|--------------------------|--|--|--|
| Iron | 0.01 (0.00, 0.02)† | 0.01 (0.00, 0.02)† | 0.01 (0.00, 0.02)† |
| Quartiles of iron | | | |
| Q1 (lowest quartile) | Reference | Reference | Reference |
| Q2 | 0.50 (-0.33, 1.33) | 0.50 (-0.33, 1.33) | 0.52 (-0.31, 1.35) |
| Q3 | 1.13 (0.32, 1.95)† | 1.14 (0.32, 1.96)† | 1.25 (0.43, 2.07)† |
| Q4 | 1.03 (0.24, 1.82)* | 1.03 (0.24, 1.82)* | 1.24 (0.43, 2.04)† |
| p for trend | 0.005 | 0.005 | < 0.001 |

(Continues on next page)

Table V (Cont.). Association between serum iron and AST

| | Model 1, β (95 % CI) | Model 2, β (95 % CI) | Model 3, β (95 % CI) |
|---|--|--|--|
| Stratified by gender[§] | | | |
| Boys | 0.00 (-0.02, 0.02) | 0.00 (-0.02, 0.02) | 0.01 (-0.02, 0.03) |
| Girls | 0.01 (0.00, 0.02) [†] | 0.01 (0.00, 0.02) [†] | 0.01 (0.01, 0.02) [‡] |
| Stratified by race[§] | | | |
| Mexican American | 0.01 (-0.00, 0.02) | 0.01 (-0.00, 0.02) | 0.01 (-0.00, 0.02) |
| Other Hispanic | 0.01 (-0.01, 0.04) | 0.01 (-0.01, 0.04) | 0.01 (-0.02, 0.04) |
| Non-Hispanic white | 0.02 (0.00, 0.03)* | 0.02 (0.00, 0.03)* | 0.02 (0.01, 0.03) [‡] |
| Non-Hispanic black | 0.00 (-0.01, 0.01) | 0.00 (-0.01, 0.01) | 0.00 (-0.01, 0.02) |
| Other races | 0.02 (-0.01, 0.05) | 0.02 (-0.01, 0.05) | 0.03 (-0.00, 0.06) |

* $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$, [‡] $p < 0.001$. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. [§]In the subgroup analyses stratified by gender or race, the model was not adjusted for the stratification variables themselves. AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

Table VI. Associations between serum ferritin, iron, elevated ALT and elevated AST

| | Model 1, OR (95 % CI) | Model 2, OR (95 % CI) | Model 3, OR (95 % CI) |
|---|--|--|--|
| A | 1.013548 (1.013531, 1.013564) [‡] | 1.013529 (1.013513, 1.013546) [‡] | 1.011931 (1.011914, 1.011948) [‡] |
| B | 1.012904 (1.012878, 1.012929) [‡] | 1.012938 (1.012912, 1.012964) [‡] | 1.011966 (1.011940, 1.011992) [‡] |
| C | 1.000143 (1.000126, 1.000161) [‡] | 1.000289 (1.000272, 1.000306) [‡] | 1.004320 (1.004301, 1.004338) [‡] |
| D | 1.006182 (1.006148, 1.006216) [‡] | 1.005932 (1.005898, 1.005965) [‡] | 1.007938 (1.007904, 1.007973) [‡] |

* $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$, [‡] $p < 0.001$. A: serum ferritin and elevated ALT. B: serum ferritin and elevated AST. C: serum iron and elevated ALT. D: serum iron and elevated AST. Elevated ALT: ALT ≥ 26 U/l in male adolescents and ≥ 22 U/l in female adolescents. Elevated AST: AST ≥ 37 U/l. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

SMOOTH CURVE FITTINGS AND SENSITIVITY ANALYSIS

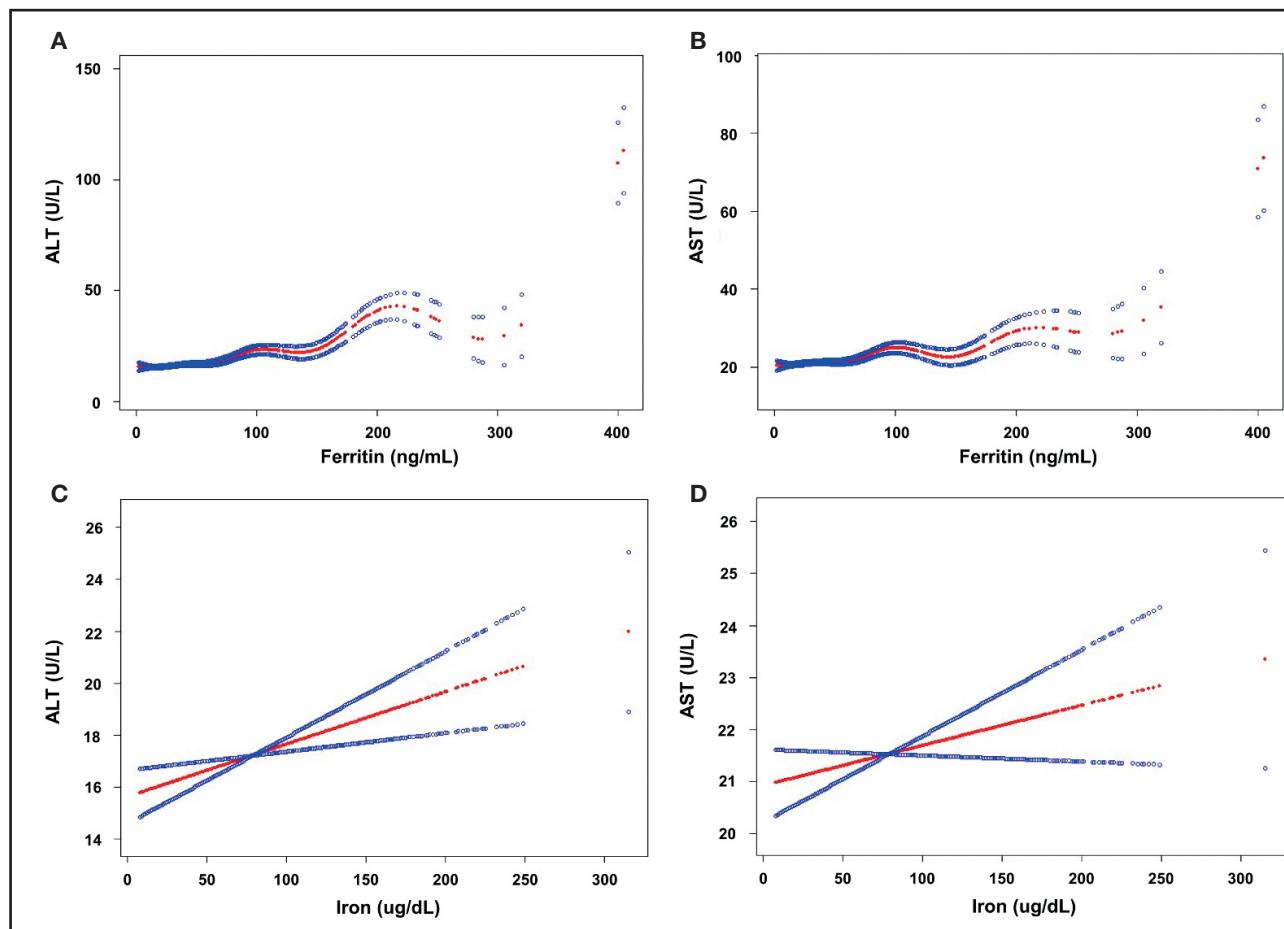
We used smooth curve fittings to characterize the associations of serum ferritin, iron, ALT, and AST (Fig. 2). Overall, serum ferritin and iron levels were positively correlated with ALT and AST levels. However, in the relationships between ferritin and ALT and AST (Fig. 2A and B), the curve showed a slight downward slope when the ferritin concentration reached about 200 ng/ml. According to the World Health Organization (WHO) recommendations, the upper limit of normal for serum ferritin could be set to 200 ng/ml (14). Therefore, we performed a sensitivity analysis by excluding 22 subjects with serum ferritin > 200 ng/ml from the original population. Characteristics of the new population ($n = 3,382$) are shown in the supplementary table I. Through the same methods, we found that the main results remained the same basically about the associations between serum ferritin, ALT, AST, elevated ALT, and elevated AST in the sensitivity analysis (Supplementary Tables II–IV), reflecting the robust of the present results.

DISCUSSION

Since the prevalence of liver disease in adolescents has increased recently, it is necessary to explore more risk factors of

liver function and better understand the involved mechanisms to protect the liver health of adolescents. In the present study, we investigated the associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases using NHANES data.

Recently, associations between serum ferritin levels and liver diseases have been investigated. For example, a cross-sectional study indicated that serum ferritin levels may be related to advanced liver fibrosis in treatment-naïve autoimmune hepatitis (8). Yang et al. (7) found that American adults with non-alcoholic fatty liver disease had higher serum ferritin levels. Additionally, Yan et al. (15) found that serum ferritin levels were associated with non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and older patients with type 2 diabetes. However, it is still necessary to explore the relationship between serum ferritin and liver function in adolescents since different countries or populations may affect the results. Although a previous study, including 150 male pediatric patients, had indicated that serum ferritin levels were correlated with magnetic resonance imaging (MRI) liver fat, visceral adipose tissue content, ALT, and AST levels in male adolescents with obesity (10), the associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases remained unclear due to the limited subjects or others. The present study included 3,404 adolescents from NHANES and indicated that serum ferritin and iron levels were positively associated with serum ALT and AST levels, as

**Figure 2.**

Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases. A. Serum ferritin and ALT. B. Serum ferritin and AST. C. Serum iron and ALT. D. Serum iron and AST. Solid line represents the smooth curve fit between variables, and blue bands represent the 95 % CI from the fit. Gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure were adjusted. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

well as the elevated ALT and elevated AST in adolescents, which provides further evidences that serum ferritin and iron may be potential biomarkers for liver damage.

A positive association was found between serum ferritin and ALT in all genders, but only remained positive in girls between serum ferritin and AST. Additionally, the positive correlations kept present among girls between serum iron and ALT or AST. These results suggest that the relationship between ferritin or iron and liver transaminases differs by sex and this relationship may be more sensitive in girls. Aigner E et al. (16) found a significant correlation of body iron stores and anthropomorphic features of the metabolic syndrome in male students, and additionally found that fasting insulin levels and insulin resistance were related to both ALT levels and soluble transferrin receptor/ferritin in female students. Other study suggested that iron overload is associated with insulin resistance in men, but not in women (17). These studies support our findings that sex may affect the association of iron status and other markers, but the mechanisms are still unknown. Notably, physiological iron status may differ between

men and women, and iron deficiency as well as iron overload affect them differently (18). Endocrine changes associated with adolescence may also represent a potential link (16). Additionally, genetic and lifestyle factors, such as dietary habits in different regions or populations, may influence the relationship between them (17). Further studies are required to investigate the pathophysiological mechanisms by which increased serum ferritin/iron levels are associated with liver transaminases in different genders.

Notably, patients with non-alcoholic fatty liver disease had higher serum ferritin level which was positively associated with liver fat, and had lower hepatic and systemic insulin sensitivity and β -cell function (19). The abovementioned studies demonstrated a hyperferritinemia in patients with various liver diseases, which may be due to hepatic inflammation and adiponectin as a marker of insulin resistance. Additionally, serum iron was commonly elevated in some liver diseases, such as non-alcoholic fatty liver disease, which is also known as metabolic abnormality iron overload syndrome (7). These phenomena may be associat-

ed with metabolic derangements or reactive metabolic inflammation. When hepatic iron deposition occurs, iron could catalyze the formation of toxic hydroxyl radicals, which mediate cellular damage (10). However, the potential mechanisms underlying these phenomena still need to be further explored.

In the present study, we have considered several possible confounding factors, including gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. However, we could not fully consider all potential confounding factors, such as alcohol drinking, since this is a retrospective study and the database has limited variables. We also could not infer a causal relationship between serum ferritin and iron levels and liver transaminases because this is a cross-sectional study. We need to further clarify their relationship and its underlying mechanisms through prospective studies and laboratory studies. Additionally, the results of this study may be highly relevant to the American adolescents because we used nationally representative samples

from NHANES. Therefore, further studies are required to investigate these associations in other populations.

CONCLUSIONS

Based on the NHANES data, it was found that serum ferritin and iron were positively correlated to ALT and AST. The association between serum ferritin and ALT remained positive in all genders and races, and remained positive in girls and several races between serum ferritin and AST. The positive correlations kept present among girls between serum iron and ALT, and also kept present among girls and non-Hispanic whites between serum iron and AST. Serum ferritin and iron levels were also positively correlated to elevated ALT and elevated AST. Further studies are required to confirm the exact relationships between serum ferritin, iron, and liver transaminases, and the underlying mechanisms.

Supplementary Table I. Characteristics of the study population in the sensitivity analysis

| | All (n = 3,382) | Boys (n = 477) | Girls (n = 2,905) | p value |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|---------|
| Age (years) | 15.43 ± 2.25 | 15.15 ± 2.23 | 15.34 ± 2.28 | 0.099 |
| BMI (kg/m ²) | 24.47 ± 6.11 | 23.70 ± 5.55 | 23.94 ± 5.77 | 0.387 |
| Ferritin (ng/ml) | 40.06 ± 31.37 | 41.74 ± 30.70 | 41.19 ± 31.20 | 0.718 |
| Iron (ug/dl) | 78.93 ± 37.44 | 84.72 ± 40.61 | 82.57 ± 38.02 | 0.251 |
| ALT (U/l) | 16.99 ± 13.43 | 16.77 ± 13.35 | 16.58 ± 12.06 | 0.752 |
| Elevated ALT (%) | 13.42 | 8.07 | 12.54 | 0.005 |
| AST (U/l) | 21.43 ± 9.16 | 21.64 ± 9.86 | 21.25 ± 7.84 | 0.330 |
| Elevated AST (%) | 2.42 | 2.97 | 2.26 | 0.335 |
| Race (%) | | | | |
| Mexican American | 26.23 | 18.90 | 26.52 | |
| Other Hispanic | 8.96 | 6.17 | 9.05 | |
| Non-Hispanic white | 28.80 | 33.68 | 28.96 | < 0.001 |
| Non-Hispanic black | 24.72 | 16.12 | 24.61 | |
| Other races | 11.30 | 25.14 | 10.87 | |
| Education (%) | | | | |
| Less than high school | 83.83 | 84.65 | 84.21 | |
| High school or equivalent | 10.08 | 9.68 | 9.17 | |
| More than high school | 6.09 | 5.68 | 6.61 | 0.706 |
| Family income-poverty ratio (%) | | | | |
| < 1 | 27.53 | 16.56 | 20.72 | |
| ≥ 1 and < 3 | 39.77 | 38.35 | 36.17 | |
| ≥ 3 | 24.75 | 37.79 | 36.14 | 0.209 |
| Unknown | 7.95 | 7.30 | 6.97 | |
| Smoking exposure (%) | | | | |
| Unexposed | 27.79 | 29.75 | 30.04 | |
| Low-exposure | 64.99 | 62.02 | 62.38 | |
| High-exposure | 7.21 | 8.23 | 7.58 | 0.883 |

Mean ± SD for continuous variables; p values were calculated by weighted linear regression model; (%) for categorical variables; p values were calculated by weighted Chi-squared test. All p values were used for comparisons between different genders. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index.

Supplementary Table II. The association between serum ferritin and ALT in the sensitivity analysis

| | Model 1, β (95 % CI) | Model 2, β (95 % CI) | Model 3, β (95 % CI) |
|---|--|--|--|
| Ferritin | 0.07 (0.06, 0.08) [‡] | 0.07 (0.06, 0.08) [‡] | 0.06 (0.05, 0.08) [‡] |
| Quartiles of ferritin | | | |
| Q1 (lowest quartile) | Reference | Reference | Reference |
| Q2 | -0.10 (-1.30, 1.09) | -0.11 (-1.31, 1.10) | 0.43 (-0.75, 1.61) |
| Q3 | 0.75 (-0.42, 1.93) | 0.79 (-0.39, 1.97) | 1.03 (-0.13, 2.19) |
| Q4 | 4.24 (3.06, 5.42) [‡] | 4.24 (3.05, 5.42) [‡] | 4.19 (3.03, 5.36) [‡] |
| <i>p</i> for trend | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| Stratified by gender[§] | | | |
| Boys | 0.04 (0.00, 0.08)* | 0.04 (0.00, 0.08)* | 0.04 (0.00, 0.08)* |
| Girls | 0.07 (0.06, 0.09) [‡] | 0.07 (0.06, 0.09) [‡] | 0.07 (0.06, 0.08) [‡] |
| Stratified by race[§] | | | |
| Mexican American | 0.08 (0.06, 0.10) [‡] | 0.08 (0.06, 0.10) [‡] | 0.07 (0.05, 0.10) [‡] |
| Other Hispanic | 0.05 (0.02, 0.09) [†] | 0.05 (0.02, 0.08) [†] | 0.04 (0.01, 0.07) [†] |
| Non-Hispanic white | 0.08 (0.06, 0.10) [‡] | 0.08 (0.06, 0.10) [‡] | 0.07 (0.05, 0.09) [‡] |
| Non-Hispanic black | 0.05 (0.02, 0.07) [‡] | 0.05 (0.03, 0.07) [‡] | 0.04 (0.02, 0.06) [‡] |
| Other races | 0.10 (0.03, 0.16) [†] | 0.10 (0.03, 0.16) [†] | 0.10 (0.03, 0.17) [†] |

**p* < 0.05, †*p* < 0.01, [‡]*p* < 0.001. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. [§]In the subgroup analyses stratified by gender or race, the model was not adjusted for the stratification variables themselves. ALT: alanine aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

Supplementary Table III. The association between serum ferritin and AST in the sensitivity analysis

| | Model 1, β (95 % CI) | Model 2, β (95 % CI) | Model 3, β (95 % CI) |
|---|--|--|--|
| Ferritin | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] |
| Quartiles of ferritin | | | |
| Q1 (lowest quartile) | Reference | Reference | Reference |
| Q2 | 0.07 (-0.73, 0.87) | 0.03 (-0.77, 0.84) | 0.06 (-0.75, 0.87) |
| Q3 | 0.80 (0.01, 1.58)* | 0.77 (-0.02, 1.56) | 0.80 (0.01, 1.59)* |
| Q4 | 1.84 (1.04, 2.63) [‡] | 1.85 (1.05, 2.64) [‡] | 1.92 (1.12, 2.71) [‡] |
| <i>p</i> for trend | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| Stratified by gender[§] | | | |
| Boys | 0.02 (-0.01, 0.04) | 0.02 (-0.01, 0.05) | 0.02 (-0.01, 0.05) |
| Girls | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] | 0.03 (0.02, 0.04) [‡] |
| Stratified by race[§] | | | |
| Mexican American | 0.04 (0.02, 0.05) [‡] | 0.04 (0.02, 0.05) [‡] | 0.04 (0.02, 0.05) [‡] |
| Other Hispanic | 0.02 (-0.01, 0.05) | 0.02 (-0.01, 0.05) | 0.01 (-0.02, 0.05) |
| Non-Hispanic white | 0.04 (0.02, 0.06) [‡] | 0.04 (0.02, 0.06) [‡] | 0.04 (0.02, 0.06) [‡] |
| Non-Hispanic black | 0.01 (-0.00, 0.03) | 0.01 (-0.00, 0.03) | 0.01 (-0.00, 0.03) |
| Other races | 0.02 (-0.01, 0.06) | 0.02 (-0.01, 0.06) | 0.03 (-0.00, 0.07) |

**p* < 0.05, †*p* < 0.01, [‡]*p* < 0.001. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. [§]In the subgroup analyses stratified by gender or race, the model was not adjusted for the stratification variables themselves. AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

Supplementary Table IV. The association between serum ferritin and elevated ALT and elevated AST in the sensitivity analysis

| | Model 1, OR (95 % CI) | Model 2, OR (95 % CI) | Model 3, OR (95 % CI) |
|---|--|--|--|
| A | 1.013448 (1.013430, 1.013467) [‡] | 1.013439 (1.013420, 1.013457) [‡] | 1.012073 (1.012054, 1.012092) [‡] |
| B | 1.014734 (1.014701, 1.014768) [‡] | 1.014990 (1.014957, 1.015024) [‡] | 1.014230 (1.014196, 1.014264) [‡] |

* $p < 0.05$, ‡ $p < 0.01$, § $p < 0.001$. A: serum ferritin and elevated ALT. B: serum ferritin and elevated AST. Elevated ALT: ALT ≥ 26 U/l in male adolescents and ≥ 22 U/l in female adolescents. Elevated AST: AST ≥ 37 U/l. Model 1 was not adjusted. Model 2 was adjusted for gender, age, and race. Model 3 was adjusted for gender, age, race, education, family income-poverty ratio, BMI, and smoking exposure. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

REFERENCES

- Williams R, Ashton K, Aspinall R, Bellis MA, Bosanquet J, Cramp ME, et al. Implementation of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet* 2015;386(10008):2098-111. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00680-7
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69(6):2672-82. DOI: 10.1002/hep.30251
- Tripathy R, Panda AK, Das BK. Serum ferritin level correlates with SLE-DAI scores and renal involvement in SLE. *Lupus* 2015;24(1):82-9. DOI: 10.1177/0961203314552290
- Cacoub P, Choukroun G, Cohen-Solal A, Luporsi E, Peyrin-Biroulet L, Peoc'h K, et al. Iron deficiency screening is a key issue in chronic inflammatory diseases: a call to action. *J Intern Med* 2022;292(4):542-56. DOI: 10.1111/joim.13503
- Ameka M, Hasty AH. Paying the iron price: liver iron homeostasis and metabolic disease. *Compr Physiol* 2022;12(3):3641-63. DOI: 10.1002/cphy.c210039
- Gao H, Jin Z, Bandyopadhyay G, Wang G, Zhang D, Rocha KCE, et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis. *Cell Metab* 2022;34(8):1201-13e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.006
- Yang N, Lu Y, Cao L, Lu M. The association between non-alcoholic fatty liver disease and serum ferritin levels in American adults. *J Clin Lab Anal* 2022;36(2):e24225. DOI: 10.1002/jcla.24225
- Chen Q, Gao M, Yang H, Mei L, Zhong R, Han P, et al. Serum ferritin levels are associated with advanced liver fibrosis in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2022;22(1):23. DOI: 10.1186/s12876-022-02098-z
- Yi KH, Hwang JS, Lim SW, Lee JA, Kim DH, Lim JS. Ferritin level is associated with metabolic syndrome and elevated alanine aminotransferase in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(12):1337-44.
- Morwald K, Aigner E, Bergsten P, Brunner SM, Forslund A, Kullberg J, et al. Serum ferritin correlates with liver fat in male adolescents with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:340. DOI: 10.3389/fendo.2020.00340
- Du SX, Lu LL, Geng N, Victor DW, Chen LZ, Wang C, et al. Association of serum ferritin with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):228. DOI: 10.1186/s12944-017-0613-4
- Curtin LR, Mohadjer LK, Dohrmann SM, Montaquila JM, Kruszak-Moran D, Mirel LB, et al. The National Health and Nutrition Examination Survey: sample design, 1999-2006. *Vital Health Stat 2* 2012;(155):1-39.
- Xu Z, Weng Z, Liang J, Liu Q, Zhang X, Xu J, et al. Association between urinary cadmium concentrations and liver function in adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29(26):39768-76. DOI: 10.1007/s11356-022-18950-4
- World Health Organization (WHO). Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: WHO; 2020.
- Yan JX, Pan BJ, Zhao PP, Wang LT, Liu JF, Fu SB. Serum ferritin is correlated with non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and older patients with type 2 diabetes. *Endocr Connect* 2021;10(12):1560-9. DOI: 10.1530/EC-21-0367
- Aigner E, Hinz C, Steiner K, Rossmann B, Pfleger J, Hohla F, et al. Iron stores, liver transaminase levels and metabolic risk in healthy teenagers. *Eur J Clin Invest* 2010;40(2):155-63. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02238.x
- Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism* 2011;60(3):414-20. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.03.007
- Li X, Duan X, Tan D, Zhang B, Xu A, Qiu N, et al. Iron deficiency and overload in men and women of reproductive age, and pregnant women. *Reprod Toxicol* 2023;118:108381. DOI: 10.1016/j.reprotox.2023.108381
- Utzschneider KM, Largajolli A, Bertoldo A, Marcovina S, Nelson JE, Yeh MM, et al. Serum ferritin is associated with non-alcoholic fatty liver disease and decreased Beta-cell function in non-diabetic men and women. *J Diabetes Complications* 2014;28(2):177-84. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.11.007



Trabajo Original

Pediatria

Soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in childhood obesity: association with gene expression of RAGE and cardiometabolic markers

Receptor soluble para productos finales de glicación avanzada (sRAGE) en la obesidad infantil: asociación con la expresión génica de RAGE y marcadores cardiométrabólicos

Mariela Vega-Cárdenas^{1,4}, Juan Manuel Vargas-Morales², Diana Patricia Portales-Pérez², Armando Gómez-Ojeda³, Claudia Luevano-Contreras³, Celia Aradillas-García⁴

¹Centre for Applied Research in Environment and Health (CIACYT). ²Faculty of Chemical Sciences. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, Mexico. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, Mexico. ³Department of Medical Sciences. Universidad de Guanajuato. León, Mexico. ⁴Faculty of Medicine. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, Mexico.

Abstract

Introduction: advanced glycation end-products (AGEs) interact with the receptor for AGEs (RAGE). Full-length RAGE is associated with intracellular signal transduction, and soluble-RAGE (sRAGE) lacks the transmembrane and cytoplasmic domains, acting as a competitive inhibitor of AGEs-RAGE binding. sRAGE levels in healthy children are associated with cell surface expression of RAGE. However, the expression of RAGE has not been explored in childhood obesity.

Objective: the study aim was to evaluate the sRAGE levels and the gene expression of RAGE in children and its association with cardiometabolic markers.

Methods: this is a cross-sectional study with 6-11-year children, 20 with overweight and 20 with obesity. Anthropometric measurements included waist circumference (cm) (WC), neck circumference (NC), weight (kg), fat mass (%), trunk fat (kg), muscular mass (kg), height (cm), and body mass index (BMI) (kg/m²). Blood samples following an overnight fast were collected to measure glucose (mg/dl) and lipid profile with colorimetric methods. sRAGE was determined in serum using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative reverse transcription (RT-qPCR) was performed to analyze RAGE transcripts in peripheral blood mononuclear cells isolated by Ficol®-Hypaque.

Results: we found higher RAGE ($p = 0.0315$) and lower sRAGE ($p = 0.0305$) levels in the obesity group. sRAGE level showed a negative correlation with RAGE ($r = -0.35$) and BMI ($r = -0.24$), and positive with HDL-cholesterol ($r = 0.29$). Regression analysis suggests that HDL-C and RAGE levels are predictors of sRAGE levels.

Conclusions: expression of RAGE is associated with lower sRAGE levels in childhood obesity. Moreover, obese children show higher cardiometabolic risk markers, and a positively associated with sRAGE.

Keywords:

sRAGE. RAGE. Childhood obesity. Cardiometabolic markers.

Received: 07/03/2023 • Accepted: 26/05/2023

Acknowledgements: the authors thank Gicela de Jesús Galván-Almazán and Diana Laura Maya-Celedonio for their technical contribution in the project.

Author contributions: all the authors participated in the study design and read and approved the final manuscript. V.C.M drafted the report and lead the analysis, implementation and interpretation. J.M.V.M and G.O.A conducted the laboratory and statistical analysis. D.P.P.P. and C.L.C. supervised the study and supported the concept. G.A.C reviewed the draft report and lead the concept and design.

Data availability statement: all the data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Vega-Cárdenas M, Vargas-Morales JM, Portales-Pérez DP, Gómez-Ojeda A, Luevano-Contreras C, Aradillas-García C. Soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in childhood obesity: association with gene expression of RAGE and cardiometabolic markers. *Nutr Hosp* 2023;40(5):960-966

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04666>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Celia Aradillas-García. Department of Public Health. Faculty of Medicine. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Venustiano Carranza, 2405. Colonia Los Filtros. 78210 San Luis Potosí, Mexico
e-mail: celia@uaslp.mx

Resumen

Introducción: los productos finales de glicación avanzada (AGE) interactúan con el receptor de AGE (RAGE). El RAGE de longitud completa está asociado con la transducción de señales intracelulares y el sRAGE soluble carece de los dominios transmembrana y citoplásmico, actuando como un inhibidor competitivo de la unión de AGE-RAGE. Los niveles de sRAGE en niños sanos están asociados con la expresión de RAGE en la superficie celular. Sin embargo, la expresión de RAGE no se ha explorado en la obesidad infantil.

Objetivo: el objetivo del estudio fue evaluar los niveles de sRAGE y la expresión génica de RAGE en niños y su asociación con marcadores cardiometabólicos.

Métodos: se trata de un estudio transversal con niños de seis a once años, 20 con sobrepeso y 20 con obesidad. Las medidas antropométricas incluyeron la circunferencia de la cintura (cm) (CC), la circunferencia del cuello (NC), el peso (kg), la masa grasa (%), la grasa del tronco (kg), la masa muscular (kg), la altura (cm) y el índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2). Se tomaron muestras de sangre después de una noche de ayuno para medir glucosa (mg/dl) y el perfil de lípidos con métodos colorimétricos. Los sRAGE se determinaron en suero utilizando un ensayo inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se realizó una transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) para analizar los transcriptos de RAGE en células mononucleares de sangre periférica aisladas por Ficoll®-Hypaque.

Resultados: encontramos niveles más altos de RAGE ($p = 0,0315$) y más bajos de sRAGE ($p = 0,0305$) en el grupo de obesidad. El nivel de sRAGE mostró una correlación negativa con RAGE ($r = -0,35$) e IMC ($r = -0,24$), y positiva con el colesterol HDL ($r = 0,29$). El análisis de regresión sugiere que los niveles de HDL-C y RAGE predicen los niveles de sRAGE.

Conclusiones: la expresión de RAGE se asocia con niveles más bajos de sRAGE en la obesidad infantil. Además, los niños obesos muestran marcadores de riesgo cardiometabólico más elevados y una asociación positiva con sRAGE.

Palabras clave:
sRAGE. RAGE. Obesidad infantil. Marcadores cardiometabólicos.

INTRODUCTION

Childhood obesity and overweight represent a major world health problem which is considered as a global epidemic. In Mexico, the prevalence of obesity among children from five to eleven years old is 35.6 % and 38.4 % in adolescents in 2018 (1). Children with obesity are at high risk to present impaired glucose tolerance, insulin resistance, and metabolic syndrome (2). The appearance of these obesity-related complications translates into the increased prevalence of cardiometabolic risk factors in adulthood (3). Therefore, it requires immediate action to prevent its deleterious effects into adulthood. Body mass index (BMI) constitutes the most common obesity diagnostic tool in clinical practice and higher values of BMI have shown a progressive increase in cardiovascular risk (4). However, the use of BMI as an indicator of metabolic health has been debated, given that the concept "metabolically healthy obesity" raises further concerns regarding that could represent a transient state (5). Therefore, the identification of specific molecular biomarkers conferring more accurate assessment of childhood obesity and related metabolic alterations is required.

Erusalimsky et al. discussed the functions of soluble receptor for glycation end-products (sRAGE) and the evidence supporting their use as a promising biomarker of disease risk (6). The cell surface transmembrane multiligand receptor for advanced glycation end-products (RAGE) encoded by the AGER gene is expressed predominantly in the lung, spleen and immune cells, playing an important role in the responses to cell injury stimuli derived from oxidative stress (7). RAGE can interact with diverse ligands such as danger signaling molecules (DAMPs), pathogen-associated molecular pattern molecules (PAMPs) and advanced glycation end-products (AGEs). AGEs are a group of harmful molecules formed by non-enzymatic glycation of biomolecules (mainly protein) with reducing sugars, and their production increases under the conditions of long-term hyperglycemia and pro-inflammatory/pro-oxidative state. AGEs-RAGE interaction leads in NF- κ B and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) activation, pathways involved in the generation

of inflammatory responses such as cytokine release, oxidative stress and apoptosis, which overall contribute to the progression of adiposity-related cardiometabolic diseases (8,9). The soluble isoform sRAGE counteracts AGE-RAGE interaction. sRAGE arises from the cleavage of the extracellular region of the membrane-associated receptor, acting as a competitive inhibitor and thereby protecting against tissue injury and inflammation (10).

sRAGE levels have been measured in childhood in search for associations with disease states (11-16). Several studies reported lower levels of sRAGE in end-stage of renal disease, cardiovascular complications, diabetes and obesity than in healthy subjects (17-21), providing further support to the protective role of sRAGE. In adolescents with obesity, its role as a biomarker of endothelial dysfunction has been suggested, given this association with flow-mediated vasodilation (FMD) (22). It has been reported that obese children and adolescents showed diminished amount of plasma sRAGE compared with normoweight counterparts and negatively correlated with cardio metabolic risks factors (23).

Disease states exhibit lower amount of sRAGE, and this could be partially explained because certain pathological conditions are accompanied by an elevation of AGEs that could be related to an increase of RAGE expression (24). However, RAGE transcript levels related to childhood obesity have not been explored. In this cross-sectional study, the total circulating sRAGE was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and AGER expression levels related to full length isoform of RAGE, to explore the relationships with cardiometabolic risk factors in childhood obesity.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION

In this cross-sectional study, anthropometric measurements including height and weight were taken in a total of 260 children

between the ages of 6-11 years old who attend at the three full-time school programs located in Escalerillas, San Luis Potosí, México. The above assessment shows that 15.7 % of the children had overweight and 11.1 % had obesity according to Z scores of BMI for age (BMI/A) and taking into consideration the date of birth and gender. BMI/A was classified according to the World Health Organization (WHO) criteria (25). We invited overweight or obese children both male and female by convenience sampling to participate in this study and 40 children were recruited. All the participants were informed of the objective and activities of the study. Both parents and students read the informed consent and assent, respectively, and indicated their agreement to participate in the study. This study was conducted following the guidelines of the Committee of Health Education and Research of the Health Secretary of San Luis Potosí, in San Luis Potosí, Mexico (register number SLP/012-2017) and was approved by the local University Ethics Committee (CONBIOETI-CA-24CEI-003-20190726).

ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL MEASUREMENTS

All participants underwent physical examination and anthropometric assessment included height (cm), weight (kg), BMI (kg/m²), waist circumference (WC) (cm), neck circumference (NC) (cm), fat mass (FM) (%), free fat mas (FMM) (kg) and central fat mass (CFM) (kg). A bioelectrical impedance analyzer (Tanita BC-418) (Tanita Corp., Tokyo, Japan) and stadiometer (Seca 213) were placed on a flat surface. A standardized nutritionist took these measurements. BMI was calculated using Quetelet formula (kg/m²) and interpreted as Z scores based on age and gender. The classification used was proposed by the WHO; categories were obesity (> 2 Z score) and overweight (> 1 Z score). Furthermore, WC and NC were measured using a Lufkin Executive® Thinline 2 m, W606PM metal tape (Lufkin W606PM, Sparks, MD, USA) to the nearest 0.1 cm with the children standing upright. WC measurement was taken at the midpoint between the iliac crest and the last rib, taken in the narrowest part of the abdomen and at the end of normal expiration. WC risk level for cardiometabolic risk was determined as those above the > 90th percentile, according to percentiles in Mexican-American children (26).

Finally, NC was measured at the level of the thyroid cartilage aligned horizontally, head held erect, and eyes facing forward, as it has been previously described (27).

Blood samples (6 ml) were collected with a BD Vacutainer® system, with a previous 12-hour fasting. The serum was separated to determine fasting plasma glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL-C), low-density lipoproteins (LDL-C), and triglycerides (TG). Samples were processed in a BS 300 Mindray Autoanalyzer, and the fasting plasma glucose was determined by the glucose peroxidase method. The findings were done in a certified clinical analysis laboratory.

SERUM ANALYSIS

The serum levels of total sRAGE were determined using a specific sandwich ELISA kit (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). This ELISA is designed to measure human RAGE (extracellular domain) in cell culture supernatants, serum, and plasma. Measurements were performed in duplicates and the results were averaged. The minimum detectable dose of human RAGE was determined to be 3 pg/ml. The detection limit of the assay was 10 pg/ml. The intra or the inter-assay CV were < 5 and < 10 %, respectively.

GENE EXPRESSION

Total RNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells (PBMC) using TRIzol™ reagent (Invitrogen™) according to the manufacturer's instructions. RNA concentration and purity were determined with a spectrophotometer (Synergy™ HT, BioTek). A total amount of 100 ng of RNA was used to synthesize cDNA with a High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems™). A total of 250 ng of cDNA were used as a template to perform qPCR using TaqMan® Universal Master Mix (Applied Biosystems™). To evaluate the mRNA expression of RAGE, iTaq™ Universal SYBR Green Supermix and specific primers for AGER (sense: 5'-gcatcagcatcatcgaaacca-3', antisense: 5'-tgcac-gctccctctt-3') were used. The analysis was performed on the CFX96 Touch™ Real-Time System (BioRad). The data were analyzed with the 2-ΔCq method against the level of the transcripts ACTIN for mRNAs.

STATISTICAL ANALYSIS

Data are shown as the mean ± standard deviation (SD) or the mean ± SD. The distribution of each one of the variables was assessed by the Shapiro-Wilk test. The assessment of differences in the levels of sRAGE between children with overweight or obesity was determined using both parametric t test. The statistical analysis was performed using InStat GraphPad software (InStat GraphPad Inc., San Diego, CA, USA), version 7.0. Spearman's correlation coefficient was evaluated for correlation analysis. Univariate and multivariate linear regression models were estimated to assess the possible dependence of sRAGE on some explicative variables. Multivariate model (by stepwise procedure) was estimated considering the following independent variables: WC, glucose triglycerides (TG), and HDL-C. Statistical analyses were performed using SPSS 20.0 for Window package. A p-value lower than 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 40 children of both genders were evaluated with a mean (IR) age of 8.6 (6.3-11.1), 40 % were boys (n = 16)

and 60 % were girls ($n = 24$). Anthropometric characteristics, glucose, and lipid profile of the individuals are summarized in table I. The two groups were comparable for age and sex and no significant age differences were detected. In the obesity group, the mean (SD) BMI Z-score was 2.86, 60 % of the children in this group presented abdominal obesity (WC > 90 percentile), and mean WC was 78.66 ± 8.09 .

Figure 1 shows the distribution of circulating sRAGE levels between overweight and obesity children. Moreover, sRAGE serum levels were higher in the overweight group compared to the obesity group ($p = 0.0366$) (Fig. 1A) and RAGE expression levels were higher in the obesity group ($p = 0.0315$) (Fig. 1B). Serum

sRAGE was noted to have a significant inverse correlation with RAGE expression levels ($r = -0.3528$, $p = 0.0407$) (Fig. 2).

Correlation analysis between cardiometabolic markers, RAGE and sRAGE levels are reported in table II. Only serum sRAGE levels were significantly correlated with the cardiometabolic risk factor HDL-cholesterol ($r = 0.297$, $p = 0.032$). The associations among sRAGE and the main cardiometabolic risk factors and RAGE expression levels were analyzed by univariate linear regression analysis (Table III). To investigate the independent effect of cardiometabolic risk factors on sRAGE levels, a multivariate stepwise regression analysis was performed (Table IV). The above suggests that HDL-C and RAGE levels represent predictors of sRAGE.

Table I. Comparison analysis of cardio-metabolic risk factors between groups

| | Overweight 20 | Obesity 20 | <i>p</i> |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| Sex | 6 males 14 females | 10 males 10 females | |
| Age (years) | 8.50 ± 1.62 | 9.13 ± 1.41 | 0.1858 |
| BMI-Z score | 1.48 ± 0.31 | 2.86 ± 0.65 | < 0.0001 |
| Waist circumference (cm) | 65.95 ± 6.10 | 78.66 ± 8.09 | < 0.0001 |
| Neck circumference (cm) | 28.80 ± 2.55 | 31.89 ± 1.93 | < 0.0001 |
| Fat mass (%) | 27.39 ± 2.92 | 34.96 ± 5.37 | < 0.0001 |
| Trunk fat (kg) | 4.05 ± 0.92 | 7.02 ± 1.87 | < 0.0001 |
| Muscular mass (kg) | 24.34 ± 4.59 | 30.55 ± 5.68 | 0.0003 |
| Glucose (mg/dl) | 84.83 ± 7.31 | 86.65 ± 5.50 | 0.3510 |
| Triglycerides (mg/dl) | 137 ± 61.74 | 173.7 ± 66.59 | 0.0752 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 156.9 ± 27.94 | 167.6 ± 19.29 | 0.4415 |
| HDL-cholesterol (mg/dl) | 43.18 ± 9.13 | 39.89 ± 9.90 | 0.1486 |
| LDL-cholesterol (mg/dl) | 89.42 ± 25.00 | 94.65 ± 14.10 | 0.4197 |

Mean and standard deviation are shown. BMI: body mass index; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein. According to the Bonferroni test, *p* value between overweight and obesity groups is $p < 0.0001$.

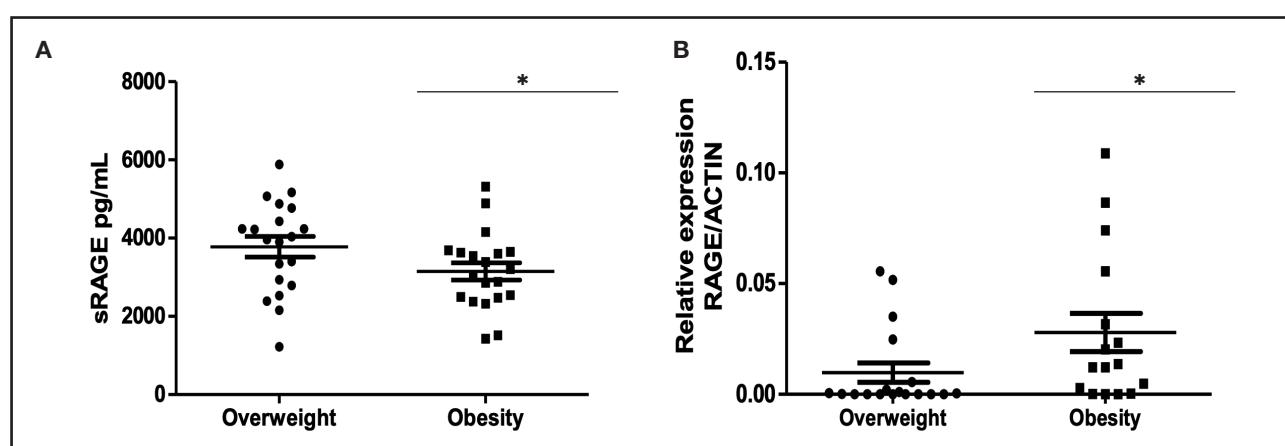
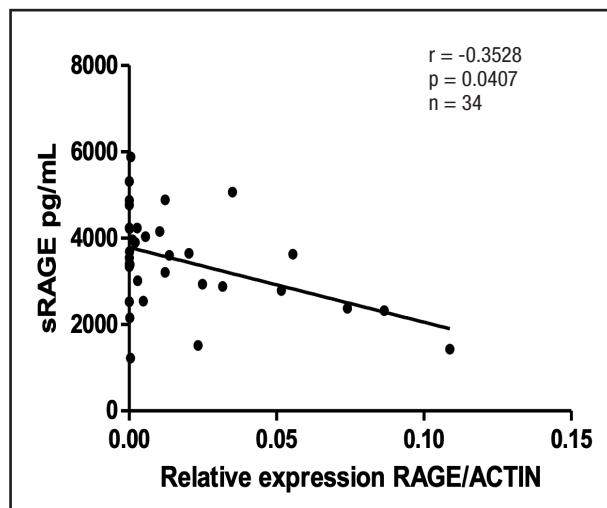


Figure 1.

Distribution of sRAGE and RAGE levels between tested groups. A. Serum sRAGE concentrations were measured by multiplex immunoassay and analyzed by t-test. B. Relative expression of RAGE was measured by RT-qPCR from peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in individuals within the two groups and analyzed by t-test. Graphs show medians with a range. Statistical significance is shown as * $p < 0.05$. Circles indicate the overweight group and squares indicate the obesity group.

**Figure 2.**

Correlation observed between sRAGE and RAGE levels. Correlation between relative expression of RAGE in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and serum levels of sRAGE were analyzed using Pearson's (r) correlation. Graphs show means \pm SEMs. Statistical significance is shown as $*p < 0.05$.

Table II. Correlation analysis among sRAGE, RAGE and cardiometabolic risk factors

| | | sRAGE | RAGE |
|---------------------------|----------|--------------|-------------|
| BMI Z-score | <i>r</i> | -0.249 | 0.131 |
| | <i>p</i> | 0.121 | 0.421 |
| Waist circumference (cm) | <i>r</i> | -0.046 | 125 |
| | <i>p</i> | 0.778 | 0.441 |
| Neck circumference (cm) | <i>r</i> | -0.005 | -0.006 |
| | <i>p</i> | 0.997 | 0.972 |
| Fat mass (%) | <i>r</i> | -0.143 | 0.198 |
| | <i>p</i> | 0.380 | 0.220 |
| Muscular mass (kg) | <i>r</i> | 0.052 | 0.131 |
| | <i>p</i> | 0.750 | 0.419 |
| Glucose (mg/dl) | <i>r</i> | 0.119 | 0.076 |
| | <i>p</i> | 0.465 | 0.642 |
| Triglycerides (mg/dl) | <i>r</i> | -0.254 | 0.021 |
| | <i>p</i> | 0.113 | 0.898 |
| Total cholesterol (mg/dl) | <i>r</i> | -0.138 | 0.105 |
| | <i>p</i> | 0.403 | 0.519 |
| HDL-cholesterol (mg/dl) | <i>r</i> | 0.297 | 0.020 |
| | <i>p</i> | 0.032* | 0.454 |
| LDL- cholesterol (mg/dl) | <i>r</i> | -0.061 | 0.082 |
| | <i>p</i> | 0.709 | 0.614 |

BMI: body mass index; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; sRAGE: soluble receptor for advanced glycation end-products; RAGE: receptor for advanced glycation end-products. Pearson's correlation test has been made. *Correlation is significant, $p < 0.05$.

Table III. Statistically significant associations at univariate linear regression analysis

| Predictors | B | <i>p</i> -value |
|---------------------|------------|-----------------|
| sRAGE | | |
| Waist circumference | -6.721 | 0.721 |
| Glucose | 59.625 | 0.056 |
| HDL-cholesterol | 47.39 | 0.035 |
| Triglycerides | -0.817 | 0.789 |
| RAGE | -13,994.46 | 0.270 |

sRAGE: soluble receptor for advanced glycation end-products; RAGE: receptor for advanced glycation end-products; HDL: high density lipoprotein.

Table IV. Associations at multivariate stepwise regression analysis

| Predictors | B | <i>p</i> -value |
|---------------------|------------|-----------------|
| sRAGE | | |
| Waist circumference | -0.007 | 0.967 |
| Glucose | .144 | 0.359 |
| HDL-cholesterol | .299 | 0.051 |
| Triglycerides | -.248 | 0.108 |
| RAGE | -13079.530 | 0.047 |

sRAGE: soluble receptor for advanced glycation end-products; RAGE: receptor for advanced glycation end-products; HDL: high density lipoprotein.

DISCUSSION

This study suggests that obesity children display significantly lower sRAGE serum levels than overweight children, and shows the relationships between anthropometric, biochemical and adiposity parameters of cardio-metabolic risk in prepubertal children. The results support the observation that in overweight/obesity lower levels of the soluble receptor are found compared to lean controls in study population that included children and adolescents (22,23). However, the distinction between both levels of adiposity had not been evaluated. Moreover, in our study a significant association between HDL and sRAGE serum levels was documented. At regression analysis HDL was an independent predictor of sRAGE serum levels, therefore childhood obesity seems to play a regulating role on the metabolic homeostasis.

sRAGE is implicated in the pathogenesis of several adiposity-related disorders, showing a lower serum level of the receptor compared to normal weight controls. However, research involving adolescents are contradictory (28). Oxidative stress markers have been proved to be involved in the progression of the most relevant liver disease present in childhood and adolescence obesity, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), showing a significantly lower amount of sRAGE in obese prepubertal children with liver steatosis (29). However, the key role of sRAGE in obesity,

especially in a pre-pubertal population without a chronic disease, has been poorly explored.

Childhood overweight and obesity (especially in prepubertal age), the relationships between oxidative stress, stressors and antistressors, biochemical features and anthropometric variables, considered as markers of cardiometabolic risk, have not been widely investigated. There is a need to identify individuals at the highest risk that could later lead to vascular complications and diabetes and to an adverse cardiovascular health (30). The above shows the importance of assessing an oxidative profile including more than one member of the RAGE axis and exploring the association with cardiometabolic risk factors. To address this issue, we have shown for the first time the AGER, the gene encoding RAGE expression levels analysis related to childhood obesity. Given that RAGE can release from a diverse number of splice variants, where the full-length RAGE variant has been fully characterized, the altered variants of RAGE incapable of transducing signals were excluded from the primers design (31,32). We found that individuals with obesity exhibit higher AGER transcripts levels compared with the overweight group. However, RAGE expression shows no association with cardiometabolic risk factors in the study groups. At regression analysis, RAGE was an independent predictor of sRAGE serum levels, which is in accordance with a recent study reporting that basal levels of sRAGE are significantly negatively correlated with RAGE cell surface expression in healthy children (33).

The main limitation of this study is related to its sample size. However, our research group has achieved positive results for the analysis of gene expression in small numbers of patients (34,35). It might be argued that another limitation of the present study is the lack of normal-weight control group. Previous studies include individuals with overweight or obesity in the same group for later comparison with normal weight controls. Nevertheless, the main strength of the current study is the fact that it shows that receptors for advanced glycation end-products are differentially expressed among overweight and obesity status.

Cardiometabolic risk factors are altered in childhood overweight and obesity. Moreover, in our study, at regression analysis only HDL-C levels were an independent predictor of sRAGE serum levels, suggesting that the HDL and sRAGE molecules play a fundamental role in reducing the cardiometabolic risk and provide relevant information that supports the hypothesis of the differences between overweight and obesity, favoring the use of specific biomarkers.

For the first time, a comparative analysis of the sRAGE and RAGE levels between overweight and obesity pre-pubertal children has been performed, showing that HDL was an independent predictor of sRAGE serum levels. However, future research is needed to fully elucidate the differences among bout adiposity degrees and test the plausibility of sRAGE and RAGE transcript as a novel biomarker of obesity-related cardiometabolic risk.

REFERENCES

1. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. National Health and Nutrition Survey 2018-19: methodology and perspectives. *Salud Pública Mex* 2019;61(6):917-23. DOI: 10.21149/11095
2. Caprio S, Santoro N, Weiss R. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nat Metab* 2020;2(3):223-32. DOI: 10.1038/s42255-020-0183-z
3. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med (Baltim)* 1993;22(2):167-77. DOI: 10.1006/pmed.1993.1014
4. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018;3(4):280-7. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0022
5. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G, EASO SAB Working Group on IBM. Beyond BMI: phenotyping the obesities. *Obes Facts* 2014;7(5):322-8. DOI: 10.1159/000368783
6. Erusalimsky JD. The use of the soluble receptor for advanced glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes. *Redox Biol* 2021;42:101958. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101958
7. Teissier T, Boulanger É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammation. *Biogerontology* 2019;20(3):279-301. DOI: 10.1007/s10522-019-09808-3
8. Waghela BN, Vaidya FU, Ranjan K, Sufiyan Chhipa A, Sagar Tiwari B, Pathak C. AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer. *Mol Cell Biochem* 2021;476(2):585-98. DOI: 10.1007/s11010-020-03928-y
9. Prasad K, Mishra M. AGE-RAGE stress, stressors, and antistressors in health and disease. *Int J Angiol* 2018;27(1):1-12. DOI: 10.1055/s-0037-1613678
10. Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, Gee AD. Targeting the receptor for advanced glycation end-products (RAGE): a medicinal chemistry perspective. *J Med Chem* 2017;60(17):7213-32. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00058
11. Lim MJ, Zinter MS, Chen L, Yee Wong KM, Bhalla A, Gala K, et al. Beyond the alveolar epithelium: plasma soluble receptor for advanced glycation end products is associated with oxygenation impairment, mortality, and extrapulmonary organ failure in children with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2022;50(5):837-47. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005373
12. El-Saeed GSM, Fadel F, Elshamaa MF, Galal REE, Elghoroury EA, Nasr SA, et al. Advanced glycation end products and soluble receptor as markers of oxidative stress in children on hemodialysis. *Ren Fail* 2015;37(9):1452-6. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1077317
13. Saifwat NA, Kenny MA. Soluble receptor for advanced glycation end products as a vasculopathy biomarker in sickle cell disease. *Pediatr Res* 2018;84(6):869-74. DOI: 10.1038/s41390-018-0221-7
14. Hoffman WH, Ishikawa T, Blum J, Tani N, Ikeda T, Artlett CM. Soluble receptor for glycation end-products concentration increases following the treatment of severe diabetic ketoacidosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12(2):160-7. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0076
15. Aversa T, Ruggeri RM, Corica D, Cristani MT, Pepe G, Vicchio TM, et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products are reduced in euthyroid children with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis: a pilot study. *Horm Res Paediatr* 2021;94(3):144-50. DOI: 10.1159/000517341
16. Patregnani JT, Fujioji M, Camargo CA, Brooks BA, Hoptyan CE, Mansbach JM, et al. Serum soluble receptor for advanced glycation end products in infants with bronchiolitis: associations with acute severity and recurrent wheeze. *Clin Infect Dis* 2021;73(9):E2665-72. DOI: 10.1093/cid/ciaa1700
17. Prasad K, Dhar I, Zhou Q, Elmoselhi H, Shoker M, Shoker A. AGES/sRAGE, a novel risk factor in the pathogenesis of end-stage renal disease. *Mol Cell Biochem* 2016;423(1-2):105-14. DOI: 10.1007/s11010-016-2829-4
18. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, Basran RS, Pearce C, Orvold J, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol* 2009;18(4):187-92. DOI: 10.1055/s-0031-1278352
19. Falcone C, Bozzini S, D'Angelo A, Matrone B, Colonna A, Benzi A, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary atherosclerosis: possible correlation with clinical presentation. *Dis Markers* 2013;35(3):135-40. DOI: 10.1155/2013/129360
20. Tam XHL, Shiu SWM, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ, Tan KCB. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in type 2 diabetes. *Clin Sci* 2011;120(2):81-9. DOI: 10.1042/CS20100256

21. Miranda ER, Somal VS, Mey JT, Blackburn BK, Wang E, Farabi S, et al. Circulating soluble RAGE isoforms are attenuated in obese, impaired-glucose-tolerant individuals and are associated with the development of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017;313(6):E631-40. DOI: 10.1152/ajpendo.00146.2017
22. Rodríguez-Mortera R, Luevano-Contreras C, Solorio-Meza S, Gómez-Ojeda A, Caccavello R, Bains Y, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and its correlation with vascular damage in adolescents with obesity. *Horm Res Paediatr* 2019;92(1):28-35. DOI: 10.1159/000501718
23. Corica D, Aversa T, Ruggeri RM, Cristani M, Alibrandi A, Pepe G, et al. Could AGE/RAGE-related oxidative homeostasis dysregulation enhance susceptibility to pathogenesis of cardio-metabolic complications in childhood obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10(JUN):426. DOI: 10.3389/fendo.2019.00426
24. Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H, Naka T, Takahara M, Sakamoto F, et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013;227(2):425-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.016
25. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85(9):660-7. DOI: 10.2471/BLT.07.043497
26. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145(4):439-44. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044
27. González-Cortés CA, Térán-García M, Luevano-Contreras C, Portales-Pérez DP, Vargas-Morales JM, Cubillas-Tejeda AC, et al. Neck circumference and its association with cardiometabolic risk factors in pediatric population. *Medicina (B Aires)* 2019;55(5). DOI: 10.3390/medicina55050183
28. Garay-Sevilla ME, Torres-Graciano S, Villegas-Rodríguez ME, Rivera-Cisneros AE, Wrobel K, Uribarri J. Advanced glycation end products and their receptors did not show any association with body mass parameters in metabolically healthy adolescents. *Acta Paediatr* 2018;107(12):2146-51. DOI: 10.1111/apa.14426
29. D'Adamo E, Giannini C, Chiavaroli V, De Giorgis T, Verrotti A, Chiarelli F, et al. What is the significance of soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in liver steatosis in obese prepubertal children? *Antioxid Redox Signal* 2011;14(6):1167-72. DOI: 10.1089/ars.2010.3719
30. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. *Int J Angiol* 2014;23(1):11. DOI: 10.1055/s-0033-1363423
31. Hudson BL, Carter AM, Harja E, Kalea AZ, Arriero M, Yang H, et al. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *FASEB J* 2008;22(5):1572-80. DOI: 10.1096/fj.07-9909com
32. Robinson AB, Stogsdill JA, Lewis JB, Wood TT, Reynolds PR. RAGE and tobacco smoke: insights into modeling chronic obstructive pulmonary disease. *Front Physiol* 2012;3:301. DOI: 10.3389/fphys.2012.00301
33. García-Salido A, Melen G, Gómez-Piná V, Oñoro-Otero G, Serrano-González A, Casado-Flores J, et al. Circulating soluble RAGE and cell surface RAGE on peripheral blood mononuclear cells in healthy children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(6):649-54. DOI: 10.1515/jpem-2017-0512
34. Vega-Cárdenas M, Uresti-Rivera EE, Cortés-García JD, Briones-Espinoza M, Ruiz-Rodríguez VM, Reynaga-Hernández E, et al. Increased levels of adipose tissue-resident Th17 cells in obesity associated with MiR-326. *Immunol Lett* 2019;211:60-7. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.05.010
35. Martínez-Jiménez V, Cortez-Espinosa N, Rodríguez-Varela E, Vega-Cárdenas M, Briones-Espinoza M, Ruiz-Rodríguez VM, et al. Altered levels of sirtuin genes (SIRT1, SIRT2, SIRT3 and SIRT6) and their target genes in adipose tissue from individual with obesity. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(1):582-9. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.011



Trabajo Original

Nutrición en el anciano

Effect of low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on arterial stiffness in older patients with hypertension and type 2 diabetes

Efecto de una sal baja en sodio aplicada a la dieta china DASH modificada sobre la rigidez arterial en pacientes mayores con hipertensión y diabetes tipo 2

Yujia Zou¹, Jie Tang¹, Fan Zhang¹, Dan Chen¹, Lisha Mu¹, Huini Xu², Pingping Yu³, Yanni Ren¹, Ying Mei³, Lihong Mu¹

¹Department of Epidemiology. School of Public Health. Research Center for Medicine and Social Development. Chongqing Medical University. Chongqing, China.

²Chongqing Nan'an District People's Hospital. Chongqing, China. ³Health Management Center of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing, China

Abstract

Background and purpose: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet has multifunctional health benefits. We evaluated the effects of low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on arterial stiffness in older patients with hypertension and type 2 diabetes.

Methods: sixty-one older adults with hypertension and type 2 diabetes were randomly allocated to low sodium salt group ($n = 31$) or normal sodium salt group ($n = 30$). They were given the Chinese modified DASH diet plus low-sodium salt (52 % sodium chloride) or same diet plus regular salt (99 % sodium chloride) for eight weeks, respectively. Brachial and ankle pulse wave conduction velocity, ankle brachial index and atherosclerosis-related indices were measured at baseline and week 8. In addition, 24-hour urine and blood samples were measured at baseline, the 4th week and the end of the intervention.

Keywords:

Hypertension complicated with type 2 diabetes.
Low sodium salt. DASH diet. Arterial stiffness.
Atherosclerosis related indices.

Results: as compared with the baseline, the low sodium salt group significantly decreased in ankle brachial index (-0.09 ± 0.11 , $p < 0.001$) and brachial and ankle pulse wave conduction velocity (-133.07 ± 265.99 cm/s, $p = 0.010$) at week 8 while the normal sodium salt group only decreased significantly in ankle brachial index (-0.06 ± 0.12 , $p = 0.010$) at week 8.

Conclusion: the low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet may improve arterial stiffness in patients with hypertension and type 2 diabetes. Further research with an extended follow-up is needed.

Received: 06/02/2023 • Accepted: 13/05/2023

Author contributions: Yujia Zou and Jie Tang contributed equally to this manuscript. Study design: LhM, YM and FZ. Acquisition, statistical analysis or interpretation of the data: YjZ, JT, DC, LSM and YnR. Clinical supervision or health management: PpY and HnX. Drafting of the manuscript: YjZ and JT. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding: this research was supported by the Science and Technology Bureau of Chongqing (STBC), China (project no. cstc2019jcx-msxmX0267). The STBC did not participate in the design, implementation, data collection, analysis and article writing process of the study.

Acknowledgments: we thank all the participants and their families, all staff of Chongqing Nan'an District People's Hospital and the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University participating in this project, the field investigation staff and the experts in the research group

Ethics statement: the study protocol was approved by the Ethics Committee of Chongqing Medical University (Approval date: 2020.07.28). Trial registration: Chinese clinical trial registry (ChiCTR2000029017).

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Zou Y, Tang J, Zhang F, Chen D, Mu L, Xu H, Yu P, Ren Y, Mei Y, Mu L. Effect of low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on arterial stiffness in older patients with hypertension and type 2 diabetes. Nutr Hosp 2023;40(5):967-974

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04622>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Lihong Mu. Department of Epidemiology. School of Public Health. Chongqing Medical University. 400016 Chongqing, China
e-mail: 100101@cqmu.edu.cn

Resumen

Antecedentes y propósito: la dieta DASH (del inglés *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) tiene beneficios multifuncionales para la salud. Evaluamos los efectos de una sal baja en sodio aplicada a la versión modificada china de la dieta DASH sobre la rigidez arterial en pacientes mayores con hipertensión y diabetes tipo 2.

Métodos: sesenta y un adultos mayores con hipertensión arterial y diabetes tipo 2 fueron asignados al azar al grupo de sal baja ($n = 31$) o al grupo de sal con contenido normal de sodio ($n = 30$). Se les administró la versión china modificada de la dieta DASH más sal baja en sodio (52 % de cloruro de sodio) o la misma dieta más sal con la cantidad normal de sodio (99 % cloruro de sodio) durante ocho semanas, respectivamente. Se midieron la velocidad de onda de pulso brazo-tobillo, el índice brazo-tobillo y los índices relacionados con la aterosclerosis al inicio del estudio y a la semana 8. Se recogieron muestras de orina y sangre de 24 horas al inicio, a la cuarta semana y al final de la intervención.

Resultados: en comparación con el estado inicial, el grupo de sal baja en sodio disminuyó significativamente el índice brazo-tobillo ($-0,09 \pm 0,11$, $p < 0,001$) y la velocidad de onda de pulso brazo-tobillo ($-133,07 \pm 265,99$ cm/s, $p = 0,010$) en la semana 8, mientras que el grupo de sal con contenido normal de sodio solo disminuyó significativamente en el índice brazo-tobillo ($-0,06 \pm 0,12$, $p = 0,010$) en la semana 8.

Conclusión: la sal baja en sodio aplicada a la versión china modificada de la dieta DASH puede mejorar la rigidez arterial en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2. Se necesitan más investigaciones con un seguimiento prolongado.

Palabras clave:

Hipertensión complicada con diabetes tipo 2. Sal baja en sodio. Dieta DASH. Rigidez arterial. Índices relacionados con la aterosclerosis.

INTRODUCTION

Arterial stiffness is a progressive clinical condition with multiple causes and contributors, characterized by the accumulation of lipids and fibrous elements in the large arteries (1). It is related to cardiovascular diseases, which are the cause of premature deaths. The economic burden of atherothrombotic disease is high and expected to increase with increased survival and the aging population (2). A series of studies have shown that there is a close relationship between arterial stiffness and hypertension, and the development of arterial stiffness may precede that of hypertension (3). In addition, studies have shown that diabetes can also induce the development of arterial stiffness or further accelerate its progression (4).

Unhealthy diet may be an important risk factor for arterial stiffness (5). Studies have found that the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and salt restricted have a good control effect on blood pressure, blood lipid, weight, metabolic status and blood glucose (6), which are related to arterial stiffness (3). However, there are few studies about the effect of low-sodium salt applied to DASH diet on arteriosclerosis in patients with hypertension and type 2 diabetes.

This eight-weeks, randomized, controlled, single-blind trial of older adults with hypertension complicated with type 2 diabetes examined the effects of low sodium salt applied to Chinese modified DASH (CM-DASH) diet on arterial stiffness. We hypothesized that low-sodium salt applied to CM-DASH diet would improve arterial stiffness under safe conditions.

MATERIALS AND METHODS

We recruited the participants by using the following eligibility criteria: a) age ≥ 50 and ≤ 75 years old; b) residence near the hospital, no withdrawal or plan to go out during July–October 2020, possibility of regular follow-up; 3) hypertensive patients with type 2 diabetes (the diagnostic criteria for hypertension are SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg [based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension 2018 Revised Edition] [7] and the diagnostic criteria for diabetes are FBS ≥ 7.0 mmol/l and/or PBS ≥ 11.1 mmol/l [based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2

Diabetes, 2017 edition] [8]) who currently regularly take antihypertensive drugs/hypoglycemic drugs; d) to strictly abide by the daily meals provided by us in the course of the study; and d) all the subjects and their family members living together signed the informed consent. The exclusion criteria were: a) patients with malignant tumor, acute myocardial infarction, stroke within three months or other serious diseases, and expected survival time less than one year; b) increased cortisol disorder or aldosteronism; c) acute diseases such as upper respiratory tract infection, fever, severe diarrhea; d) deaf-mute, dementia, and serious depression or other mental disorders which prevent from communicate normally; e) inability to be followed up due to limited mobility or other reasons; f) renal dysfunction or chronic kidney disease at stage 4 or above; g) abnormal liver function, with alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) level greater than two times the upper limit of normal, or total bilirubin level greater than the upper limit of normal; h) abnormal blood potassium < 3.5 mmol/l or > 5.5 mmol/l, or current use of potassium-preserving diuretics; i) attending to participate in other clinical studies or current consumption of low-sodium diet; and j) other ineligible conditions as adjudicated by investigators.

This eight-weeks, randomized, controlled, single-blind trial of older adults with hypertension complicated with type 2 diabetes was conducted in Chongqing, China, during December, 2020. A total of 61 patients were enrolled and randomly allocated to a low sodium salt group (LSSG; $n = 30$) or a normal sodium salt group (NSSG; $n = 31$), using random number table method. In the coming eight-week period, patients in the LSSG or NSSG were asked to eat 5 g/day low-sodium salt ("Mushroom Chef" was developed by the Shanghai Institute of Ecological Health Sciences; name: solid compound seasoning, executive standard: Q/BAAM0009S, food production license number: SC10334042205441, main ingredients: potassium chloride [31 %], sodium chloride [52 %], carbohydrate [9.2 %], protein [4.4 %]) or normal-sodium salt ("Jingxin" was developed by Chongqing Salt Industry Group Co., Ltd.; name: pure salt, product standard: NY/T1040, sodium chloride content [99 %]) respectively, plus CM-DASH diets. We fully consider the price and availability of local ingredients, the eating preferences of the population and the taste of the food to design the CM-DASH diet daily recipes and CM-DASH diet re-

quirements: (a) rice: whole grain (5:1) and (b) mainly white meat (poultry or fish) and (c) low-fat milk and (d) enough vegetables (mainly green leafy vegetables) and (e) fruits with low sugar content and (f) proper amount of nut food and (g) the daily amount of cooking oil (mainly vegetable oil) < 30 g, salt content < 5 g.

Before the intervention, the data on patients' demographic and socioeconomic status were gathered via an in-person interview. Anthropometry data (weight, body mass index [BMI], waist-hip rate [WHR]), blood pressure (systolic blood pressure [SBP], diastolic blood pressure [DBP]) and blood sugar (fasting blood sugar [FBS], and postprandial blood sugar [PBS]) were measured before and after intervention. Fasting venous blood samples were collected before, at week 4 and after the intervention from all enrolled participants to assess lipid profile, liver function damage and renal function damage indices. In addition, 24-hour urine samples were also collected before, at week 4 and after the intervention to assess potassium and sodium excretion.

Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) is a frequently-used method to measure arteriosclerosis by analyzing the arterial waves of the arm and tibialis, which has the advantages of simple method and good repeatability (9). The ankle-brachial index (ABI) is a non-invasive tool for the assessment of vascular status, which consists of the ratio between the systolic blood pressure of the lower extremity, specifically the ankle, and the upper extremity (10). The baPWV and ABI were measured with Omron Atherosclerosis Detection Device HBP-8000 before and after the intervention. Before the measurement, the subjects were asked not to smoke and rest for more than five minutes.

Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoproteins-cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were used to calculate atherosclerosis related indices:

$$\text{Atherogenic index of plasma (AIP)} = \log(\text{TG [mmol/l]}/\text{HDL-C [mmol/l]}).$$

$$\text{Castelli risk index-I (CRI-I)} = \text{TC (mmol/l)}/\text{HDL-C (mmol/l)}$$

$$\text{Castelli risk index-II (CRI-II)} = \text{LDL-C (mmol/l)}/\text{HDL-C (mmol/l)}$$

$$\text{TG to HDL-C ratio} = \text{TG (mmol/l)}/\text{HDL-C (mmol/l)}$$

The Shapiro-Wilk test was used to test the normal distribution. Quantitative data are shown as mean \pm SD if normally distributed and as median and inter-quartile ranges (25th and 75th percentile) if non-normally distributed. Qualitative data are expressed as a frequency. An independent-samples t-test was used to compare the difference between groups and paired t test was used for changes within group. Quantitative non-normally distributed data (baseline fasting blood glucose [FBG]) were compared using an independent-samples Mann-Whitney U test and correlated-samples Wilcoxon test. Categorical variables were compared using Pearson's Chi-squared test. ANOVA for repeated measurement was used for changes in urine test. SPSS24.0 statistical software was used for statistical analysis. All trials were bilateral, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 61 participants were enrolled in this study, and 59 patients (69.03 ± 4.12 years, 25 male) completed the entire study (two subjects in the NSSG withdrew from the study because of worsening of pre-existing disease or work conflict). There was no significant difference in baseline characteristics except that the postprandial blood glucose in LSSG was higher than that in NSSG (Table I).

As compared to baseline, LSSG showed significant reduction in ABI (-0.09 ± 0.11 , $p < 0.001$), baPWV (-133.07 ± 265.99 cm/s, $p = 0.010$), TG to HDL-C ratio (-0.47 ± 1.06 , $p = 0.021$) and AIP (-0.13 ± 0.26 , $p = 0.012$) at week 8. NSSG only showed significant reduction in ABI (-0.06 ± 0.12 , $p = 0.01$) at week 8. The changes of AIP and TG to HDL-C ratio in the LSSG were significantly higher than those in the NSSG ($p = 0.008$, $p = 0.0013$) (Table II).

As compared to baseline, LSSG showed significant reduction in BMI (-0.24 ± 0.62 , $p = 0.040$), SBP (-14.32 ± 13.04 ,

Table I. Baseline characteristics of patients*

| Variables | LSSG (n = 30) | NSSG (n = 29) | p-value |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Age (years) | 70.00 ± 4.24 | 68.03 ± 3.82 | 0.067 [†] |
| Male, no. (%) | 11 (36.7) | 14 (48.3) | 0.367 [‡] |
| Smoking, no. (%) | 3 (10) | 6 (20.69) | 0.533 [‡] |
| Drinking, no. (%) | 1 (3.33) | 2 (6.90) | 0.254 [‡] |
| SBP (mmHg) | 139.72 ± 15.98 | 134.79 ± 15.24 | 0.231 [†] |
| DBP (mmHg) | 79.07 ± 8.89 | 79.95 ± 8.45 | 0.698 [†] |
| FBG (mmol/l) | 8.65 (6.90, 10.18) | 7.00 (5.90, 9.95) | 0.077 [§] |
| PBG (mmol/l) | 14.55 ± 4.44 | 11.06 ± 3.89 | 0.002 [†] |
| BMI (kg/cm ²) | 25.33 ± 3.08 | 25.19 ± 1.99 | 0.832 [†] |
| WHR (cm) | 0.92 ± 0.05 | 0.92 ± 0.04 | 0.914 [†] |

LSSG: low sodium salt group; NSSG: normal sodium salt group; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FBG: fasting blood glucose; PBG: postprandial blood sugar; BMI: body mass index; WHR: waist-hip rate. *Values are expressed as mean \pm SD, median (first quartile, third quartile) or number, frequency (%). [†]Independent samples t-test. [‡]Chi-squared test. [§]Independent samples Mann-Whitney U test.

$p < 0.001$), DBP (-6.32 ± 5.64 , $p < 0.001$), FBG (-0.75 ± 1.54 , $p = 0.013$) and PBG (-4.50 ± 3.66 , $p < 0.001$) at week 8. NSSG showed significant reduction in SBP (-10.98 ± 12.48 , $p < 0.001$), DBP (-5.24 ± 6.84 , $p < 0.001$), FBG (-0.69 ± 1.62 , $p = 0.030$) and PBG (-2.42 ± 3.15 , $p < 0.001$) at week 8. The changes of PBG in the LSSG were significantly higher than those in the NSSG ($p = 0.023$) (Table II).

As compared to baseline, LSSG showed significant reduction in sodium and sodium/potassium at week 4 (both $p < 0.001$) and at week 8 ($p = 0.015$, $p < 0.001$). While NSSG only showed significant reduction in sodium at week 4 ($p = 0.015$) (Table III). ALT, AST, BUA, BU and SCR of both groups were within the reference range at baseline, at week 4 and at week 8 (Table IV).

Table II. Effect in arteriosclerosis tests, atherosclerosis-related indices, anthropometry, blood pressure and blood glucose*

| | LSSG | NSSG | p-value |
|--|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Arteriosclerosis tests | | | |
| <i>ABI</i> | | | |
| Baseline | 1.16 ± 0.10 | 1.14 ± 0.63 | 0.451 [‡] |
| Final | 1.0 ± 0.10 | 1.08 ± 0.10 | 0.590 [‡] |
| Change | -0.09 ± 0.11 | -0.06 ± 0.12 | 0.307 [‡] |
| p-value | < 0.001 [†] | 0.010 [†] | |
| <i>baPWV</i> | | | |
| Baseline | $1,913.63 \pm 360.66$ | $1,832.26 \pm 396.22$ | 0.413 [‡] |
| Final | $1,780.57 \pm 314.56$ | $1,837.38 \pm 354.17$ | 0.517 [‡] |
| Change | -133.07 ± 265.99 | 5.12 ± 271.99 | 0.053 [‡] |
| p-value | 0.010 [†] | 0.920 [†] | |
| Atherosclerosis related indices | | | |
| <i>CRI-I</i> | | | |
| Baseline | 3.89 ± 0.72 | 4.15 ± 0.78 | 0.186 [‡] |
| Final | 3.70 ± 0.73 | 3.89 ± 0.84 | 0.360 [‡] |
| Change | -0.18 ± 0.68 | -0.26 ± 0.73 | 0.686 [‡] |
| p-value | 0.147 [†] | 0.068 [†] | |
| <i>CRI-II</i> | | | |
| Baseline | 2.19 ± 0.70 | 2.28 ± 0.66 | 0.615 [‡] |
| Final | 2.00 ± 0.56 | 2.10 ± 0.61 | 0.504 [‡] |
| Change | -0.18 ± 0.59 | -0.17 ± 0.50 | 0.920 [‡] |
| p-value | 0.096 [†] | 0.075 [†] | |
| <i>TG/HDL-C</i> | | | |
| Baseline | 1.72 ± 1.16 | 1.21 ± 0.58 | 0.038 [‡] |
| Final | 1.25 ± 0.74 | 1.55 ± 1.07 | 0.218 [‡] |
| Change | -0.47 ± 1.06 | 0.33 ± 1.19 | 0.008 [‡] |
| p-value | 0.021 [†] | 0.142 [†] | |
| <i>AIP</i> | | | |
| Baseline | 0.16 ± 0.25 | 0.04 ± 0.20 | 0.051 [‡] |
| Final | 0.03 ± 0.24 | 0.11 ± 0.26 | 0.233 [‡] |
| Change | -0.13 ± 0.26 | 0.07 ± 0.33 | 0.013 [‡] |
| p-value | 0.012 [†] | 0.260 [†] | |

(Continues on next page)

Table II (Cont.). Effect in arteriosclerosis tests, atherosclerosis-related indices, anthropometry, blood pressure and blood glucose*

| | LSSG | NSSG | p-value |
|--|---------------------|----------------------|---------|
| Atherosclerosis related indices | | | |
| <i>BMI</i> | | | |
| Baseline | 25.33 ± 3.08 | 25.19 ± 1.99 | 0.832‡ |
| Final | 25.09 ± 3.14 | 25.13 ± 1.75 | 0.960‡ |
| Change | -0.24 ± 0.62 | -0.05 ± 0.99 | 0.594‡ |
| p-value | 0.040† | 0.773† | |
| <i>WHR</i> | | | |
| Baseline | 0.92 ± 0.05 | 0.92 ± 0.04 | 0.914‡ |
| Final | 0.90 ± 0.07 | 0.92 ± 0.04 | 0.093‡ |
| Change | -0.02 ± 0.06 | -0.00 ± 0.05 | 0.108‡ |
| p-value | 0.073† | 0.971† | |
| <i>SBP</i> | | | |
| Baseline | 139.72 ± 15.98 | 134.79 ± 15.24 | 0.231‡ |
| Final | 125.40 ± 9.97 | 123.81 ± 12.18 | 0.585‡ |
| Change | -14.32 ± 13.04 | -10.98 ± 12.48 | 0.320‡ |
| p-value | < 0.001† | < 0.001† | |
| <i>DBP</i> | | | |
| Baseline | 79.07 ± 8.89 | 79.95 ± 8.45 | 0.698‡ |
| Final | 72.75 ± 7.43 | 74.70 ± 7.09 | 0.305‡ |
| Change | -6.32 ± 5.64 | -5.24 ± 6.84 | 0.512‡ |
| p-value | < 0.001† | < 0.001† | |
| <i>FBG</i> | | | |
| Baseline | 8.65 (6.90, 10.18) | 7.00 (5.90, 9.95) | 0.694§ |
| Final | 7.45 (6.73, 9.03) | 6.90 (5.90, 8.20) | 0.687§ |
| Change | -0.70 (-1.65, 0.13) | -0.50 (-1.65, -0.70) | 0.521§ |
| p-value | 0.005¶ | 0.025¶ | |
| <i>PBG</i> | | | |
| Baseline | 14.55 ± 4.44 | 11.06 ± 3.89 | 0.002‡ |
| Final | 10.05 ± 3.43 | 8.64 ± 2.85 | 0.091‡ |
| Change | -4.50 ± 3.66 | -2.42 ± 3.15 | 0.023‡ |
| p-value | < 0.001† | < 0.001† | |

LSSG: low sodium salt group; NSSG: normal sodium salt group; ABI: ankle-brachial index; baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity; CRI-I: TC (mmol/l)/HDL-C (mmol/l); CRI-II: LDL-C (mmol/l)/HDL-C (mmol/l); TG to HDL-C ratio: TG (mmol/l)/HDL-C (mmol/l); AIP: log (TG [mmol/l]/HDL-C [mmol/l]); BMI: body mass index; WHR: waist-hip rate; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FBG: fasting blood glucose; PBG: postprandial blood sugar. *Values are expressed as mean ± SD or median (first quartile, third quartile). †Paired samples t-test. ‡Independent samples t-test. §Independent samples Mann-Whitney U test. ¶Correlated samples Wilcoxon test. p < 0.05.

Table III. Effect in 24-hour urinary excretion*

| Observation index | LSSG | | | NSSG | | | p-value† | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------|----------------|----------------|----------------|--------|
| | Baseline | Week 4 | Week 8 | p-value† | Baseline | Week 4 | Week 8 | |
| Sodium (mmol/24 hour) | 153.95 ± 43.01 | 104.66 ± 30.96 | 130.54 ± 52.97 | < 0.00‡ | 151.87 ± 52.62 | 124.25 ± 43.69 | 134.04 ± 55.80 | 0.027§ |
| Potassium (mmol/24 hour) | 43.75 ± 18.27 | 44.38 ± 16.08 | 52.45 ± 24.71 | 0.059 | 44.71 ± 17.12 | 41.80 ± 12.04 | 45.49 ± 19.89 | 0.306 |
| Sodium/potassium | 4.07 ± 1.98 | 2.54 ± 0.87 | 2.79 ± 1.43 | < 0.00§ | 3.64 ± 1.42 | 3.00 ± 0.94 | 3.18 ± 1.29 | 0.063 |

LSSG: low sodium salt group; NSSG: normal sodium salt group. Statistically significant for $p < 0.05$. Bold is statistically significant for $p < 0.05$. Bold is statistically significant for $p < 0.05$. *Values are expressed as mean ± SD. †ANOVA for repeated measurement. ‡Baseline vs week 4 ($p < 0.001$); baseline vs week 8 ($p = 0.015$); week 4 vs week 8 ($p = 0.006$). §Baseline vs week 4 ($p < 0.001$); baseline vs week 8 ($p = 0.024$); week 4 vs week 8 ($p = 0.007$). ¶Baseline vs week 4 ($p = 0.244$); baseline vs week 8 ($p = 0.075$); week 4 vs week 8 ($p = 0.370$). ||p = 0.091; week 4 vs week 8 ($p = 0.370$); p < 0.05.

Table IV. Liver and renal functions damage indices

| LSSG | LSSG | | | NSSG | | | Reference |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| | Baseline | Week 4 | Week 8 | Baseline | Week 4 | Week 8 | |
| Liver function | | | | | | | |
| ALT (umol/l) | 22.00 (16.75, 27.25) | 19.00 (12.75, 29.75) | 20.00 (12.75, 26.25) | 22.00 (16.00, 23.50) | 17.00 (13.00, 22.00) | 19.00 (16.00, 27.50) | 9 ~ 50 |
| AST (umol/l) | 20.00 (16.75, 27.25) | 21.00 (16.75, 27.25) | 19.50 (17.75, 23.25) | 20.00 (18.50, 24.50) | 19.00 (12.75, 29.75) | 22.00 (17.00, 26.50) | 15 ~ 40 |
| Renal function | | | | | | | |
| BUA (μmol/l) | | | | | | | |
| Male | 344.88 ± 90.04 | 358.95 ± 93.20 | 343.64 ± 91.53 | 425.00 ± 80.97 | 419.25 ± 88.39 | 419.85 ± 96.26 | 250 ~ 476 |
| Female | 350.18 ± 94.47 | 381.39 ± 92.12 | 374.09 ± 90.20 | 363.02 ± 114.63 | 342.98 ± 111.68 | 381.35 ± 123.86 | 190 ~ 434 |
| BU (mmol/l) | | | | | | | |
| Male | 6.38 ± 1.69 | 6.90 ± 1.34 | 6.53 ± 1.77 | 6.61 ± 1.58 | 6.68 ± 1.35 | 6.56 ± 1.26 | 3.2 ~ 7.0 |
| Female | 6.34 ± 1.53 | 6.65 ± 1.66 | 6.59 ± 1.69 | 6.30 ± 1.51 | 6.01 ± 1.60 | 6.18 ± 1.71 | 3.2 ~ 7.0 |
| SCR (μmol/l) | | | | | | | |
| Male | 77.65 ± 11.44 | 74.25 ± 8.44 | 68.08 ± 8.86 | 78.97 ± 26.71 | 79.03 ± 24.59 | 75.41 ± 26.86 | 79.6 ~ 132.6 |
| Female | 65.25 ± 13.16 | 66.34 ± 15.53 | 62.89 ± 18.51 | 69.26 ± 18.11 | 67.85 ± 15.95 | 64.01 ± 15.51 | 70.7 ~ 106.1 |

LSSG: low sodium salt group; NSSG: normal sodium salt group; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate aminotransferase; BUA: blood uric acid; BU: blood urea; SCR: serum creatinine.

DISCUSSION

Arteriosclerosis, hypertension and diabetes are risk factors for cardiovascular disease, and arteriosclerosis may be associated with increased blood pressure in the elderly (11), due to the change of artery buffer function, leading to increased blood pressure (12). Normal arterial stiffness was defined as $\text{baPWV} < 1,400 \text{ cm/s}$, borderline arterial stiffness was defined as $1,400 \leq \text{baPWV} < 1,800 \text{ cm/s}$, and elevated arterial stiffness was defined as $\text{baPWV} \geq 1,800 \text{ cm/s}$ (13). The 2013 European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension concluded that an increase in baPWV by 1 m/s was associated with increases in 12 %, 13 %, and 6 % in total cardiovascular events, cardiovascular mortality, and all-cause mortality (14). Professor Wu found that the rate of stroke, the rates of major cardiovascular events and death were lower with the salt substitute than with regular salt (15). Although we found no significant difference between the two groups in decrease of both baPWV and ABI, intragroup comparison showed LSSG significantly reduced in baPWV and ABI. Based on the ESH/ESC guidelines, we believe that long-term use of low-sodium formulations and CM-DASH diets can improve arteriosclerosis and reduce the risk of cardiovascular disease. Studies have shown that the DASH diet may be related to reduced PWV, and in salt-sensitive participants, the low-sodium DASH diet reduced vascular stiffness more than DASH did (16). In a prospective cohort study, daily dietary Na intake and Na:K levels were significantly positively correlated with increased baPWV levels (17). Na may reduce arterial compliance by inducing transforming growth factor (TGF)- β (18), and increase the bioavailability of antioxidant nitric oxide (NO) by decreasing the atherosclerotic process (19). Potassium can improve arterial stiffness by inhibiting free radical formation in vascular endothelial cells and macrophages, vascular smooth muscle cell proliferation, platelet aggregation and arterial thrombosis (20). In addition, DASH diet is rich in anti-inflammatory factors (including unsaturated fatty acids, vitamin C, magnesium, and dietary fiber), which can reduce the expression of serum inflammatory factors IL-6 and C-reactive protein (CRP), thereby delaying and improving atherosclerosis (21).

Lipid metabolism disorder is the most important pathological basis of atherosclerosis. Dyslipidemia can cause vascular endothelial cell dysfunction, which leads to thickening and stiffening of the intima and hypertrophy of the vascular wall, and finally formation of lipid streaks and progression to atherosclerotic plaques (22). Currently, a series of DASH diet intervention trials have found significant reductions in TC, LDL-C, HDL-C, and apolipoprotein a1 in the DASH diet group compared with the control group (23,24), but there are few studies on the atherosclerosis-related indices which are mainly based on whether lipoprotein ratios can be used as potential biomarkers for the early diagnosis of cardiovascular disease (25). In our study, LSSG showed significant reductions in TG/HDL-C ratio and AIP. This indicated that eight weeks of low-sodium salt and CM-DASH diet can improve atherosclerosis by improving lipid metabolism.

Twenty-four-hour urinary excretion showed that both the LSSG and NSSG had the lowest sodium intake at week 4, with a slight increase at week 8, which may indicate better adherence to the CM-DASH diet and low-sodium formulation in the first four weeks than in the last four weeks. A meta-analysis study shows that the participants have low compliance with the DASH dietary pattern, which may be related to the price of ingredients, dietary preference of the population, food availability and dietary taste (26-28). Although localized the DASH diet, we still recommend low-fat milk, whole wheat bread and other foods that are not accepted by Chinese residents in consideration of the balance of nutrients. In addition, although we recommend avoiding condiments like soy sauce and watercress, some patients said they still use condiments.

The low-sodium salt applied to CM-DASH diet can improve arteriosclerosis and reduce the risk of cardiovascular disease. Further research with an extended follow-up is needed.

LIMITATIONS

1. The sample size is relatively small, and the short-term intervention lasting for eight weeks may not fully show the effect of intervention.
2. Due to the semi-open trial, the use of sodium-laden condiments in patients could not be strictly controlled and estimated.

REFERENCES

1. Mitchell GF, Powell JT. Arteriosclerosis: a primer for “in focus” reviews on arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(5):1025-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314208
2. Bauersachs R, Zeymer U, Brière JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: a literature review. *Cardiovasc Ther* 2019;2019:8295054. DOI: 10.1155/2019/8295054
3. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension* 2013;62(6):1105-10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01744
4. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21(5):1835. DOI: 10.3390/ijms21051835
5. Lechner K, Von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(4):394-406. DOI: 10.1177/2047487319869400
6. Juraschek SP, Miller ER, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(23):2841-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.011
7. Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. *Chin J Cardiovasc Med* 2019;24(01):24-56.
8. 2017 Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type II Diabetes. *Chin J Diabetes* 2018;10(01):4-67.
9. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Curr Hypertens Rev* 2014;10(1):49-57. DOI: 10.2174/15734021100114111160957
10. McClary KN, Massey P. Ankle brachial index. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
11. Wu S, Jin C, Li S, Zheng X, Zhang X, Cui L, et al. Aging, arterial stiffness, and blood pressure association in Chinese adults. *Hypertension* 2019;73(4):893-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12396

12. Patel Y, Joseph J. Sodium intake and heart failure. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9474. DOI: 10.3390/ijms21249474
13. Zheng M, Zhang X, Chen S, Song Y, Zhao Q, Gao X, et al. Arterial stiffness preceding diabetes: a longitudinal study. *Circ Res* 2020;127(12):1491-8. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317950
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/eht151
15. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;385(12):1067-77. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675
16. Al-Solaiman Y, Jesri A, Zhao Y, Morrow JD, Egan BM. Low-sodium DASH reduces oxidative stress and improves vascular function in salt-sensitive humans. *J Hum Hypertens* 2009;23(12):826-35. DOI: 10.1038/jhh.2009.32
17. Jung S, Kim MK, Shin J, Choi BY, Lee YH, Shin DH, et al. High sodium intake and sodium to potassium ratio may be linked to subsequent increase in vascular damage in adults aged 40 years and older: the Korean multi-rural communities cohort (MRCohort). *Eur J Nutr* 2019;58(4):1659-71. DOI: 10.1007/s00394-018-1712-3
18. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):932-43. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
19. Edwards DG, Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(1):8-13. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000089
20. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1995;268(4 Pt 2):R825-37. DOI: 10.1152/ajpregu.1995.268.4.R825
21. Yuan S, Bruzelius M, Damrauer SM, Häkansson N, Wolk A, Åkesson A, et al. Anti-inflammatory diet and incident peripheral artery disease: two prospective cohort studies. *Clin Nutr* 2022;41(6):1191-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.04.002
22. Stancel N, Chen CC, Ke LY, Chu CS, Lu J, Sawamura T, et al. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 2016;62(2):320-7. DOI: 10.1373/clinchem.2015.243923
23. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, Lin PH, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74(1):80-9. DOI: 10.1093/ajcn/74.1.80
24. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Arch Med Res* 2019;50(5):285-94. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.08.009
25. Strandjord SE, Lands B, Hibbeln JR. Validation of an equation predicting highly unsaturated fatty acid (HUFA) compositions of human blood fractions from dietary intakes of both HUFAs and their precursors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;136:171-6. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.03.005
26. Scourboutakos MJ, Semnani-Azad Z, L'Abbe MR. Restaurant meals: almost a full day's worth of calories, fats, and sodium. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1373-4. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6159
27. Alger SJ, Agrawal A, Lewis DS. Disparities in access to fresh produce in low-income neighborhoods in Los Angeles. *Am J Prev Med* 2006;30(5):365-70. DOI: 10.1016/j.amepre.2006.01.009
28. Bertoni AG, Foy CG, Hunter JC, Quandt SA, Vitalonis MZ, Whitt-Glover MC. A multilevel assessment of barriers to adoption of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) among African Americans of low socioeconomic status. *J Health Care Poor Underserved* 2011;122(4):1205-20. DOI: 10.1353/hpu.2011.0142



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Characteristics of the metabolically unhealthy phenotype in menopausal resistance training practitioners

Características del fenotipo metabólicamente no saludable en practicantes de entrenamiento de resistencia en la menopausia

Ana Carla Leocadio de Magalhães¹, Vilma Fernandes Carvalho², Sabrina Pereira da Cruz¹, Andrea Ramalho¹

¹Center for Research on Micronutrients. Institute of Nutrition Josué de Castro. Federal University of Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brazil. ²Salgado Oliveira University. Belo Horizonte. Minas Gerais, Brazil

Abstract

Objective: to evaluate clinical, metabolic and body characteristics related to the metabolically unhealthy phenotype (MUH) in menopausal women who practice resistance training (RT).

Methods: cross-sectional study with a sample of 31 women. Clinical and metabolic variables were measured. Body adiposity was assessed by body mass index, waist circumference, visceral adiposity index (VAI) and lipid accumulation product (LAP). Body composition analysis was performed by DEXA.

Results: the prevalence of the MH phenotype was 74.2 %. Metabolically healthy (MH) women were younger, had more years of RT practice, higher HDL-c levels and lower VAI and android/gynoid ratio (A/G) than the MUH women. Women with inadequacy of HDL-c, TG, A/G and VAI had 12.50 (95 % CI: 3.30-47.23), 4.83 (95 % CI: 2.37-9.85), 5.20 (95 % CI: 1.90-14.16) and 3.12 (95 % CI: 1.07-9.04) times greater prevalence of the MUH phenotype, respectively, than those with adequacy of these parameters. Binary logistic regression analysis demonstrated that age is a predictor of the MUH phenotype ($OR = 1.254$; 95 % CI: 1.00-1.56) and this variable showed correlation with TG, VAI and A/G. There was no association between thyrotropin and MUH phenotype in the present sample.

Conclusion: age and visceral adiposity are predictors for the MUH phenotype in RT practitioners in menopause, which may initially be characterized by alterations in serum lipid profile.

Resumen

Objetivo: evaluar las características clínicas, metabólicas y corporales relacionadas con el fenotipo metabólicamente no saludable (MNS) en mujeres menopáusicas que practican entrenamiento de resistencia (ER).

Métodos: estudio transversal con 31 mujeres. Se midieron variables clínicas y metabólicas. La adiposidad corporal se evaluó mediante el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, el índice de adiposidad visceral (IAV) y el producto de acumulación de lípidos (PAL). El análisis de composición corporal fue realizado por DEXA.

Resultados: la prevalencia del fenotipo metabólicamente saludable (MS) fue del 74,2 %. Las mujeres metabólicamente saludables (MS) eran más jóvenes, tenían más años de práctica de ER, niveles más altos de HDL-c y menor IAV y relación androide/ginoide (A/G) que las mujeres MNS. Hubo asociación del fenotipo MNS con los niveles de HDL-c y A/G. Las mujeres con insuficiencia de HDL-c, TG, A/G y IAV tuvieron 12,50 (IC 95 %: 3,30-47,23), 4,83 (IC 95 %: 2,37-9,85), 5,20 (IC 95 %: 1,90-14,16) y 3,12 (IC 95 %: 1,07-9,04) veces mayor prevalencia del fenotipo MNS, respectivamente, que aquellas con adecuación de estos parámetros. El análisis de regresión logística binaria demostró que la edad es un predictor del fenotipo MUH ($OR = 1,254$; IC 95 %: 1,00-1,56) y esta variable mostró correlación con TG, VAI and A/G. No hubo asociación entre la tirotropina y el fenotipo MUH en la presente muestra.

Conclusión: la edad y la adiposidad visceral son predictores del fenotipo MUH en practicantes de ER en la menopausia, que puede caracterizarse inicialmente alteraciones en el perfil plasmático de insípidos.

Palabras clave:

Tirotropina. Obesidad metabólicamente saludable. Menopausia. Composición corporal. Entrenamiento de resistencia.

Received: 03/07/2022 • Accepted: 12/03/2023

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Magalhães ACL, Carvalho VF, Cruz SP, Ramalho A. Characteristics of the metabolically unhealthy phenotype in menopausal resistance training practitioners. Nutr Hosp 2023;40(5):975-983

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04342>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Ana Carla Leocadio de Magalhães. Center for Research on Micronutrients. Institute of Nutrition Josué de Castro. Federal University of Rio de Janeiro. Av. Carlos Chagas Filho, 373. Bloco J, 2º andar, sala 21. Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brazil
e-mail: aninha_leocadio89@yahoo.com.br

INTRODUCTION

The increase in obesity cases among the world population is considered as a serious public health problem because the chronic inflammatory state, typically seen in this disease, is a risk factor for the development of systemic arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome (1). However, while some individuals with excess body mass show alterations in cardiometabolic parameters, there are those who are free from these abnormalities. This presence or absence of clinical and metabolic inadequacies classify these subjects as "metabolically unhealthy" (MUH) and "metabolically healthy" (MH), respectively, based on predefined criteria. The prevalence of MH and MUH phenotypes may vary according to genetic, socioeconomic factors and lifestyle habits; however, it is believed that the pattern of body fat distribution is determinant for the increase in cardiometabolic risk (2).

During menopause, it is estimated that approximately two kilograms are gained every three years, with a significant increase in visceral adipose tissue (VAT) and a decrease in fat-free mass (FFM) (3). These changes in body composition may occur due to reductions in the levels of female sex hormones, estrogen and progesterone, which, in turn, seem to influence the action of thyrotropin (thyroid-stimulating hormone [TSH]), the main marker of thyroid function (4). Recently, some studies have investigated the relationship between serum TSH concentrations and the MH and MUH phenotypes; however, the findings on this topic are scarce and contradictory, and, to date, there are no studies that analyze this relationship in a population of menopausal women (5,6).

As a way to minimize the damage related to the end of the female reproductive life, the practice of physical exercises, especially resistance training (RT), seems to be an effective alternative for influencing the release of inflammatory cytokines discharged by the VAT and promoting improvements in body composition, such as increased FFM and reduced fat mass (FM) (7).

Thus, considering the important hormonal and body changes that occur after menopause, as well as the potential effectiveness of physical exercise, the objective of the present study was to evaluate clinical, metabolic and body characteristics related to the MUH phenotype in women practicing RT during menopause.

METHODS

TYPE OF STUDY AND POPULATION

Observational and cross-sectional study with a sample of RT practitioners going through menopause, selected from a gym located in the city of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. The participants were recruited after answering adverts posted on the academy's bulletin boards. To define the number of participants in the sample, a sample calculation was performed, based on data from a previous pilot study carried out with ten women in a simple random sample to estimate the population standard devi-

ation. After the pilot study, a sample consisting of 31 women was obtained as the ideal minimum size, using the formula:

$$n \geq ([Z\alpha/2 * \sigma]/d)^2 \quad (Z\alpha/2 = Z value; n = number of subjects; \sigma = estimated variance; d = maximum estimation error).$$

The following inclusion criteria were defined: a) being over 45 years of age; b) having had the last menstrual period at least 12 months before; and c) having been practicing RT two days a week, at a minimum, for at least six months. The following criteria were adopted for the exclusion of subjects: a) women with physical limitations or disabilities that prevented the measurement of anthropometric and body composition data; b) women who underwent previous bariatric surgery; c) women who had a history of cancer or thyroid diseases; d) women who underwent sex and/or thyroid hormone replacement; e) smokers and/or women who consumed alcohol in excess (more than 15 g per day); and f) women who practiced another type of physical exercise, in addition to RT.

The study was submitted to the Research Ethics Committee of the Universidade Salgado de Oliveira and approved under protocol 99/2010. All possible participants received the free and informed consent term (*Termo de consentimento livre e esclarecido* [TCLE]) and inclusion in the research was carried out only after the document was signed.

DATA COLLECTION

Data collection was performed by trained health professionals, such as physicians, nurses and physical educators, and laboratory and body composition analyses were performed in an accredited laboratory.

Clinical and laboratory variables

Blood pressure (BP) was measured with a UNITEC mercury column manometer, with cotton cuff and velcro closure. To this end, the recommendations of the Brazilian Guidelines on Arterial Hypertension were followed. As instructed, the sample members had an empty bladder, had not smoked for at least 30 minutes nor ingested alcoholic beverages, coffee or food. They also had not exercised for at least an hour. Three measurements were performed, with an interval of one to two minutes between them. The BP value considered was equivalent to the average of the last two measurements (8).

The assessment of serum concentrations of TSH, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and blood glucose were obtained by venipuncture, within 12 hours of fasting, with a specific kit for each of the variables. Blood glucose, TG and HDL-c were evaluated by the enzymatic calorimetric method (Gold Analisa®), while for the TSH measurement the third generation chemiluminescence method was used, with a DPC® kit (Diagnostic Products Corporation) and an Immulite 2000® device.

The classification of BP, lipid profile and fasting blood glucose was performed according to the cut-off points proposed by the Sociedade Brasileira de Hipertensão (10), the Sociedade Brasileira de Cardiologia (9) and the Sociedade Brasileira de Diabetes (10), respectively.

Anthropometric and body composition assessment

The measurement of anthropometric variables and the assessment of body composition were performed with the participants wearing appropriate clothing, such as tops and shorts. For the analysis of body composition, a DEXA device, brand GE® lunar I, model 40782, was used. Body composition and height variables (in meters [m]) were calculated using the Encore 2007 program, version 11.3. Information on the total body mass, fat mass (FM), body fat percentage (%BF) and android/gynoid ratio (A/G) was obtained. Among the components analyzed, the %BF was classified according to the Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology (AACE/ACE), whose cut-off point for inadequacy is ≥ 35% (11).

Body mass index (BMI) was calculated by dividing the body mass (in kilograms [kg]) by height (in square meters [m^2]), and this variable was classified after considering the cut-off points proposed by the World Health Organization (WHO) (12). For statistical purposes, we chose to classify the sample as "eutrophy" and "overweight" for BMI between 18.5 and 24.9 kg/ m^2 and ≥ 25.00 kg/ m^2 , respectively.

Body adiposity distribution was assessed by A/G, WC, visceral adiposity index (VAI) and lipid accumulation product (LAP). The measurement of WC was performed at the end of a deep inspiration, using an inextensible measuring tape (precision of 0.1 cm), positioned at the midpoint between the lower costal margin and the iliac crest, as recommended by the Brazilian Guidelines for Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome (13). To classify this variable, the cut-off point for inadequacy utilized was > 88 cm, as suggested by the National Cholesterol Education Program ATP III (NCEP-ATP III) (16).

The VAI calculations proposed by Amato et al. (15) were utilized, using the variables WC (in centimeters [cm]), BMI and serum concentrations of TG and HDL-c (in mmol/l), as demonstrated by the formula:

$$VAI_{\text{women}} = \left(\frac{WC}{36.58 + (1.89 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL-c} \right)$$

LAP was calculated considering WC (cm), TG (in mmol/l) and a constant of 58, referring to a minimum WC value, which comprises only the number of abdominal muscles, viscera and bone content: LAP women = (WC - 58) × (TG) (16). VAI and LAP were classified according to the cut-off point established by Eickemberg et al. (17) (inadequacy of VAI: ≥ 1.44; inadequacy of LAP: ≥ 22.64).

Classification of MH and MUH phenotypes

The MH and MUH phenotypes were classified according to the Comorbidity Criteria (18), in which individuals who do not have type 2 diabetes mellitus, systemic arterial hypertension or dyslipidemia are considered to be MH. To this end, the following considerations were made:

1. For the diagnosis of systemic arterial hypertension: self-reported medical diagnosis; use of antihypertensives; or SBP: ≥ 140 mmHg; DBP: ≥ 90 mmHg during the assessment.
2. For the diagnosis of type 2 diabetes mellitus: fasting blood glucose concentrations ≥ 126 mg/dl, or blood glucose after two hours of consumption of 75 g of anhydrous glucose ≥ 200 mg/dl, or glycated hemoglobin > 6.5%, or oral/subcutaneous use of hypoglycemic medication, or self-report of previous diagnosis of the disease.
3. For the diagnosis of dyslipidemia: HDL-c: < 50 mg/dl; TG: ≥ 150 mg/dl; or use of medication for lipid control.

RT practice

Information on the time (in years and minutes/week) and weekly frequency of RT was obtained using a questionnaire developed by the research team, validated among health professionals participating in the study, as performed in previous studies (19,20). There was no intervention in the RT practice performed by the sample. These exercises were performed with the accompaniment of physical education professionals from the academy and according to the recommendations of the American College of Sports Medicine (21).

Statistical analysis

The normality of the variables was verified using the Shapiro-Wilk test, from which it was decided to use parametric tests for statistical analysis. Data presentation was made by mean and standard deviation (SD). To compare the continuous variables between the MH and MUH phenotypes, the Student's test was used. The association between categorical variables was evaluated using the Chi-squared test (χ^2) or Fisher's exact test (frequency < 5) and the prevalence ratio. The correlation between continuous variables was analyzed by Pearson's correlation, and the correlation factor (r) was classified as strong for values above 0.6, moderate for values between 0.4 and 0.59, and low for values below 0.39. A binary logistic regression analysis was performed to verify whether age can be a predictor of the MUH phenotype. A significance level of 5% was adopted (p-value ≤ 0.05) and the analyses were performed using the SPSS program, version 21.

RESULTS

Among the 189 women who enrolled in the study, only 76 were considered as eligible, though only 31 completed all

stages of it. The mean age of the sample was 52.29 ± 4.56 years, BMI: $26.14 \pm 4.93 \text{ kg/m}^2$, TSH: $2.23 \pm 0.89 \text{ IU/ml}$, time in years of RT practice: 11.29 ± 14.11 and weekly frequency of RT: 4.00 ± 1.15 days/week (Table I).

The MH and MUH phenotypes were present in 74.2 % and 25.8 %, respectively, of the total sample. MH women were younger (51.26 ± 4.44 years; MUH: 55.37 ± 3.88 years, p-value = 0.03), performed RT for a longer time in years (11.70 ± 13.70 ; MUH: 3.81 ± 3.66 , p-value = 0.01) and showed higher mean serum HDL-c concentrations ($72.13 \pm 13.59 \text{ mg/dl}$; MUH: $48.37 \pm 7.55 \text{ mg/dl}$, p-value < 0.01), lower VAI (0.81 ± 0.37 ; MUH: 1.63 ± 0.85 , p -value = 0.03) and A/G (0.79 ± 0.15 ; MUH: 0.98 ± 0.22 , p-value = 0.01) when compared to MUH women (Table II).

The analysis of association of clinical, metabolic and body variables with metabolic phenotypes is shown in table III. Inadequacy of BP and fasting glycemia were not identified in the total sample, so the MUH phenotype was characterized only by lipid inadequacies. Seventy-five per cent of the MUH women showed inadequacy of HDL-c and 25 % of TG, with a statistically significant difference for the former when compared to MH women (p-value = 0.01).

There was greater inadequacy of A/G among MUH women when compared to MH ones, with a statistically significant difference between metabolic phenotypes (MUH: 50.0 %; MH: 21.7 %, p-value = 0.01). MUH women also had a higher prevalence of overweight by BMI (MUH: 75.0 %; MH: 47.8 %) and greater inadequacy of WC (MUH: 50.00 %; MH: 39.1 %), VAI (MUH: 37.5 %; MH: 8.7 %), LAP (MUH: 50.0 %, MH: 21.7 %) and %BF (MUH: 87.5 %; MH: 47.8 %) when compared to MH women, although no statistically significant difference was found between MH and MUH.

Among the variables analyzed, women with inadequacies of HDL-c, TG, A/G and VAI showed a higher prevalence of presenting the MUH phenotype, in the order of 12.50 (95 % CI: 3.30-47.23), 4.83 (95 % CI: 2.37-9.85), 5.20 (95 % CI: 1.90-14.16) and 3.12 (95 % CI: 1.07-9.04), respectively, than those with adequacy of these components (Table IV). Binary logistic regression analysis was performed to verify whether age preceded the MUH phenotype. The model containing an age was significant ($\chi^2[1] = 4,981$; p = 0.03, R^2 Nagelkerke = 0.218) (OR = 1.254; 95 % CI: 1.00-1.56).

There was a positive correlation between age and TG. Time in years of RT presented a positive correlation with HDL-c and an inverse correlation with SBP and DBP. BMI and WC were positively correlated with SBP. The variables of visceral adiposity, A/G and IAV, demonstrated an inverse correlation with HDL-c and a positive correlation with fasting glucose and TG. The latter also showed a positive correlation with PAL (Table V).

DISCUSSION

Menopause is considered as a risk factor for the development of the MUH phenotype since the reduction in estrogen and pro-

gesterone concentrations favors the accumulation of VAT (22). However, data found in the present study demonstrate a higher prevalence of the MH phenotype, unlike the findings by Lwow et al. (23), in a cross-sectional study with menopausal women, in which 82.7 % had the MUH phenotype. The difference between these results can be explained by the use of different criteria for classifying metabolic phenotypes and by the fact that only women practicing RT were included in the present sample, unlike the aforementioned study, in which the practice of physical activity is not mentioned.

Table I. Characteristics of total sample

| | Total sample (n = 31) |
|---|---------------------------|
| | Mean ± standard deviation |
| General characteristics | |
| Age (years) | 52.29 ± 4.56 |
| Time_years (RT) | 11.29 ± 14.11 |
| Time_week (RT) (min/week) | 289.35 ± 216.22 |
| Freq_week (RT) (days/weak) | 4.00 ± 1.15 |
| Clinical and metabolic characteristics | |
| SBP (mmHg) | 122.70 ± 7.80 |
| DBP (mmHg) | 78.61 ± 5.85 |
| TSH (UI/ml) | 2.23 ± 0.89 |
| HDL-c (mg/dl) | 66.66 ± 16.14 |
| TG (mg/dl) | 82.90 ± 47.05 |
| Fasting blood glucose (mg/dl) | 88.41 ± 6.21 |
| Body characteristics | |
| BMI (kg/m^2) | 26.14 ± 4.93 |
| WC (cm) | 80.31 ± 7.62 |
| VAI | 1.02 ± 0.63 |
| LAP | 21.64 ± 15.26 |
| %FB | 37.92 ± 6.18 |
| A/G | 0.84 ± 0.19 |

Data shown as mean and standard deviation. Time_years (RT): time of resistance training in years; Time_week (RT) (min/week): time of resistance training in minutes per week; Freq_week (RT): weekly frequency of resistance training; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TSH: thyroid stimulating hormone; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; BMI: body mass index; WC: waist circumference; VAI: visceral adiposity index; LAP: lipid accumulation product; %FB: percentage of body fat; A/G: android/gynoid ratio.

Table II. Comparison of clinical, metabolic and body variables between metabolic phenotypes

| | MH | MUH | p-value* |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| | 74.2 % (n = 23) | 25.8 % (n = 8) | |
| | Mean ± standard deviation | Mean ± standard deviation | |
| General characteristics | | | |
| Age (years) | 51.26 ± 4.44 | 55.25 ± 3.73 | 0.03 |
| Time_years (RT) | 11.70 ± 13.60 | 3.81 ± 3.66 | 0.01 |
| Time_week (RT) (min/week) | 304.78 ± 234.20 | 245.00 ± 157.93 | 0.51 |
| Freq_week (RT) (days/weak) | 4.08 ± 1.23 | 3.75 ± 0.88 | 0.48 |
| Clinical and metabolic characteristics | | | |
| SBP (mmHg) | 121.91 ± 8.02 | 125.00 ± 7.11 | 0.34 |
| DBP (mmHg) | 79.00 ± 5.70 | 77.50 ± 6.54 | 0.54 |
| TSH (UI/ml) | 2.39 ± 0.93 | 1.78 ± 0.59 | 0.09 |
| HDL-c (mg/dl) | 72.13 ± 13.59 | 48.37 ± 7.55 | < 0.01 |
| TG (mg/dl) | 73.65 ± 29.88 | 109.50 ± 74.78 | 0.22 |
| Fasting blood glucose (mg/dl) | 88.69 ± 6.01 | 87.62 ± 7.13 | 0.68 |
| Body characteristics | | | |
| BMI (kg/m ²) | 25.74 ± 4.93 | 27.29 ± 5.09 | 0.45 |
| WC(cm) | 79.85 ± 7.56 | 81.62 ± 8.14 | 0.58 |
| VAI | 0.81 ± 0.37 | 1.63 ± 0.85 | 0.03 |
| LAP | 19.28 ± 13.83 | 28.43 ± 18.06 | 0.14 |
| %FB | 37.44 ± 6.68 | 39.42 ± 4.40 | 0.35 |
| A/G | 0.79 ± 0.15 | 0.98 ± 0.22 | 0.01 |

*Values with statistical significance (*p*-value > 0.05). Student's *t* test. Data shown as mean and standard deviation. Time_years (RT): time of resistance training in years; Time_week (RT) (min/week): time of resistance training in minutes per week; Freq_week (RT): weekly frequency of resistance training; MH: metabolically healthy; MUH: metabolically unhealthy; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TSH: thyroid stimulating hormone; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; BMI: body mass index; WC: waist circumference; VAI: visceral adiposity index; LAP: lipid accumulation product; %BF: percentage of body fat; A/G: android/gynoid ratio.

Table III. Association between clinical, metabolic and body variables according to metabolic phenotypes

| | MH | MUH | p-value* |
|---------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| | 74.2 % (n = 23) | 25.8 % (n = 8) | |
| BP (mmHg) | | | – |
| Adequate | 100.0 (23) | 100.0 (8) | |
| Inadequate | 0.0 (0) | 0.0 (0) | < 0.01 |
| HDL-c (mg/dl) | | | |
| Adequate | 100.0 (23) | 25.0 (2) | |
| Inadequate | 0.0 (0) | 75.0 (6) | 0.05 |
| TG (mg/dl) | | | |
| Adequate | 100.0 (23) | 75.0 (6) | |
| Inadequate | 0.0 (0) | 25.0 (2) | |

(Continues on next page)

Table III (Cont.). Association between clinical, metabolic and body variables according to metabolic phenotypes

| | MH | MUH | p-value* |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| | 74.2 % (n = 23) | 25.8 % (n = 8) | |
| <i>Fasting blood glucose (mg/dl)</i> | | | |
| Adequate | 100.0 (23) | 100.0 (8) | – |
| Inadequate | 0.0 (0) | 0.0 (0) | |
| <i>TSH (U/l/ml)</i> | | | |
| Adequate | 91.3 (21) | 100.0 (8) | 1.00 |
| Inadequate | 8.7 (2) | 0.0 (0) | |
| <i>BMI (kg/m²)</i> | | | |
| Adequate | 52.2 (12) | 25.0 (2) | 0.24 |
| Inadequate | 47.8 (11) | 75.0 (6) | |
| <i>WC (cm)</i> | | | |
| Adequate | 60.9 (14) | 50.0 (4) | 0.68 |
| Inadequate | 39.1 (9) | 50.0 (4) | |
| <i>%BF</i> | | | |
| Adequate | 52.2 (12) | 12.5 (1) | 0.09 |
| Inadequate | 47.8 (11) | 87.5 (7) | |
| <i>A/G</i> | | | |
| Adequate | 95.7 (22) | 50.0 (4) | 0.01 |
| Inadequate | 4.3 (1) | 50.0 (4) | |
| <i>VAI</i> | | | |
| Adequate | 91.3 (21) | 62.5 (5) | 0.09 |
| Inadequate | 8.7 (2) | 37.5 (3) | |
| <i>LAP</i> | | | |
| Adequate | 78.3 (18) | 50.0 (4) | 0.18 |
| Inadequate | 21.7 (5) | 50.0 (4) | |

*Values with statistical significance (*p*-value < 0.05). Chi-squared test or Fisher's exact test (*n* < 5). MH: metabolically healthy; MUH: metabolically unhealthy; BP: blood pressure; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; TSH: thyroid stimulating hormone; BMI: body mass index; WC: waist circumference; %BF: percentage of body fat; A/G: android/gynoid ratio; VAI: visceral adiposity index; LAP: lipid accumulation product.

Table IV. Prevalence ratio between metabolic and body variables and metabolically unhealthy phenotype

| | PR | 95 % CI (lower-upper) |
|--------------------------|-----------|------------------------------|
| HDL-c (mg/dl) | 12.50 | (3.30-47.23) |
| TG (mg/dl) | 4.83 | (2.37-9.85) |
| BMI (kg/m ²) | 2.47 | (0.58-10.38) |
| WC (cm) | 1.73 | (0.06-3.53) |
| %BF | 5.05 | (0.70-36.25) |
| VAI | 3.12 | (1.07-9.04) |
| LAP | 2.44 | (0.77-7.70) |
| A/G | 5.20 | (1.90-14.16) |

PR: prevalence ratio; 95 % CI: 95 % confidence interval; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; BMI: body mass index; WC: waist circumference; %BF: percentage of body fat; VAI: visceral adiposity index; LAP: lipid accumulation product; A/G: android/gynoid ratio.

Table V. Correlation between clinical, metabolic, body and resistance training variables in the total sample

| | Age (years) | Time_years_RT | Freq_week_RT (days/week) | Time_week_RT (min/week) | BMI (kg/m²) | WC (cm) | A/G | VAT | LAP | %BF |
|-----------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| TSH (U/mL) | -0.206 | -0.042 | -0.133 | -0.191 | -0.027 | 0.017 | -0.145 | -0.315 | -0.259 | 0.029 |
| Blood glucose (mg/dL) | 0.334 | -0.132 | 0.135 | 0.125 | 0.124 | 0.147 | 0.565** | 0.472** | 0.490** | 0.306 |
| HDL-c (mg/dL) | -0.201 | 0.399* | -0.030 | -0.034 | -0.109 | -0.116 | -0.381* | -0.433* | -0.143 | -0.102 |
| TG (mg/dL) | 0.514** | -0.110 | -0.042 | 0.026 | 0.197 | 0.190 | 0.541** | 0.935** | 0.845** | 0.249 |
| SBP (mmHg) | -0.031 | -0.478** | -0.185 | -0.054 | 0.446* | 0.479** | 0.238 | 0.062 | 0.186 | 0.286 |
| DBP (mmHg) | -0.148 | -0.365 | 0.094 | 0.166 | 0.156 | 0.169 | 0.030 | -0.158 | -0.072 | 0.086 |

Pearson's Correlation. Data shown refer to the correlation coefficient (*r*). *Values with statistical significance (*p* < 0.05); **values with statistical significance (*p* < 0.01). Time_years_RT: time of resistance training in years; Freq_week_RT: weekly frequency of resistance training in days per week; time_week_RT: time of resistance training in minutes per week; TSH: thyroid stimulating hormone (thyrotropin); HDL-c: high density cholesterol; TG: triglycerides; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; WC: waist circumference; A/G: android/gynoid ratio; VAT: visceral adiposity index; LAP: lipid accumulation product; %BF: percentage of body fat.

In the context of research on metabolic phenotypes, there is great diversity in relation to the prevalence of MH and MUH profiles, mainly due to the lack of standardization of the criteria used. In this sense, it is noteworthy that this is the first study to use the Comorbidity Criteria (18) to assess clinical, metabolic and body characteristics related to the MUH phenotype, in a population of menopausal women practicing RT.

The choice of this criteria is relevant since lipid, glycemic and systemic blood pressure changes, in isolation, constitute a pro-thrombotic and pro-inflammatory state that serve as pathogenic factors for cardiometabolic complications, regardless of BMI (24). Furthermore, it presents a strong correlation with criteria widely used for classification of metabolic phenotypes, such as NCEP-ATPIII, IDF and NHANES (18). Thus, the classification of MH and MUH profiles, based on cardiometabolic inadequacy, as recommended in the Comorbidity Criteria, can be an important tool for establishing strategies to prevent the MUH phenotype, the transition from the MH to the MUH phenotype, and the mortality for all causes (25).

In menopausal women, changes in lipid metabolism that can contribute to the development of atherosclerosis, other heart diseases and metabolic diseases (26) are often identified. In this phase, changes in the activity of some enzymes, such as lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl Ester transfer protein (CETP) contribute to the development of dyslipidemias (9,27).

In the present study, lipid alterations were represented by serum HDL-c and TG inadequacies, which characterized the MUH group since there were no cases of systemic arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Similarly, Lwow et al. (23) and Peppa et al. (28) identified lower levels of HDL-c and higher levels of TG in menopausal women who presented the MUH phenotype. It is noteworthy that in both studies the practice of physical activity was not reported.

These findings are relevant since hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia are lipid alterations that may precede the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, besides contributing to a worse cardiometabolic state during menopause (29). Among the factors associated with this outcome, we highlight the increase in lipoprotein lipase activity in the abdominal region, which favors the accumulation of VAT and the release of pro-inflammatory cytokines; the high rate of TG lipolysis that contributes to the increase in the flow of free fatty acids to the liver, promoting an increase in hepatic insulin resistance; and a greater storage of ectopic fat that negatively affects glucose homeostasis (30,31).

Several studies have shown that cardiometabolic risk factors are associated with visceral adiposity indices, such as VAT, LAP and A/G. However, there are still few studies that discuss their relationship with metabolic phenotypes in menopausal women (32-34). Our data demonstrated that the VAT and LAP indices are associated with A/G, as measured by DEXA, and that women with inadequacy of these components are at greater risk of presenting the MUH phenotype. Similarly to these findings, Du et al. (34), in a longitudinal study whose sample consisted of individuals of both sexes, demonstrated that LAP and VAT are better indicators

of the MUH phenotype than commonly used parameters, such as WC and BMI. Lee et al. (35) demonstrated that LAP and VAI are potent predictors of metabolic syndrome and atherosclerosis in menopausal women.

It is widely known that excess body adiposity, especially visceral, stimulates the release of cytokines, such as TNF- α , IL-1b, IL-6 and C-reactive protein, in addition to the infiltration of macrophages and insulin-dependent T lymphocytes. As such, it is important to emphasize that the excess of adiposity observed in MH subjects can contribute to the transition of this phenotype to MUH, in addition to promoting the development of comorbidities still absent in MUH women, such as type 2 diabetes mellitus and systemic arterial hypertension (36). As a way of preventing the transition to the MUH phenotype, among the MH group, and helping to improve the cardiometabolic profile among women at higher risk, the practice of RT is an effective alternative since, in addition to contributing to the increase in cardiorespiratory fitness, it promotes significant changes in body composition and greater release of anti-inflammatory cytokines (36). Although the association of RT with metabolic phenotypes was not analyzed in the present study, MH women had a longer time of practice of RT in years than MUH women, as well as weekly frequency, and both variables were associated with %BF, which may indicate that the practice of RT among women considered as MH contributes positively to cardiometabolic health, even during a critical phase such as menopause.

The mechanisms related to the practice of RT and metabolic phenotypes are not completely understood; however, it is verified that an acute session of this modality stimulates the synthesis of estrogen since it is associated with the activation of satellite cells, during the tissue repair process of the skeletal muscle. Once estrogen concentrations are increased, there is a greater stimulus for protein synthesis, release of anabolic hormones and production of nitric oxide, with consequent benefits to body composition and cardiometabolic health (37).

It is worth noting that body variables correlated with the practice of RT are closely related to thyroid function, whose main marker is TSH, due to the presence of receptors for this hormone in adipocytes. Some authors demonstrate that high levels of TSH are associated with the development of cardiometabolic complications, since it regulates basal energy expenditure and controls insulin secretion, glucose homeostasis and lipid metabolism (35,38). Despite this, studies on this topic show contradictory results, as well as those assessing the relationship between TSH and MH and MUH phenotypes.

In this metabolic context, the present study is, to date, the first to assess the relationship between TSH and metabolic phenotypes among menopausal women practicing RT. Thus, it was found that TSH levels were lower in the MUH group when compared to the MH group. Similarly, Amouzegar et al. (39) observed that MUH individuals of both sexes had lower concentrations of this hormone than MH ones. On the other hand, Kim et al. (6) identified higher levels of TSH among MUH subjects, in a research with data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, from 2013 to 2015.

Serum concentrations of TSH are influenced by several factors, such as age, body composition, lifestyle, presence of comorbidities and use of medications, which may explain the difference between the findings of studies on TSH and MH and MUH phenotypes (5,38). During the aging process, changes occur in the biological activity of TSH that alter the operation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, that, in addition to being regulated by other hormones, is influenced by feedback mechanisms carried out by thyroid hormones (40). Thus, it is important to highlight that thyroid dysfunctions, mainly subclinical and evident hypothyroidism, are easily found in menopausal women, but these diseases are not necessarily associated with the end of reproductive life (26,40).

In the present study, it was found that the MUH group had a higher mean age when compared to the MH one, despite the lower TSH levels, as mentioned above. In this case, the possibility of drug-mediated inhibition of TSH secretion or of the action of the 5' deiodinase enzyme, responsible for the production of triiodothyronine (T3) from free tyrosine (free T4), cannot be ruled out (26). With regard to the relationship between age and metabolic phenotypes, our findings are in line with a previous study that demonstrated that this is a predictor of the MUH phenotype (18). Therefore, due to the increase in life expectancy of the world population, strategies that aim to minimize the effects of aging on cardiometabolic health are necessary.

Despite its findings, this research has some limitations, such as the small sample size; the cross-sectional model of the study, which prevents the establishment of causal relationships; and the non-measurement of free T3 and T4 levels. However, the strengths of this work are considered to be unprecedented, as, to date, there are no studies that assess clinical, metabolic and body characteristics related to the MUH phenotype among RT practitioners during menopause. In addition, the assessment of body adiposity by anthropometric indices and the gold standard method, DEXA, stands out.

CONCLUSION

Age and visceral adiposity are predictors for the MUH phenotype in RT practitioners in menopause, which may initially be characterized by lipid inadequacies. Thus, the evaluation of HDL-c, TG and body variables such as A/G and %BF in menopausal RT practitioners is recommended, since these parameters can help in the identification of the MUH phenotype and in the prevention of future comorbidities. It should also be noted that further studies on this topic are needed, since there is little information available in the scientific literature.

REFERENCES

- Quaye L, Owiredu WKBA, Amidu N, Dapare PPM, Adams Y. Comparative abilities of body mass index, waist circumference, abdominal volume index, body adiposity index, and conicity index as predictive screening tools for metabolic syndrome among apparently healthy Ghanaian adults. *J Obes* 2019;2019:8143179. DOI: 10.1155/2019/8143179

2. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically healthy obesity: criteria, epidemiology, controversies, and consequences. *Curr Obes Rep* 2020;9(2):109-20. DOI: 10.1007/s13679-020-00375-0
3. Monteleone P, Mascagni G, Gianinni A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - Global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(4):199-215. DOI: 10.1038/nrendo.2017.180
4. Lauretta R, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Appeteccchia M. Gender in endocrine diseases: role of sex gonadal hormones. *Int J Endocrinol* 2018;2018:4847376. DOI: 10.1155/2018/4847376
5. Nie X, Ma X, Xu Y, Shen Y, Wang Y, Bao Y. Characteristics of serum thyroid hormones in different metabolic phenotypes of obesity. *Front Endocrinol* 2020;11:68. DOI: 10.3389/fendo.2020.00068
6. Kim JM, Kim BH, Lee H, Kim EH, Kim M, Kim JH, et al. The relationship between thyroid function and different obesity phenotypes in Korean euthyroid adults. *Diabetes Metab J* 2019;43(6):867-78. DOI: 10.4093/dmj.2018.0130
7. Ahn N, Kim HS, Kim K. Exercise training-induced changes in metabolic syndrome parameters, carotid wall thickness, and thyroid function in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Pflugers Arch* 2019;471(3):479-89. DOI: 10.1007/s00424-019-02254-7
8. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bartolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes brasileiras da hipertensão arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021;116(3):516-658. DOI: 10.36660/abc.20201238
9. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afuine Neto A, et al. Update of the Brazilian Guideline on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis - 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(2Supl.1):1-76. DOI: 10.5935/abc.20170121
10. Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari L, Noronha R, Valerio C, et al. Diabetes diagnosis and type 2 diabetes screening. Official Guideline of the Brazilian Society of Diabetes; 2022.
11. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American College of Endocrinology (ACE) Obesity Task Force. AACE/ACE Position Statement on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Obesity. *Endocr Pract* 1998;4:297-350.
12. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
13. Cardiology Brazilian Society. I Brazilian Guideline for Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(1).
14. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001;285(19):2486-97. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
15. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33(4):920-22. DOI: 10.2337/dc09-1825
16. Khan HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5(26). DOI: 10.1186/1471-2261-5-26
17. Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida MCC, Aquino EML, Fonseca MJM, Santo IS, et al. Indicators of abdominal adiposity and carotid intima-media thickness: results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Arq Bras Cardiol* 2019;112(3):220-7.
18. Diniz MFHS, Beleigoli AMR, Roberto ALP, Vidigal PG, Benseñor IM, Lotufo PA, et al. Factors associated with metabolically healthy status in obesity, overweight, and normal weight at baseline of ELSA-Brasil. *Medicine* 2016;95(27):e4010. DOI: 10.1097/MD.0000000000004010
19. Burrup R, Tucker LA, Le Cheminant JD, Bailei BW. Strength training and body composition in middle-age women. *J Sports Med Phys Fitness* 2018;58(1-2):82-91. DOI: 10.23736/S0022-4707.17.06706-8
20. Brellenthin AG, Lee D, Bennie JA, Sui X, Blair SN. Resistance exercise, alone and in combination with aerobic exercise, and obesity in Dallas, Texas, US: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2021;18(6):e1003687. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003687
21. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand: progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(3):687-708. DOI: 10.1249/MSS.0b13e3181915670
22. Rezvani R, Gupta A, Smith J, Poursharifi P, Marceau P, Pérusse L, et al. Cross-sectional associations of acylation stimulating protein (ASP) and adipose tissue gene expression with estradiol and progesterone in pre- and post-menopausal women. *Clinic Endocrinol* 2014;81(5):736-75. DOI: 10.1111/cen.12540
23. Lwow F, Jedrzejuk D, Milewicz A, Szmigiero L. Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women. *Exp Gerontol* 2016;82:81-7. DOI: 10.1016/j.exger.2016.06.007
24. Mirmiran P, Moslehni N, Hosseinipanah F, Sarbazi N, Azizi F. Dietary determinants of unhealthy metabolic phenotype in normal weight and overweight/obese adults: results of prospective study. *Int J Food Sci Nutr* 2020;71(7):801-901. DOI: 10.1080/09637486.2020.1746955
25. Kuk JL, Rorondi M, Sui X, Blair SN, Ardern CI. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes* 2018;8(5):305-12. DOI: 10.1111/cob.12263
26. Duntas LH, Yen PM. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine* 2019;66(1):63-9. DOI: 10.1007/s12020-019-02067-9
27. Oh S, Kwon H, Ahn J, Song E, Park S, Kim M, et al. Association between thyroid dysfunction and lipid profiles differs according to age and sex: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Thyroid* 2018;28(7):849-56. DOI: 10.1089/thy.2017.0656
28. Peppa M, Koliaki C, Papaefstathiou A, Garoflos E, Katsilambros N, Raptis SA, et al. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity and non-obesity and obese postmenopausal women. *Obesity* 2013;21(9):1807-14. DOI: 10.1002/oby.20227
29. Hernández-Alcaraz C, Aguilar-Salinas CA, Mendoza-Herrera K, Pedroza-Tobias A, Villalpando S, Shamah-Levy S, et al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment and control in Mexico: results of the Ensanut 2012. *Salud Pública Mex* 2020;62(2):137-46. DOI: 10.21149/10520
30. Brachietta I, Chiappetta C, Ceccarelli V, Cimini FA, Bertoccini L, Gaggini M, et al. Angiopoietin-like protein 4 overexpression in visceral adipose tissue from obese subjects with impaired glucose metabolism and relationship with lipoprotein lipase. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7197. DOI: 10.3390/ijms21197197
31. Ko S, Kim H. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients* 2020;12(1):202. DOI: 10.3390/nut12010202
32. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, Łebrowska A, Hryniwicka J, Adamski M, et al. Body composition, serum concentrations of androgens and insulin resistance in different polycystic ovary syndrome phenotypes. *J Clin Med* 2020;9(3):732. DOI: 10.3390/jcm9030732
33. Ribeiro VB, Kogure GS, Lopes IP, Silva RC, Pedrossi DCC, Ferriani RA, et al. Association of measures of central fat accumulation indices with body fat distribution and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(4):417-26. DOI: 10.20945/2359-3997000000157
34. Du T, Yu X, Zhang J, Sun X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta Diabetol* 2015;52(5):855-63. DOI: 10.1007/s00592-015-0715-2
35. Lee HJ, Jo HN, Kim YH, Kim SC, Joo JK, Lee KS. Predictive value of lipid accumulation product, fatty liver index, visceral adiposity index for metabolic syndrome according to menopausal status. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16(9):477-82. DOI: 10.1089/met.2018.0019
36. González-Jurado JÁ, Suárez-Carmona W, López S, Sánchez-Olivier AJ. Changes in lipoinflammation markers in people with obesity after a concurrent training program: a comparison between men and women. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(17):6168. DOI: 10.3390/ijerph17176168
37. Son W, Pekas EJ, Park S. Twelve weeks of resistance band exercise training improves age-associated hormonal decline, blood pressure, and body composition in post-menopausal women with stage 1 hypertension: a randomized clinical trial. *Menopause* 2020;27(2):199-207. DOI: 10.1097/GME.0000000000001444
38. Gadja SN, Kurylowicz, Zach M, Bednarczuk T, Wylezol M. Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients - What do we know? *Endokrynol Pol* 2019;70(3):271-6. DOI: 10.5603/EP.a2018.0089
39. Amouzegar AM, Kazemian E, Abdi H, Mansournia MA, Bakhtiyari M, Hosseini MS, et al. Association between thyroid function and development of different obesity phenotypes in euthyroid adults: a nine-year follow-up. *Thyroid* 2018;28(4):458-64. DOI: 10.1089/thy.2017.0454
40. Lambrinoudaki I, Armeni E, Pliatsika P, Rizos D, Kaparos G, Augoulea A, et al. Thyroid function and autoimmunity are associated with the risk of vertebral fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metabol* 35(2):227-33. DOI: 10.1007/s00774-016-0752-0



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Relationship between adherence to dietary treatment and binge-eating disorder in obese patients

Relación entre la adherencia al tratamiento dietético y el trastorno por atracón en pacientes con obesidad

Rafaela Fernandes Mundstock^{1,3}, Giullia Magueta de Lima e Silva², Chaiane Aiolfi Titton¹, Daiane Guilhão Kuskoski², Fernanda Michielin Busnello^{1,3}

¹*Nutritional Sciences Graduate Program. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, Brazil.* ²*Nutrition Undergraduate Course. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, Brazil.* ³*Nutrition Department. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, Brazil*

Abstract

Introduction: the binge eating disorder (BED) is the eating disorder that most affects the obese population, and BED is an aspect that possibly interferes with the rate of adherence to nutritional treatment, which is also low in individuals with chronic non-communicable disease.

Objective: to examine the relationship between adherence to dietary treatment and BED presence in obese individuals.

Methods: this cohort study was conducted with a sample of 73 obese individuals at a nutrition and metabolic disease outpatient unit. Anthropometric data were collected, and a three-day food record was used for dietary assessment. BED was identified using the Binge Eating Scale, and patients were divided into two groups (BED and non-BED controls). Patients were reassessed at three-month follow-up. Data were analyzed using Student's t-tests and generalized estimating equations with Bonferroni correction. Adherence to dietary treatment was assessed by calculating differences between recommended and actual energy intakes.

Keywords:

Obesity. Eating disorder. Eating behavior. Treatment adherence. Transtheoretical model of behavior change.

Results: BED was identified in 28.7 % of obese individuals. There was no significant difference in adherence to dietary treatment between BED and control patients. Both groups showed similar eating habits and physical activity levels throughout the study period.

Conclusion: obesity is one of the factors contributing to the lack of adherence to nutritional guidelines. The importance of cognitive methods in dietary treatment programs should be further investigated.

Received: 02/08/2022 • Accepted: 26/05/2023

Funding: the work was supported by the Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education (CAPES).

Author contributions: all authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Rafaela Fernandes Mundstock, Giullia Magueta de Lima e Silva, Chaiane Aiolfi Titton, Daiane Guilhão Kuskoski and Fernanda Michielin Busnello. The first draft of the manuscript was written by Rafaela Fernandes Mundstock and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Mundstock RF, Silva GML, Titton ChA, Kuskoski DG, Busnello FM. Relationship between adherence to dietary treatment and binge-eating disorder in obese patients. Nutr Hosp 2023;40(5):984-992

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04386>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Fernanda Michielin Busnello. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA). R. Sarmento Leite, 245. 90050-170 Porto Alegre, Brazil
e-mail: fernandab@ufcspa.edu.br

Resumen

Introducción: el trastorno por atracción compulsivo (TA) es el trastorno alimentario que más afecta a la población obesa, y el TA es un aspecto que posiblemente interfiere en la tasa de adherencia al tratamiento nutricional, que también es baja en individuos con enfermedades crónicas no transmisibles.

Objetivo: examinar la relación entre la adherencia al tratamiento dietético y la presencia de TA en individuos obesos.

Métodos: este estudio de cohorte se realizó con una muestra de 73 personas obesas en una unidad de nutrición y enfermedades metabólicas ambulatorias. Se recogieron datos antropométricos y se utilizó un registro alimentario de tres días para la evaluación dietética. El trastorno por atracción compulsivo (BED, por sus siglas en inglés) se identificó usando la Binge Eating Scale, y los pacientes se dividieron en dos grupos (BED y controles sin BED). Los pacientes fueron reevaluados a los tres meses de seguimiento. Los datos se analizaron utilizando pruebas t de Student y ecuaciones de estimación generalizadas con corrección de Bonferroni. La adherencia al tratamiento dietético se evaluó calculando las diferencias entre la ingesta energética recomendada y la real.

Resultados: se identificó BED en el 28,7 % de los individuos obesos. No hubo diferencias significativas en la adherencia al tratamiento dietético entre los pacientes con BED y los de control. Ambos grupos mostraron hábitos alimentarios y niveles de actividad física similares durante todo el periodo de estudio.

Conclusión: la obesidad es uno de los factores que contribuyen a la falta de adherencia a las pautas nutricionales. La importancia de los métodos cognitivos en los programas de tratamiento dietético debe investigarse más a fondo.

Palabras clave:

Obesidad. Desorden alimenticio. Comportamiento alimentario. Adherencia al tratamiento. Modelo transteórico de cambio de comportamiento.

INTRODUCTION

Recent changes in the nutritional profile of the population, such as the significant increase in overweight and obesity prevalence, are a reflection of the nutritional transition occurring over the past decades (1). Obesity is a chronic non-communicable disease (NCD) defined as abnormal fat accumulation. It is diagnosed by measuring body mass index (BMI) and waist circumference, which are important predictors of cardiovascular disease. Obesity has a multifactorial etiology and is associated with genetic, environmental, and behavioral factors, hindering management and control (2).

Of the environmental factors influencing obesity, emotional aspects and stress are those most closely related to weight gain. Stress leads to increased levels of glucocorticoids, which can contribute to the increase in visceral fat and subsequent development of metabolic syndrome components (3). A vicious cycle is formed: stress enhances glucocorticoid action, leading to weight gain, which, in turn, contributes to stress. Cortisol levels are also increased in obese patients, being related to increased caloric intake (4). Obese individuals are psychologically affected by social prejudices and stigma, factors associated with morbidity and mortality, regardless of weight or BMI (5). Some obese individuals may adopt calorie-restricted or other types of restricted diets (6), predisposing to binge eating (7).

The binge-eating disorder (BED) is formally recognized in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5) (7). Binge eating is characterized by recurrent consumption of food in large quantities, accompanied by a feeling of loss of control and anguish. There are no compensatory behaviors after binge eating episodes (e.g., induced vomiting, use of laxatives, or physical exercise), and it is detached from the goal of weight control (7,8). BED is frequently observed in overweight and obese individuals who seek medical treatment, with a prevalence of more than 20 % in this population (1). The term adherence is defined as the extent to which patients consent to the treatment recommended by health professionals and is an important component for successful weight loss (9). Binge eating

is positively associated with low adherence to dietary treatment in obese individuals and NCD patients, the opposite of instituting a diet based on food preferences. There are several factors that hinder adherence to dietary treatment by this group. Considering that the adoption of a healthy lifestyle directly influences weight (10) and that obesity has a negative impact on life expectancy, it is of paramount importance to identify barriers to treatment success. Thus, this study aimed to evaluate whether BED may be an obstacle to diet adherence in obese patients referred for dietary treatment.

METHODS

This is a cohort study conducted at a nutrition and metabolic disease outpatient unit of a general hospital in Porto Alegre, in the south of Brazil, between September 2018 and November 2019. The sample comprised 73 obese individuals ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (11) of both sexes aged 18 years and over who agreed to participate in the study and signed an informed consent form. Patients without cognitive capacity to answer the questionnaires and those unable to perform anthropometric measurements, such as amputees, wheelchair users, and morbidly obese individuals, were excluded from the study.

Data collection was performed on two occasions, at baseline and follow-up. At first contact, participants were assessed by the nutrition team during a standard clinical visit and received an individualized eating plan and nutritional recommendations for the treatment of obesity (12). The second data collection took place three months later.

Anthropometric measurements, sociodemographic and clinical variables, eating habits, and physical activity level were analyzed. In the anthropometric assessment, participants were evaluated for body weight (kg), height (cm), waist circumference (cm), and neck circumference (cm). Body weight and height data were used to calculate BMI values. Body weight and height were measured using a calibrated anthropometric scale coupled to a stadiometer. Waist and neck circumferences were recorded to the nearest

centimeter using a 150 cm inelastic tape. Waist circumference was measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest, and neck circumference at the midpoint of the neck (13).

Physical activity was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Participants were categorized as sedentary, active, or very active (14).

Eating habits were recorded on a three-day food diary comprising two weekdays and one weekend day. Food intake data were then analyzed using DietWin® software (Porto Alegre, Brazil). The total energy intake (kcal) was calculated, and macronutrient (carbohydrate, protein, and total fat) and saturated fat intakes were quantified as percentage contributions to the total energy value. When present in food recalls, the energy delivered by alcohol was considered. Fiber intake was calculated in grams and cholesterol intake in milligrams. The amount of oil used during at-home meal preparation was not recorded on food diaries. Instead, we adopted a fixed amount of vegetable oil consumed per person per day. This decision was made taking into account data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics based on the Brazilian Household Budget Survey showing that the foods with the lowest variation in consumption are vegetable oil and fats, which account for 12.7 % of the total energy intake in Brazil (15). The total quantity of nutrients consumed during the three-day record period was calculated and divided by three to obtain mean values. Differences between recommended and actual energy and nutrient intakes were used to assess adherence to dietary treatment. The calorie/day recommendation was around 1,000 to 1,500 kcal/day for women and 1,200-1,800 kcal/day for men. The distribution of nutrients was as follows: 20 % to 30 % of fats, 55 % to 60 % of carbohydrates and 15 % to 20 % of proteins (2).

BED was identified using the Binge-Eating Scale (BES). On the basis of BES scores, participants were divided into two groups, BED (BES score ≥ 17) and non-BED controls (BES score < 17) (16).

The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil (protocol no. 2,538,206). The study posed minimal risk to patients, and all procedures were in accordance with the Helsinki Declaration and national and international guidelines for research involving human beings.

SAMPLE SIZE CALCULATION AND STATISTICAL ANALYSIS

Sample size was calculated using WinPEPI for Windows version 11.43, according to Masheb et al. (17) and Yanovski et al. (18). Assuming a level of significance of 5 %, power of 80 %, weight loss of 1.5 kg in the BED group and 3 kg in the control, and effect size of 0.7 standard deviations between groups, we found a minimum sample size of 68 patients.

Quantitative variables are reported as mean and standard deviation. Categorical variables are presented in absolute and relative frequencies. Differences in categorical variables between

groups were analyzed using Pearson's Chi-squared or Fisher's exact tests, and differences in age were assessed using Student's t-test. Generalized estimating equation models with Bonferroni correction were used to examine changes in quantitative parameters over time according to BED presence or absence. These results are presented as mean and 95 % confidence intervals. McNemar's test was used to assess changes in physical activity within groups. Treatment adherence within groups was analyzed using one-sample Student's t-tests (difference = 0), whereas independent Student's t-tests were used to compare differences from the recommended values between groups. The level of significance adopted for all analyses was 5 % ($p < 0.05$). Data were entered in an Excel spreadsheet, and analyses were performed using SPSS software version 25.0.

RESULTS

A total of 73 patients participated in the study, 28.7 % of which had BED. The mean age was 52.5 ± 12.5 years, 74 % ($n = 54$) were women, 81 % ($n = 56$) were from the Porto Alegre metropolitan area, 68.5 % ($n = 50$) were white, and 64 % ($n = 47$) were married or partnered. Regarding level of schooling and source of income, 34 % ($n = 25$) had incomplete primary education and 44 % ($n = 32$) received retirement or disability income. Table I describes the sociodemographic profile of BED and control patients. It was observed that 37 % ($n = 20$) of women had the disorder. Of all individuals with BED, 95 % were women ($p = 0.019$).

No significant differences in comorbidity prevalence were observed between groups. We assessed the presence of type 1 diabetes mellitus ($p = 0.318$), type 2 diabetes mellitus ($p = 1.000$), systemic arterial hypertension ($p = 0.153$), dyslipidemia ($p = 0.404$), increased triglycerides ($p = 0.142$), cardiovascular diseases ($p = 0.494$), and other endocrine diseases ($p = 0.713$).

Of patients without BED, 30.8 % reported having a restrictive diet without professional advice and 48.1 % reported having consulted with nutritionists. About that, in the BED group, 69.2 % reported having a restrictive diet without professional advice and 51.9 % reported having consulted with nutritionists. Adoption of restrictive diets was significant in the BED group ($p = 0.028$).

Table II describes the dietary habits of obese individuals with and without BED at baseline and follow-up. There were significant differences in fatty meat ($p = 0.035$) and chicken skin ($p = 0.006$) consumption between groups, with higher levels in the BED group. Fish consumption was also more frequent among BED individuals. This behavior was observed both at baseline and follow-up. Fried food consumption decreased significantly in the BED group at follow-up. Most participants (60.3 %) reported never having smoked ($p = 0.485$). No differences in changes in physical activity were observed between groups ($p = 0.951$).

Table III shows the anthropometric measurements of BED and control groups at baseline and follow-up. Body weight, BMI, and waist circumference were numerically higher in the BED group at both times. Anthropometric measurements were nu-

merically lower at follow-up, but differences were not significant.

Table IV shows the differences between nutritional recommendations and effective consumption, as estimated by food records. Adherence was measured by differences between recommended

and actual intakes and compared between groups. In the control group, there was a lower intake of total energy, carbohydrates, fiber, and cholesterol but a higher intake of protein, total fat, and saturated fat at follow-up. In the BED group, similar reductions were observed at follow-up, except for total energy and cholesterol intake.

Table I. Sociodemographic characteristics of study participants according to the presence of binge-eating disorder (BED). Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2019

| Variable | Control (n = 52) | BED (n = 21) | p-value |
|----------------------------------|------------------|---------------|---------|
| Age (years) | 54.25 ± 13.10 | 50.86 ± 11.94 | 0.352 |
| Sex (%) | | | |
| Male | 18 (34.6 %) | 1 (4.8 %) | 0.019 |
| Female | 34 (65.4 %) | 20 (95.2 %) | |
| Ethnic group (%) | | | |
| White | 35 (67.3 %) | 15 (71.4 %) | 0.543 |
| Brown | 10 (19.2 %) | 5 (23.8 %) | |
| Black | 7 (13.5 %) | 1 (4.8 %) | |
| Marital status (%) | | | |
| Single | 8 (15.4 %) | 6 (28.6 %) | 0.304 |
| Married/civil partnered | 37 (71.2 %) | 10 (47.6 %) | |
| Separated/divorced/widowed | 7 (13.5 %) | 5 (23.8 %) | |
| Level of education (%) | | | |
| Incomplete Primary | 20 (38.5 %) | 5 (23.8 %) | 0.265 |
| Complete Primary | 11 (21.2 %) | 5 (23.8 %) | |
| Complete Secondary | 14 (26.9 %) | 10 (47.6 %) | |
| Complete tertiary | 7 (13.5 %) | 1 (4.8 %) | |
| Occupational status (%) (n = 15) | | | |
| Formal employment | 13 (25.0 %) | 10 (47.6 %) | 0.208 |
| Retired/financial aid recipient | 26 (50.0 %) | 6 (28.6 %) | |
| Unemployed | 13 (25.0 %) | 5 (23.8 %) | |

Quantitative data are presented as mean and standard deviation and qualitative data as absolute and relative frequencies. Differences between groups were assessed by Student's t-test for quantitative data and by the Chi-squared test for qualitative data, both at p < 0.05.

Table II. Alcohol consumption and dietary habits of obese individuals at baseline and 3-month follow-up, stratified by presence of binge-eating disorder (BED). Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2019

| Variable | Control (n = 50) | p-value* | BED (n = 16) | p-value† | p-value‡ |
|---------------------|------------------|----------|--------------|----------|----------|
| Alcohol consumption | | 0.706 | | 0.625 | |
| Baseline | | | | | |
| 1-3 times a week | 3 (6 %) | | 0 (0.0 %) | | 0.527 |
| Occasionally | 10 (20.0 %) | | 4 (25.0 %) | | |
| Never | 37 (74.0 %) | | 12 (75.0 %) | | |
| Follow-up | | | | | |
| 1-3 times a week | 2 (4.0 %) | | 0 (0.0 %) | | 0.411 |
| Occasionally | 12 (24.0 %) | | 2 (12.5 %) | | |
| Never | 36 (72.0 %) | | 14 (87.5 %) | | |

(Continues on next page)

Table II (Cont.). Alcohol consumption and dietary habits of obese individuals at baseline and 3-month follow-up, stratified by presence of binge-eating disorder (BED).
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2019

| Variable | Control (n = 50) | p-value* | BED (n = 16) | p-value† | p-value‡ |
|------------------------|---------------------|----------|-----------------|----------|----------|
| Fruit consumption | | 0.559 | | 0.644 | |
| <i>Baseline</i> | | | | | |
| Seldom/never | 6 (12.0 %) | | 2 (12.5 %) | | 0.641 |
| 3-6 times a week | 14 (28.0 %) | | 7 (43.8 %) | | |
| Every day | 30 (60.0 %) | | 7 (43.8 %) | | |
| <i>Follow-up</i> | | | | | |
| Seldom/never | 7 (14.0 %) | | 2 (12.5 %) | | 0.965 |
| 3-6 times a week | 14 (28.0 %) | | 5 (31.3 %) | | |
| Every day | 29 (58.0 %) | | 9 (56.3 %) | | |
| Vegetable consumption | | 0.644 | | 0.261 | |
| <i>Baseline</i> | | | | | |
| Seldom/never | 5 (10.0 %) | | 3 (18.8 %) | | 0.581 |
| 3-6 times a week | 13 (26.0 %) | | 4 (25.0 %) | | |
| Every day | 32 (64.0 %) | | 9 (56.3 %) | | |
| <i>Follow-up</i> | | | | | |
| Seldom/never | 6 (12.0 %) | | 2 (12.5 %) | | 0.366 |
| 3-6 times a week | 15 (30.0 %) | | 2 (12.5 %) | | |
| Every day | 29 (58.0 %) | | 12 (75.0 %) | | |
| Whole milk consumption | | 0.733 | | 0.172 | |
| <i>Baseline</i> | | | | | |
| Seldom/never | 33 (63.5 %) | | 12 (60.0 %) | | 0.864 |
| 3-6 times a week | 4 (7.7 %) | | 1 (5.0 %) | | |
| Every day | 15 (28.8 %) | | 7 (35.0 %) | | |
| <i>Follow-up</i> | | | | | |
| Seldom/never | 36 (69.2 %) | | 15 (75.0 %) | | 0.736 |
| 3-6 times a week | 4 (7.7 %) | | 2 (10.0 %) | | |
| Every day | 12 (23.1 %) | | 3 (15.0 %) | | |
| Margarine consumption | | 0.584 | | 0.261 | |
| <i>Baseline</i> | | | | | |
| Seldom/never | 23 (46.9 %) | | 9 (56.3 %) | | 0.772 |
| 3-6 times a week | 7 (14.3 %) | | 1 (6.3 %) | | |
| Every day | 19 (38.8 %) | | 6 (37.5 %) | | |
| <i>Follow-up</i> | | | | | |
| Seldom/never | 27 (55.1 %) | | 12 (75.0 %) | | 0.316 |
| 3-6 times a week | 4 (8.2 %) | | 1 (6.3 %) | | |
| Every day | 18 (36.7 %) | | 3 (18.8 %) | | |
| Sausage consumption | | 0.721 | | 0.368 | |
| <i>Baseline</i> | | | | | |
| Seldom/never | 36 (73.5 %) | | 9 (56.3 %) | | 0.352 |
| 3-6 times a week | 10 (20.4 %) | | 5 (31.3 %) | | |
| Every day | 3 (6.1 %) | | 2 (12.5 %) | | |

(Continues on next page)

Table II (Cont.). Alcohol consumption and dietary habits of obese individuals at baseline and 3-month follow-up, stratified by presence of binge-eating disorder (BED).
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2019

| Variable | Control (n = 50) | p-value* | BED (n = 16) | p-value† | p-value‡ |
|------------------------|---------------------|----------|-----------------|----------|----------|
| Follow-up | | | | | 0.782 |
| Seldom/never | 39 (79.6 %) | | 12 (75.0 %) | | |
| 3-6 times a week | 6 (12.2 %) | | 3 (18.8 %) | | |
| Every day | 4 (8.2 %) | | 1 (6.3 %) | | |
| Fried food consumption | | 0.028 | | 0.228 | |
| Baseline | | | | | |
| Never | 19 (37.3 %) | | 8 (40.0 %) | | |
| Once a week | 18 (35.3 %) | | 6 (30.0 %) | | 0.849 |
| At least twice a week | 14 (27.5 %) | | 6 (30.0 %) | | |
| Follow-up | | | | | |
| Never | 30 (58.8 %) | | 13 (65.0 %) | | |
| Once a week | 13 (25.5 %) | | 5 (25.0 %) | | 0.831 |
| At least twice a week | 8 (15.7 %) | | 2 (10.0 %) | | |
| Fish consumption | | 0.424 | | 0.250 | |
| Baseline | | | | | |
| No | 15 (30.0 %) | | 11 (68.8 %) | | |
| Yes | 35 (70.0 %) | | 5 (31.3 %) | | 0.023 |
| Follow-up | | | | | |
| No | 11 (22.0 %) | | 8 (50 %) | | |
| Yes | 39 (78.0 %) | | 8 (50 %) | | 0.031 |

Qualitative data are presented as absolute and relative frequencies. Baseline and follow-up results were compared by McNemar's test. Differences between BED and control individuals were assessed by the Chi-squared test. The level of significance was set at $p < 0.05$. *Comparison between baseline and follow-up results of the control group. †Comparison between baseline and follow-up results of the BED group. ‡Comparison between BED and control groups.

Table III. Anthropometric measurements of obese individuals at baseline and 3-month follow-up, stratified by presence of binge-eating disorder (BED). Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2019

| Variable | Control (n = 50) | | | | p-value* | BED (n = 16) | | | | p-value† | p-value‡ |
|--------------------------|------------------|------|-----------|------|----------|--------------|------|-----------|------|----------|----------|
| | Baseline | SD | Follow-up | SD | | Presentation | SD | Follow-up | SD | | |
| Body weight (kg) | 95.6 | 13.5 | 95.4 | 13.0 | 0.569 | 97.4 | 16.0 | 96.1 | 16.6 | 0.074 | 0.218 |
| BMI (kg/m ²) | 36.2 | 4.7 | 36.1 | 4.4 | 0.681 | 39.6 | 7.2 | 39.0 | 7.7 | 0.056 | 0.144 |
| WC (cm) | 111.7 | 10.3 | 112.4 | 10.1 | 0.287 | 113.2 | 11.5 | 113.8 | 12.4 | 0.442 | 0.913 |
| NC (cm) | 41.0 | 3.4 | 40.7 | 3.3 | 0.205 | 39.6 | 3.4 | 39.0 | 2.1 | 0.407 | 0.508 |

BMI: body mass index; WC: waist circumference; NC: neck circumference. Values are presented as mean and standard deviation (SD). Differences between baseline and follow-up results were analyzed using generalized estimating equation models with Bonferroni correction. *Comparison between baseline and follow-up results of the control group. †Comparison between baseline and follow-up results of the BED group. ‡Comparison between BED and control groups.

Table IV. Differences between recommended and actual intake of macronutrients, fibers, cholesterol, and saturated fat in obese individuals, stratified by presence of binge-eating disorder (BED). Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2019

| Variable | Control (n = 44) | SD | p-value* | BED (n = 14) | SD | p-value† | p-value‡ |
|---------------------------|---------------------|-------|----------|-----------------|-------|----------|----------|
| Total energy value (kcal) | -311.37 | 429.1 | 0.000 | -281.4 | 426.4 | 0.051 | 0.832 |
| Carbohydrates (%) | -11.74 | 6.0 | 0.000 | -13.7 | 7.2 | 0.000 | 0.318 |
| Protein (%) | +4.94 | 3.1 | 0.000 | +4.36 | 4.4 | 0.003 | 0.594 |
| Fat (%) | +6.91 | 4.4 | 0.000 | +9.67 | 5.3 | 0.000 | 0.057 |
| Fiber (g) | -8.92 | 5.7 | 0.000 | -7.15 | 8.5 | 0.008 | 0.378 |
| Cholesterol (mg) | -54.13 | 104.1 | 0.001 | -54.87 | 136.7 | 0.157 | 0.983 |
| Saturated fat (%) | +3.40 | 4.2 | 0.000 | +5.12 | 5.00 | 0.002 | 0.206 |

Adherence to dietary treatment was assessed within and between groups by one-sample and independent Student's t-tests, respectively. *Comparison between baseline and follow-up results of the control group. †Comparison between baseline and follow-up results of the BED group. ‡Comparison between BED and control groups.

DISCUSSION

We observed no differences in adherence to dietary treatment, energy intake, or changes in anthropometric measurements between obese patients with and without BED. The prevalence of BED observed here was similar to that reported in previous studies (1,19), in which 24-30 % of overweight/obese patients seeking treatment for weight loss had BED. Kessler et al. (26) observed an even higher prevalence among grade I obese individuals. Most participants of the current study (BED and control groups) were classified as having grade II obesity, and our results differed from those of the previously mentioned study (20). Because BED and obesity are public health problems, it is suggested to include questions related to eating problems in medical records to increase the access of individuals with BED to adequate treatment (20-22).

The odds ratio of BED in women is up to three times greater than that in men (23), in agreement with our results. These findings can be attributed to the fact that men are less likely to seek health care (24) because of individual and social issues (25).

Given that this study took place in a nutrition outpatient unit, the vast majority of participants had at least one comorbidity associated with obesity. Therefore, it was not possible to identify significant differences in the presence of metabolic syndrome components between BED and non-BED individuals. Such results indicate that obesity alone greatly affects quality of life, being a risk factor for metabolic comorbidities, regardless of binge eating (19). Leone et al. (26) argued that the development of metabolic syndrome and its components in patients with BED is due to obesity and inadequate lifestyle.

Effective total energy intake was lower than the recommended in both groups, although a significant difference was only observed in the control group, attributed to the adoption of restricted diets. Overall, two- and one-third of individuals with and without BED, respectively, reported having adopted calorie-restricted diets in the past. There were no significant differences in calorie restriction between groups, as also observed in a study by Ricca

(19). Biagio et al. found that 71 % of a group of obese individuals had already performed this restriction prior to outpatient care (27). We must take into account the possibility of underreporting of food intake, a behavior that is closely associated with obesity and dietary restriction. Underreporting energy intake may lead to the underreporting of macronutrient intake, as previously observed for carbohydrate consumption (28).

In line with the results of the current study, Raymond et al. (29) did not observe differences in total energy intake between obese women with and without BED. The authors also found an increase in fat intake on days when binge eating episodes occurred. Although we did not evaluate the occurrence of binge episodes in BED individuals, we found that this group had higher fat intake. Another study observed an increase in the consumption of this macronutrient with emotional eating (27).

Few studies have investigated the relationship between eating habits and BED. Wilson et al. (30) observed that women with BED have a higher BMI and tend to consume more fat and fewer fruits and vegetables. In the present study, although the BED group had a numerically higher fat intake, no significant differences were observed in the consumption of fatty foods between groups at either time of data collection. Similarly, fruit and vegetable consumption did not differ between groups. Therefore, it was not possible to identify a specific relationship between food intake and the presence of BED.

Eating disorders are positively correlated with other psychiatric disorders, such as alcohol use. BED may increase the possibility of alcohol consumption by 2.2 % (21). It is suggested that the same mechanism that predisposes to high food consumption, driven by compulsion, relief, compensation, and emotional numbness, may promote excessive alcohol consumption (31). However, no significant difference in alcohol consumption was observed between groups. This may be due to the fact that the analyzed patients are part of a multidisciplinary support network that constantly recommends reducing alcohol consumption, given that weight is a risk factor for cardiovascular diseases (32).

Considering that the presence of BED did not significantly affect adherence to dietary treatment and that, even with the lower-than-targeted intake of energy and carbohydrates, there were no major changes in anthropometric patterns, it is unclear why this group of patients did not adhere to the diet, as evidenced by the low intake of fiber and high intake of total and saturated fats, and what can be done to change this outcome.

Eating behavior is influenced by various aspects, and there is a fusion of social, cognitive, and emotional factors. Low food quality, urbanization, greater inclusion of women in the labor market, economy, and globalization are some of the factors that favor obesity development (33). Chea and Mobley (34) highlighted the impact of low income on dietary patterns; low-income individuals were shown to have difficulty in correctly identifying whole foods, which interferes with their food choices. However, little has been said about other eating behavior determinants, such as motivation, whether internal or external. It is necessary to recognize the need to change eating habits to improve one's health, and, often, only internal motivation makes this possible (8,35).

The transtheoretical model of behavior change may assist health professionals in providing nutritional guidance and identifying the patient's stage of change at presentation (36). The model contributes to nutritional education planning, leading individuals to lasting improvements (7). Its use has led to a decrease in high-sugar and high-fat food consumption, weight loss, and improved body perception (37).

The motivational interview is a method focused on the patient and aimed to expand internal motivation for change. The patient does not just follow guidelines, but walks with the health professional towards change. Health professionals, together with patients, need to define goals and devise strategies. The professional must listen, be understanding, and not act prescriptively. In this case, low adherence is not seen as a result of the individual's reluctance but as a behavior to be improved (38). Selçuk-Tosun et al. (39), in a randomized clinical study, observed that individuals participating in a motivational interview intervention had better outcomes in relation to self-efficacy and metabolic control. The intervention also increased the number of individuals at the maintenance stage of change toward healthy eating.

Thus, identifying the stage of change at which patients find themselves and defining the best intervention method for each case by taking into account the whole context could promote patient adherence to dietary treatment, given that interventions that only focus on nutritional changes have proven ineffective (19). Another suggestion is to promote collective treatment and group meetings, strategies that were found to improve adherence in the study of Inelmen et al. (40).

STRENGTH AND LIMITS

The strength of our work is in the emphasis that obesity is a multifactorial disease and must be treated in this way. For the nutritional recommendation to be successful, we must use other approaches that are decisive in eating behavior. A limitation of

this study was the small sample size. Furthermore, food records are subject to underestimation of portion size, a pattern known as the flat-slope syndrome, associated with difficulties in correctly estimating food portions.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS SUBJECT?

It was known that binge eating favors low adherence to nutritional guidelines. Considering obesity as a worldwide epidemic, we would like to know if BED itself was an obstacle to diet adherence within this group.

WHAT YOUR STUDY ADDS?

As a result of this study, we observed that, although BED is, in isolation, a barrier to nutritional adherence, obesity itself also contributes negatively to adherence to dietary treatment, requiring more than a prescriptive treatment in the treatment of obese individuals. We suggest that health professionals working in the obesity scenario apply tools such as the Transtheoretical Model of Behavior Change and the motivational interview, in order to positively assist in the adherence to nutritional interventions.

CONCLUSION

It was not possible to observe a relationship between BED and adherence to dietary treatment. Obese individuals with BED did not have a higher presence of metabolic comorbidities or specific eating patterns compared with obese individuals without BED. Thus, we found that obesity is a contributing factor to the difficulty of adhering to dietary recommendations. More studies are needed to confirm the importance of applying cognitive methods to this patient group to improve the effectiveness of dietary treatment.

REFERENCES

- Leite PB, Dâmaso AR, Poli VS, Sanches RB, Silva SGA, Fidalgo JPN, et al. Long-term interdisciplinary therapy decreases symptoms of binge eating disorder and prevalence of metabolic syndrome in adults with obesity. *Nutr Res* 2017;40:57-64. DOI: 10.1016/j.nutres.2017.03.006
- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da Obesidade. ABESO; 2016. Available from: <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>
- Valk ES, Savas M, Rossum EFC. Stress and obesity: are there more susceptible individuals? *Curr Obes Rep* 2018;7(2):193-203. DOI: 10.1007/s13679-018-0306-y
- Jackson SE, Kirschbaum C, Steptoe A. Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years. *Obesity* 2017;25:539-44. DOI: 10.1002/oby.21733
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Schere D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc Jour* 2020;192:875-91. DOI: 10.1503/cmaj.191707

6. Toral N, Slater B. Abordagem do modelo transteórico no comportamento alimentar. *Cien Saude Colet* 2007;12(6):1641-50. DOI: 10.1590/S1413-81232007000600025
7. American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-V. APA; 2013. pp. 992.
8. Pisciarolo F, Soares AVG. Transtorno de compulsão alimentar. In: Oliveira AM, Silva FM. Dietoterapia nas doenças do adulto (1st ed.). Rio de Janeiro: Rubio; 2018. pp. 353-7.
9. Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to improve adherence to dietary weight loss interventions in research and real-world settings. *Behav Sci (Basel)* 2017;7(3):44. DOI: 10.3390/bs7030044
10. Esmaeili N, Alizadeh M, Esfanjani AT, Kheirouri S. Evaluating barriers to adherence to dietary recommendations in Iranian adults with metabolic syndrome: a qualitative study using the theory of reasoned action. *Iran J Public Heal* 2016;45(7):926-34. PMID: 27517000
11. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995. pp. 463.
12. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition Dietetics. Interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:129-47. DOI: 10.1016/j.jand.2015.10.031
13. Barbosa PS, Santos RP, Mendonça JLS, Rocha VS. Circunferência do pescoço e sua associação com parâmetros antropométricos de adiposidade corporal em adultos. *Braspen J* 2017;32(4):315-20.
14. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reproduzibilidade no Brasil. *RBAFS* 2001;6(2):5-18. DOI: 10.12820/rbafs.v.6n2p5-18
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Análise dos resultados - Avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos. IBGE; 2009.
16. Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;3(4):215-20. DOI: 10.1590/S1516-444620011000400008
17. Masheb RM, Lutes LD, Kim HM, Hollerman RG, Goodrich DE, Janney CA, et al. High-frequency binge eating predicts weight gain among veterans receiving behavioral weight loss treatments. *Obesity* 2015;23(1):54-61. DOI: 10.1002/oby.20931
18. Yanovski SZ, Gormally JF, Gwirtsman HE, Yanovski JA. Binge eating disorder affects outcome of comprehensive very-low-calorie diet treatment. *Obes Res* 1994;2(3):205-12. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00049.x
19. Ricca V, Castellini G, Lo Sauro C, Ravaldi C, Lapi F, Mannucci E, et al. Correlations between binge eating and emotional eating in a sample of overweight subjects. *Appetite* 2009;53:418-21. DOI: 10.1016/j.appet.2009.07.008
20. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JL, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating. *Biol Psychiatry* 2013;73(9):904-14. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.020
21. Hudson JL, Hiripi E, Pope Jr HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2008;61(3):348-58. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.040
22. Preti A, Girolamo G, Vilagut G, Alonso J, Graaf R, Bruffaerts R, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res* 2009;43:1125-32. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.04.003
23. Udo T, Grilo CM. Prevalence and correlates of DSM-5 - Defined eating disorders in a nationally representative sample of U.S. adults. *Biol Psychiatry* 2018;84(5):345-54. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.03.014
24. Lindemann IL, Oliveira RR, Mendoza-Sassi RA. Dificuldades para alimentação saudável entre usuários da atenção básica em saúde e fatores associados. *Ciênc Saúde Colet* 2016;21(2):599-610. DOI: 10.1590/1413-81232015212.04262015
25. Teo CH, Ng JC, Booth A, White A. Barriers and facilitators to health screening in men: a systematic review. *Soc Sci Med* 2016;165:168-76. DOI: 10.1016/j.socscimed.2016.07.023
26. Leone A, Bedogni G, Ponissi V, Battizzatti A, Beggi V, Magni P, et al. Contribution of binge eating behaviour to cardiometabolic risk factors in subjects starting a weight loss or maintenance programme. *Br J Nutr* 2016;116(11):1984-92. DOI: 10.1017/S0007114516004141
27. Biagio LD, Moreira P, Amaral CK. Comportamento alimentar em obesos e sua correlação com o tratamento nutricional. *J Bras Psiquiatr* 2020;69(3):171-8. DOI: 10.1590/0047-2085000000280
28. Freedman LS, Commins JM, Moler JE, Arab L, Baer DJ, Kipnis V, et al. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for energy and protein intake. *Am J Epidemiol* 2014;180(2):172-88. DOI: 10.1093/aje/kwu116
29. Raymond NC, Neumeyer B, Warren CS, Lee SS, Peterson CB. Energy intake patterns in obese women with binge eating disorder. *Obes Res* 2003;11(7):869-79. DOI: 10.1038/oby.2003.120
30. Wilson PL, O'Connor DP, Kaplan CD, Bode S, Mama SK, Lee RE. Relationship of fruit, vegetable, and fat consumption to binge eating symptoms in African American and Hispanic or Latina women. *Eat Behav* 2013;13(2):179-82. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2012.01.007
31. Stewart SH, Brown CG, Devoulyte K. Why do women with alcohol problems binge eat? Exploring connections between binge eating and heavy drinking in women receiving treatment for alcohol problems. *J Health Psychol* 2006;11(3):409-25. DOI: 10.1177/1359105306063313
32. Faludi AA, De Oliveira Izar MC, Kerr Saraiva JF, Marte Chacra AP, Tria Bianco H, Afiune Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Brasil Cardiol* 2017;109(1):1-90. DOI: 10.5935/abc.20170121
33. Fox A, Feng W, Asal V. What is driving global obesity trends? Globalization or "modernization"? *Global Health* 2019;15(1):32. DOI: 10.1186/s12992-019-0457-y
34. Chea M, Mobley AR. Factors associated with identification and consumption of whole-grain foods in a low-income population. *Curr Dev Nutr* 2019;16:3(7). DOI: 10.1093/cdn/nzz064
35. Trudeau E, Kristal AR, Li S, Patterson RE. Demographic and psychosocial predictors of fruit and vegetable intakes differ: implications for dietary interventions. *J Am Diet Assoc* 1998;98(12):1412-7. DOI: 10.1016/S0002-8223(98)00319-8
36. Archie SM, Goldberg JO, Akhtar-Danesh N, Landeen J, McColl L, McNiven J. Psychotic disorders, eating habits, and physical activity: who is ready for lifestyle changes? *Psychiatr Serv* 2007;58(2):233-9. DOI: 10.1176/ps.2007.58.2.233
37. Menezes MC, Mingoti SA, Cardoso CS, Mendonça RD, Lopes ACS. Intervention based on transtheoretical model promotes anthropometric and nutritional improvements - A randomized controlled trial. *Eat Behav* 2015;17:37-44. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2014.12.007
38. Cardoso Borges SA, Nunes Porto P. Por que os pacientes não aderem ao tratamento? Dispositivos metodológicos para a educação em saúde. *Saúde Debate* 2014;38(101):338-46. DOI: 10.5935/0103-1104.20140031
39. Selçuk-Tosun A, Zincir H. The effect of a transtheoretical model-based motivational interview on self-efficacy, metabolic control, and health behaviour in adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract* 2019;1-12. DOI: 10.1111/ijn.12742
40. Inelman EM, Toffanello ED, Enzi G, Gasparini G, Miotti F, Sergi G, et al. Predictors of drop-out in overweight and obese outpatients. *Int J Obes* 2005;29:122-8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802846



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Effect of 23 % low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on cerebrovascular function in patients with hypertension and type 2 diabetes: a pilot study

Efecto de la sal con un 23 % de sodio aplicada a la dieta china DASH modificada sobre la función cerebrovascular en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2: un estudio piloto

Yi Wu¹, Jie Tang¹, Dan Chen¹, Yujia Zou¹, Pingping Yu², Huini Xu³, Shuwen Cai¹, Yanni Ren¹, Ying Mei², Lihong Mu¹

¹Department of Epidemiology. School of Public Health. Research Center for Medicine and Social Development. Chongqing Medical University. Chongqing, China. ²Health Management Center of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing, China. ³Chongqing Nan'an District People's Hospital. Chongqing, China

Abstract

Aim: to investigate the effects of low sodium formula salt combined with the Chinese Modified Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on cerebrovascular function in patients with hypertension and type 2 diabetes.

Methods: an eight-week single-arm trial was conducted in 66 patients with hypertension and type 2 diabetes to investigate effects of low sodium formula salt (potassium chloride 56 %, sodium chloride 23 %, 5 g/day) combined with Chinese Modified DASH diet on cerebrovascular function (measured by transcranial Doppler sonography), indicators of chronic diseases (blood pressure, blood glucose and blood lipids) and urinary excretion. The above indicators were performed before and after intervention.

Results: fifty-nine subjects completed the study. Peak systolic velocity, mean flow velocity, end-diastolic velocity, pulsatility index and resistance index of internal cerebral artery and vertebral artery decreased significantly ($p < 0.05$); pulsatility index and resistance index of anterior cerebral artery and middle cerebral artery decreased significantly ($p < 0.05$); and end-diastolic velocity and pulsatility index of basilar artery decreased significantly ($p < 0.05$). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose and postprandial blood glucose decreased significantly ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$). Blood pressure and blood glucose control rates increased significantly ($p < 0.001$).

Conclusions: based on the study, 23 % low-sodium formula combined with CM-DASH diet pattern can improve cerebrovascular function in community patients with hypertension complicated with diabetes and has a good short-term benefit of blood pressure and glucose control.

Keywords:

Hypertension. Type 2 diabetes. DASH diet. Cerebrovascular function. Transcranial Doppler ultrasound.

Received: 17/02/2023 • Accepted: 13/05/2023

Author contributions: Yi Wu and Jie Tang contributed equally to this manuscript. Study design: LhM and YM. Acquisition, statistical analysis or interpretation of the data: YW, JT, DC, YjZ, SwC and YnR. Clinical supervision or health management: PpY and HnX. Drafting of the manuscript: YW and JT. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding: this research was supported by the Science and Technology Bureau of Chongqing (STBC), China (project no. cstc2019jscx-msxmX0267) and Chongqing Shanshun Biological Technology Co., Ltd. The STBC and Shanshun did not participate in the design, implementation, data collection, analysis and article writing process of the study.

Acknowledgments: we thank all the participants and their families, all staff of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University participating in this project, the field investigation staff and the experts in the research group.

Disclosure: the Ethics Committee of Chongqing Medical University approved the research protocol (2021080). All subjects and their families signed an informed consent form. Approval date of registry and registration no. of the study/trial: 2020.1.11, Chinese clinical trial registry (ChiCTR2000029017) (<http://www.chictr.org.cn/>).

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Wu Y, Tang J, Chen D, Zou1 Y, Yu P, Xu H, Cai S, Ren Y, Mei Y, Effect of 23 % low-sodium salt applied to Chinese modified DASH diet on cerebrovascular function in patients with hypertension and type 2 diabetes: a pilot study. Nutr Hosp 2023;40(5):993-999

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04648>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Lihong Mu. Department of Epidemiology. School of Public Health. Chongqing Medical University. 400016 Chongqing, China
e-mail: 100101@cqmu.edu.cn

Resumen

Objetivo: investigar los efectos de una sal baja en sodio combinada con la versión china de la dieta DASH (del inglés *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) modificada en la función cerebrovascular en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2.

Métodos: en 66 pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 se llevó a cabo un ensayo de ocho semanas para investigar los efectos de la sal baja en sodio (cloruro de potasio 56 %, cloruro de sodio 23 %, 5 g/día) combinada con la dieta DASH en su versión china modificada en la función cerebrovascular (medido por sonografía Doppler transcraneal), los indicadores de enfermedades crónicas (presión arterial, glucosa sanguínea y lípidos sanguíneos) y la excreción urinaria. Los indicadores anteriores se midieron antes y después de la intervención.

Resultados: cincuenta y nueve sujetos completaron el estudio. La velocidad sistólica máxima, la velocidad media del flujo, la velocidad diastólica final, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de la arteria cerebral anterior y la arteria vertebral disminuyeron significativamente ($p < 0,05$); el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de la arteria cerebral anterior y la arteria media disminuyeron significativamente ($p < 0,05$); y la velocidad diastólica final y el índice de pulsatilidad de la arteria basilar disminuyeron significativamente ($p < 0,05$). La presión arterial sistémica, la presión arterial diastólica, la glucosa arterial en ayuno y la glucemia posprandial disminuyeron significativamente ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). La presión arterial y las tasas de control de glucosa en sangre aumentaron significativamente ($p < 0,001$).

Conclusiones: la fórmula de sal con un 23 % de sodio combinada con la dieta DASH en su versión china modificada puede mejorar la función cerebrovascular en pacientes comunitarios con hipertensión complicada por la diabetes y es beneficiosa a corto plazo para la presión arterial y el control de la glucosa.

Palabras clave:

Hipertensión. Diabetes tipo 2. Dieta DASH. Función cerebrovascular. Sonografía Doppler transcraneal.

INTRODUCTION

Hypertension and diabetes, as common chronic diseases worldwide, are considered to be the main risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases (1). According to the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2019, the number of hypertensive patients in China has reached 245 million, and continues to increase rapidly (2). In recent 30 years, the prevalence of diabetes in China has soared from 0.67 % in 1980 to 11.2 % in 2017 (3). Due to the same risk factors, hypertension and diabetes often occur together. Both diabetes and hypertension are considered as major health problems that negatively impact the cerebral function (4-6). Currently, transcranial Doppler sonography (TCD) becomes a common method to evaluate the risk of cerebral arteriosclerosis and cerebrovascular diseases, and plays a key role in the effectiveness evaluation of atherosclerosis prevention and treatment trials.

Effective prevention and control of hypertension and diabetes is the focus of current research, among which diet plays an important role in the control of hypertension and diabetes. As early as 1997, a large hypertension prevention program in the United States (Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH]) made DASH diets specially designed for hypertension patients (7). Then numerous subsequent studies have found the DASH diet has a good control effect on blood pressure (8,9) and blood glucose (10). Besides, low-sodium salt was used to improve high blood pressure and reduce cardiovascular risk. Wu Yangfeng provided low-sodium salt containing 75 % sodium chloride free of charge to more than 20,000 hypertensive patients for five years, and the results showed that stroke, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality were significantly reduced, suggesting low sodium salt has long-term safety and efficacy (11). Based on the DASH dietary principles, we formulated the Chinese Modified Dietary Approaches to Stop Hypertension (CM-DASH) diet according to the dietary habits of Chinese residents, and combined CM-DASH and low-sodium salt to explore the short-term effects of this dietary pattern on cerebrovascular function in patients with hypertension complicated with type 2 diabetes and the short-term control effect on blood pressure and blood glucose.

METHODS

PARTICIPANTS

Participants were recruited by using the following eligibility criteria: a) age ≥ 50 and ≤ 75 years old; b) residence near the hospital, no withdrawal or plan to go out during October to December 2021, possibility of regular follow-up; c) hypertensive patients with type 2 diabetes (the diagnostic criteria for hypertension are based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension, 2018 revised edition [12] and the diagnostic criteria for diabetes are based on the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes, 2017 edition [13]) who currently regularly take antihypertensive drugs/hypoglycemia drugs; d) to strictly abide by the recipes and salt provided during the trial; and e) all the subjects and their family members living together signed the informed consent. The exclusion criteria were: a) patients with malignant tumor, acute myocardial infarction, stroke within three months or other serious diseases, and expected survival time less than one year; b) increased cortisol disorder or aldosteronism; c) acute diseases such as upper respiratory tract infection, fever, severe diarrhea; d) deaf-mute, dementia, and serious depression or other mental disorders which prevent from communicating normally; e) inconvenient movement and inability to be followed up on time; f) renal dysfunction or chronic kidney disease at stage 4 or above; g) abnormal liver function, with alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) levels greater than two times the upper limit of normal, or total bilirubin level greater than the upper limit of normal; h) abnormal blood potassium < 3.5 mmol/l or > 5.5 mmol/l, or current use of potassium-preserving diuretics; i) women who are pregnant or may become pregnant or other contraindications for the use of the trial meals; j) attending to participate in other clinical studies or current consumption of low-sodium diet; and k) other ineligible conditions as adjudicated by investigators. Early withdrawal criteria were: a) the subjects themselves or their family members request to withdraw from the study; and b) adverse reactions occurred in the subjects themselves, which may be related to the test as judged by the researcher.

STUDY DESIGN

This eight-week single-arm trial was undertaken at the Health Management Center of the Second People's Hospital affiliated to Chongqing Medical University. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Chongqing Medical University (2021080). Trial registration: Chinese clinical trial registry (ChiCTR2000029017), <http://www.chictr.org.cn/>.

From June to September 2021, 66 patients with hypertension complicated with type 2 diabetes were selected from the Health Management Center of the Second People's Hospital affiliated to Chongqing Medical University. Patients and their families signed informed consent forms. In the coming eight-week period, patients were asked to eat 5 g/day low-sodium salt (developed by Chongqing Shanshun Biological Technology Co., Ltd.; name: sodium limit standard salty flavor; executive standard: Q/SWS0025S; food production license number: SC10650012000709; main ingredients: potassium chloride [56 %] and sodium chloride [23 %]) plus CM-DASH diet. The CM-DASH diet is based on the dietary energy estimation table of DASH, combined with the Chinese Residents' Balanced Diet Pagoda (2019), dietary habits and food availability of Chinese residents, including 4-5 servings of fruits and vegetables a day, 2-3 servings of low-fat dairy products, 6-8 servings of whole grains, fewer than six servings of meat, poultry and fish a day, eating nuts 4-5 times a week, and choosing foods that are low in saturated fat, potassium, fiber and sodium. The subjects were asked not to change their lifestyle or medication habits.

STUDY PROCEDURES AND OUTCOME MEASURES

Volunteers were invited to the Health Management Center for a baseline survey to determine eligibility. If eligible and willing to participate, height, weight, waist circumference and hip circumference were measured and used to calculate body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio.

CEREBROVASCULAR FUNCTION

Cerebrovascular function was measured with transcranial Doppler sonography (TCD) with Lipon TDD-IIX2P TCD detector (frequency of 2-8 mhz) before and after the intervention. TCD examination method referred to the *Standard Guidelines for Operation and Diagnosis of Transcranial Doppler Ultrasound* (2008) (14):

1. Comparing the blood flow rates of each artery of the subjects before and after the intervention, including anterior cerebral artery (ACA), middle cerebral artery (MCA), internal cerebral artery (ICA), vertebral artery (VA) and basilar artery (BA). Peak systolic velocity (VP), mean flow velocity (VM) and end-diastolic velocity (VD).
2. The above arterial pulsatility index (PI) and vascular resistance index (RI) were compared before and after intervention.

CLINIC INDICATORS OF CHRONIC DISEASES

Blood pressure, blood glucose and blood lipids were measured before and after the intervention:

1. Before blood pressure measurement, subjects were required to sit still for 30 minutes. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured for three times using the medical upper arm electronic blood pressure instrument (Omron HEM-7130) at an interval of three minutes. The average value of the last two times was taken as the measurement value. Blood pressure control target refers to the *National Primary Hypertension Prevention and Treatment Management Guidelines* (2020 edition) (15) (SBP < 130 mmHg and DBP < 80 mmHg).
2. Fasting blood glucose (FBG) and postprandial blood glucose (PBG) were measured using a medical blood glucose monitor (Dale C, GM505RAB). Blood glucose control target refer to the *Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in China* (2020 edition) (3) (FBG < 7.0 mmol/l and PBG < 10.0 mmol/l).
3. Fasting venous blood samples were collected before and after the intervention from all enrolled participates to assess lipid profile including triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C) and low-density lipoprotein (LDL-C). Blood lipids control target refers to the *Guidelines for Primary Care of Dyslipidemias* (2019) (16) (TC < 5.2 mmol/l; LDL-C < 3.4 mmol/l; HDL-C > 1 mmol/l and TG < 1.7 mmol/l).

URINARY EXCRETION

Twenty-four-hour urinary excretion was measured before and after the intervention. The subjects were asked to maintain their current diet and collect urine for 24 hours under the direction of the researchers. After the collection was completed, the researchers recorded urine volume and took samples for sodium and potassium urine tests and calculated the ratio of sodium to potassium.

STATISTICAL ANALYSIS

SPSS24.0 statistical software was used for statistical analysis. The count data were expressed by N (percentage %) and tested with Wilcoxon signed-rank test. The measurement data of normal distribution were expressed by mean \pm standard deviation ($X \pm SD$) and tested with paired t-test. Non-normal data were expressed by median (first quartile, third quartile) and tested with Wilcoxon signed-rank test. $\alpha = 0.05$.

RESULTS

PARTICIPANTS

Participants' baseline characteristics are shown in table I. They were all patients with hypertension and type 2 diabetes, with a

mean age of 66 years, a mean course of hypertension of ten years and a mean duration of diabetes of ten years. Fifty-nine subjects (29 males and 30 females) completed the eight-week dietary intervention. Seven participants withdrew prior to the last measurement. There were no serious adverse events to report.

CEREBROVASCULAR FUNCTION

Compared with baseline, PI and RI of ACA decreased significantly (-0.08 ± 0.22 , $p = 0.005$; -0.04 ± 0.09 , $p = 0.004$); PI and RI of MCA decreased significantly (-0.10 ± 0.27 , $p = 0.006$; -0.04 ± 0.11 , $p = 0.004$); VP, VM, VD of ICA increased significantly (4.00 ± 8.98 , $p = 0.001$; 4.64 ± 7.04 , $p < 0.001$; 4.94 ± 7.6 , $p < 0.001$), PI and RI of ICA decreased significantly (-0.11 ± 0.25 , $p = 0.001$; -0.04 ± 0.10 , $p = 0.001$); VP, VM and VD of VA increased significantly (3.83 ± 12.07 , $p = 0.019$; 4.68 ± 8.46 , $p < 0.001$; 4.96 ± 8.00 , $p < 0.001$), PI and RI of VA decreased significantly (-0.17 ± 0.30 , $p < 0.001$; -0.06 ± 0.11 , $p < 0.001$); VD of BA increased significantly (2.52 ± 7.32 , $p = 0.011$) and PI of BA decreased significantly (-0.08 ± 0.27 , $p = 0.029$) (Table II).

CLINIC BLOOD PRESSURE, GLUCOSE AND LIPIDS

Compared with baseline, SBP, DBP, FBG and PBG decreased respectively (-16.36 ± 16.44 , $p < 0.001$; -7.19 ± 8.32 , $p < 0.001$; $-1.60 [-2.80, -0.50]$, $p < 0.001$; $-2.90 [-5.30, -1.00]$, $p < 0.001$), while HDL-C increased significantly (0.03 ± 0.11 , $p = 0.032$). Blood pressure and blood glucose control increased significantly after intervention ($p < 0.001$) (Table III).

24H-URINARY EXCRETION

Compared with baseline, urinary sodium and sodium/potassium ratio decreased significantly (-22.40 ± 76.16 , $p = 0.028$;

-1.27 ± 1.37 , $p < 0.001$) while urinary potassium increased significantly (10.41 ± 30.49 , $p = 0.011$) (Table IV).

Table I. Baseline characteristics of patients

| Variables | |
|--|----------------------|
| Age (years) | 66.00 (61.00, 70.00) |
| Male, no. (%) | 33 (50 %) |
| Exercise, no. (%) | 60 (90.9 %) |
| Education | |
| Primary school | 5 (7.6 %) |
| Junior high school | 19 (28.8 %) |
| High school/Technical Secondary School | 17 (25.8 %) |
| Undergraduate/Junior College | 25 (37.9 %) |
| Income | |
| < 30,000 yuan | 4 (6 %) |
| 30,000~50,000 yuan | 18 (27.3 %) |
| > 50,000 yuan | 44 (66.7 %) |
| Smoking, no. (%) | 6 (9.1 %) |
| Drinking, no. (%) | 11 (16.7 %) |
| Duration of diabetes (years) | 10.00 (3.00, 18.00) |
| Duration of hypertension (years) | 10.00 (3.00, 17.25) |
| Height | 161.04 ± 8.47 |
| Weight | 65.44 ± 10.85 |
| BMI | 24.55 (23.30, 27.10) |
| Waist circumference | 86.52 ± 9.64 |
| Hip circumference | 94.50 (92.00, 99.00) |
| WHR | 0.91 ± 0.06 |

BM: body mass index; WHR: waist hip rate. Values are expressed as mean \pm SD, median (first quartile, third quartile) or number, frequency (%).

Table II. Effect in transcranial Doppler sonography tests*

| | Baseline | Final | Changes | T | p-value [†] |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|----------------------|
| ACA | | | | | |
| VP | 62.70 ± 11.53 | 60.31 ± 13.35 | -2.39 ± 12.83 | 1.419 | 0.161 |
| VM | 39.37 ± 7.03 | 39.93 ± 7.86 | 0.56 ± 7.90 | 0.540 | 0.591 |
| VD | 27.72 ± 5.88 | 29.31 ± 7.08 | 1.59 ± 7.38 | 1.643 | 0.106 |
| PI | 0.89 ± 0.18 | 0.81 ± 0.19 | -0.08 ± 0.22 | 2.923 | 0.005 [‡] |
| RI | 0.56 ± 0.07 | 0.52 ± 0.08 | -0.04 ± 0.09 | 2.978 | 0.004 [‡] |

(Continues on next page)

Table II (Cont.). Effect in transcranial Doppler sonography tests*

| | Baseline | Final | Changes | T | p-value[†] |
|------------|-----------------|---------------|----------------|----------|----------------------------|
| MCA | | | | | |
| VP | 69.34 ± 11.75 | 68.46 ± 12.34 | -0.88 ± 14.87 | 0.452 | 0.653 |
| VM | 43.31 ± 8.48 | 44.66 ± 8.73 | 1.34 ± 11.58 | 0.885 | 0.380 |
| VD | 30.27 ± 7.65 | 32.73 ± 8.30 | 2.46 ± 11.16 | 1.682 | 0.098 |
| PI | 0.92 ± 0.18 | 0.82 ± 0.22 | -0.10 ± 0.27 | 2.855 | 0.006 [‡] |
| RI | 0.56 ± 0.07 | 0.52 ± 0.09 | -0.04 ± 0.11 | 2.961 | 0.004 [‡] |
| ICA | | | | | |
| VP | 57.29 ± 8.86 | 61.29 ± 9.21 | 4.00 ± 8.98 | 3.391 | 0.001 [‡] |
| VM | 35.41 ± 5.54 | 40.06 ± 7.14 | 4.64 ± 7.04 | 5.019 | < 0.001 [‡] |
| VD | 24.49 ± 4.90 | 29.43 ± 7.28 | 4.94 ± 7.63 | 4.931 | < 0.001 [‡] |
| PI | 0.93 ± 0.18 | 0.81 ± 0.22 | -0.11 ± 0.25 | 3.452 | 0.001 [‡] |
| RI | 0.57 ± 0.07 | 0.52 ± 0.09 | -0.04 ± 0.10 | 3.482 | 0.001 [‡] |
| VA | | | | | |
| VP | 44.35 ± 10.50 | 48.18 ± 12.41 | 3.83 ± 12.07 | 2.419 | 0.019 [‡] |
| VM | 27.10 ± 6.42 | 31.79 ± 8.75 | 4.68 ± 8.46 | 4.217 | < 0.001 [‡] |
| VD | 18.64 ± 5.20 | 23.60 ± 7.54 | 4.96 ± 8.00 | 4.718 | < 0.001 [‡] |
| PI | 0.97 ± 0.24 | 0.79 ± 0.20 | -0.17 ± 0.30 | 4.388 | < 0.001 [‡] |
| RI | 0.58 ± 0.09 | 0.51 ± 0.09 | -0.06 ± 0.11 | 4.402 | < 0.001 [‡] |
| BA | | | | | |
| VP | 50.36 ± 12.85 | 51.18 ± 12.44 | 0.82 ± 11.80 | 0.530 | 0.598 |
| VM | 31.65 ± 7.43 | 33.51 ± 8.16 | 1.86 ± 7.91 | 1.789 | 0.079 |
| VD | 22.31 ± 5.38 | 24.83 ± 6.84 | 2.52 ± 7.32 | 2.627 | 0.011 [‡] |
| PI | 0.88 ± 0.19 | 0.80 ± 0.20 | -0.08 ± 0.27 | 2.244 | 0.029 [‡] |
| RI | 0.55 ± 0.07 | 0.52 ± 0.10 | -0.02 ± 0.12 | 1.665 | 0.101 |

ACA: anterior cerebral artery; MCA: middle cerebral artery; ICA: internal cerebral artery; VA: vertebral artery; BA: basilar artery; VP: peak systolic velocity; VM: mean flow velocity; VD: end-diastolic velocity; PI: pulsatility index; RI: resistance index. *Values are expressed as mean ± SD. [†]Paired t test. [‡]p < 0.05.

Table III. Effect in blood pressure and blood glucose control rate*

| | Baseline | Final | Changes | T/Z | p-value[†] |
|------------|---------------------|-------------------|----------------------|------------|----------------------------|
| SBP | 133.80 ± 13.89 | 117.44 ± 13.87 | -16.36 ± 16.37 | 7.676 | < 0.001 [‡] |
| DBP | 77.32 ± 7.67 | 70.13 ± 7.89 | -7.19 ± 8.32 | 6.643 | < 0.001 [‡] |
| Controlled | 16 (27.12 %) | 46 (77.97 %) | 30 (50.85 %) | 5.145 | < 0.001 [‡] |
| FBG | 8.20 (7.70, 9.60) | 6.80 (5.90, 8.10) | -1.60 (-2.80, -0.50) | 5.308 | < 0.001 [‡] |
| PBG | 11.00 (8.50, 13.40) | 7.50 (6.60, 8.90) | -2.90 (-5.30, -1.00) | 5.152 | < 0.001 [‡] |
| Controlled | 7 (11.86 %) | 28 (47.46 %) | 21 (35.59 %) | 4.379 | < 0.001 [‡] |
| TG | 1.32 (0.91, 2.02) | 1.28 (0.99, 1.69) | -0.04 (-0.37, 0.12) | 1.831 | 0.067 |
| TC | 4.63 ± 1.00 | 4.73 ± 0.96 | 0.11 ± 0.84 | 0.988 | 0.327 |
| HDL-C | 1.25 ± 0.27 | 1.29 ± 0.28 | 0.03 ± 0.11 | 2.203 | 0.032 [‡] |
| LDL-C | 2.49 ± 0.77 | 2.49 ± 0.72 | -0.00 ± 0.62 | 0.021 | 0.984 |
| Controlled | 28 (47.46 %) | 32 (54.24 %) | 4 (6.78 %) | 1.000 | 0.317 |

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FBG: fasting blood glucose; PBG: postprandial blood glucose; TG: triglyceride; TC: total cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol. *Values are expressed as mean ± SD or number, frequency (%). [†]Paired t test or Wilcoxon signed-rank test. [‡]p < 0.05.

Table IV. Effect in 24 h-urinary excretion biomarkers*

| | Baseline | Final | Changes | T/X² | p-value[†] |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|------------------------|----------------------------|
| Sodium | 154.12 ± 67.73 | 131.72 ± 65.73 | -22.40 ± 76.16 | 2.259 | 0.028 [‡] |
| Potassium | 46.27 ± 23.01 | 56.67 ± 20.45 | 10.41 ± 30.49 | 2.622 | 0.011 [‡] |
| Sodium/potassium | 3.69 ± 1.45 | 2.41 ± 1.01 | -1.27 ± 1.37 | 7.166 | < 0.001 [‡] |

*Values are expressed as mean ± SD. [†]Paired t test. [‡]p < 0.05.

DISCUSSION

At present, the control strategy for chronic diseases such as hypertension and diabetes has changed from drug treatment to comprehensive intervention, including lifestyle management, blood pressure and blood glucose monitoring and health education. Nutritional therapy, as the core of lifestyle management, plays an indispensable role in the prevention and control of hypertension and diabetes, and should be throughout the management of hypertension and diabetes (15). The CM-DASH diet contains less total energy, fat, and cholesterol while it contains more protein and dietary fiber than the DASH diet. In addition, in order to meet the daily sodium requirements (< 2,300 mg) and potassium requirements (> 4,000 mg) of the DASH diet without changing salt habits, low sodium salt (23 % NaCl and 56 % KCl) was used in combination with CM-DASH diet to observe the intervention effect.

Xianbin D conducted an investigation on hypertension and diabetes among residents aged 35–75 in Chongqing, China, and found that the blood pressure and blood glucose control rates of patients with hypertension and diabetes were 15.54 % (17) and 16.17 % (18), respectively, which were similar to the baseline conditions of subjects in our study. Similar to the results of Appel LJ et al. (19–22), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose and postprandial blood glucose were significantly reduced after eight weeks of intervention. Besides, the control rates of blood pressure and blood glucose were 77.97 % and 47.46 %, higher than baseline ($p < 0.001$). Blood pressure control rate increased by 50.85 % and blood glucose control rate increased by 35.59 %, indicating that 23 % low sodium formula combined with CM-DASH diet pattern can effectively and scientifically control blood pressure and blood glucose, and has good short-term efficacy.

Hypertension and diabetes are risk factors of cerebrovascular arteriosclerosis. In long-term hypertension, the impact of blood flow on the vascular wall will damage the intima of blood vessels, and after the endothelial function is damaged, the lipid in blood is more likely to deposit on the vascular wall, promoting the occurrence and development of atherosclerosis (23). Patients with diabetes mellitus are usually accompanied by endogenous hyperinsulinemia. Abnormally elevated endogenous insulin stimulates vascular smooth muscle cells, resulting in the increase of the micro RNA208 gene, which then inhibits cycle-dependent protein kinase P21 and stimulates abnormal proliferation of vascular

smooth muscle cells, leading to atherosclerosis (24). When diabetes is combined with hypertension, the degree of damage to target organs will be multiplied; for example, the degree of damage to cerebrovascular will be increased by two times. TCD detection in patients with hyperglycemia complicated with diabetes can detect cerebrovascular diseases, especially early ischemic cerebrovascular diseases, so as to get timely treatment, prevent the occurrence of stroke and other diseases, and improve the quality of life. Yuhan K performed TCD detection on 892 patients with essential hypertension and found that, compared with non-hypertensive people, cerebral vascular blood flow rate was decreased while RI and PI were increased in hypertensive patients, and most obviously in hypertensive patients with glucose metabolism disorder (25). The conclusion of Yuhan K's study was consistent with the baseline situation of patients observed in this study. But after eight weeks of dietary intervention, subjects had significant improvement in hemodynamic indexes of ICA, MCA, ACA, VA and BA, indicating that 23 % low-sodium formula combined with CM-DASH diet can effectively improve cerebral vascular function.

Urine test results showed a significant decrease in urinary sodium and a significant increase in urinary potassium, suggesting that the participants' sodium intake was reduced and potassium intake increased through the eight-week dietary intervention. Potassium ion can promote sodium ion excretion, improve endothelial function and reduce plasma angiotensin by affecting the activity of sodium-chloride cotransporter and sensitivity of catecholamines (26). In addition, the DASH diet, which is rich in unsaturated fatty acids, protein and dietary fiber and low in saturated fatty acids, can improve lipid metabolism disorders and reduce lipid deposition on blood vessel walls, thereby delaying or improving atherosclerosis (27). In this study, eight weeks of dietary intervention increased HDL-C. The DASH diet, which includes plant-based, fiber-rich foods and natural antioxidants, reduces plasma concentrations of monocyte chemotaxis protein-1 (McP-1), thereby improving atherosclerosis to some extent (28).

CONCLUSION

Twenty-three per cent low-sodium formula combined with CM-DASH diet pattern can improve cerebrovascular function in community patients with hypertension complicated with diabetes, and has a good short-term benefit of blood pressure and glucose control.

REFERENCES

1. Lawes CMM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371(9623):1513-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8
2. Annual report on cardiovascular health and diseases in China 2019. *Chin J Cardiovasc Med* 2020;39(09):1145-56.
3. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition). *Chin J Diabetes* 2021; 13(4):317-411.
4. Elsaied N, Saied A, Kandil H, Soliman A, Taher F, Hadi M, et al. Impact of stress and hypertension on the cerebrovasculature. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2021;26(12):1643-52. DOI: 10.52586/5057
5. Vidyashree M, Deepeshwar S, Nagarathna R, Manjunath NK, Kaligal C, Kanthi A, et al. Transcranial Doppler studies in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;186:109808. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109808
6. Hadley G, Zhang J, Harris-Skillman E, Alexopoulou Z, DeLuca GC, Pendlebury ST. Cognitive decline and diabetes: a systematic review of the neuropathological correlates accounting for cognition at death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(3):246-53. DOI: 10.1136/jnnp-2021-328158
7. Craddick SR, Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Swain MC. The DASH diet and blood pressure. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(6):484-91. DOI: 10.1007/s11883-003-0039-5
8. Jurascik SP, Miller ER, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(23):2841-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.011
9. 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(11):895-901. DOI: 10.1111/jch.12597
10. Asemi Z, Esmaillzadeh A. DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res* 2015;47(3):232-8. DOI: 10.1055/s-0034-1376990
11. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;385(12):1067-77. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675
12. 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. *Chin J Cardiovasc Med* 2019;24(01):24-56.
13. 2017 Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *Chin J Diabetes* 2018;10(01):4-67.
14. Yang Hua. A guide for operation norm and diagnostic criteria of transcranial Doppler. *Chin J Med Ultrasound (Electronic Edition)* 2008;(02):197-222.
15. National Primary Hypertension Prevention and Management Guidelines 2020 edition. *Chin J Frontiers Med Sci (Electronic Version)* 2021;13(04):26-37.
16. Guideline for primary care of dyslipidemias (2019). *Chin J Gen Pract* 2019;18(5):406-16.
17. Xianbin D. Current status of key indicators about diabetes prevention, control and management and its influencing factors among residents aged 35-75 years in Chongqing Municipality. *Pract Prev Med* 2021;28(12):1421-7.
18. Xianbin D. Analysis on the rate of awareness, treatment and control of hypertension among residents aged between 35-75 years old in Chongqing. *J Public Health Prev Med* 2021;32(3):93-8.
19. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-24. DOI: 10.1056/NEJM199704173361601
20. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmaillzadeh 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
21. Liese AD, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB, Haffner SM. Adherence to the DASH Diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2009;32:1434-6. DOI: 10.2337/dc09-0228
22. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmaillzadeh A, Willett WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr* 2011;141(6):1083. DOI: 10.3945/jn.110.136739
23. Chan YH, Ramji DP. Atherosclerosis: pathogenesis and key cellular processes, current and emerging therapies, key challenges, and future research directions. *Methods Mol Biol* 2022;2419:3-19. DOI: 10.1007/978-1-0716-1924-7_1
24. Zhang Y, Wang Y, Wang X, Zhang Y, Eisner GM, Asico LD, et al. Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-208-mediated downregulation of p21. *J Hypertens* 2011;29(8):1560-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328348ef8e
25. Kong Y, Qin X, Wang Y. Characteristic analysis of cerebral arterial hemodynamic changes in patients with essential hypertension. *J Chongqing Medical University* 2010;35(04):622-5.
26. Guo Y. Relationship between serum sodium to potassium ratio and 24h urine sodium to potassium ratio and blood pressure rhythm in patients with essential hypertension. *Lab Med Clin* 2020;17(16):2337-9+43.
27. Gómez-Delgado F, Katsiki N, López-Miranda J, Pérez-Martínez P. Dietary habits, lipoprotein metabolism and cardiovascular disease: from individual foods to dietary patterns. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;61(10):1651-69. DOI: 10.1080/10408398.2020.1764487
28. Makarewicz-Wujec M, Henzel J, Kępka C, Kruk M, Wardziak Ł, Trochimiuk P, et al. Usefulness of MCP-1 chemokine in the monitoring of patients with coronary artery disease subjected to intensive dietary intervention: a pilot study. *Nutrients* 2021;13(9):3047. DOI: 10.3390/nu13093047



Trabajo Original

Valoración nutricional

Neck circumference as a predictor of cardiometabolic risk and truncal obesity in people living with HIV

Circunferencia del cuello como predictor de riesgo cardiométrico y obesidad del tronco superior en personas que viven con VIH

Iara Katrynne Fonsêca Oliveira¹, Nayra do Socorro Caldas Carvalho de Almeida Teixeira¹, Beatriz de Mello Pereira Rêgo¹, Isabel Oliveira Aires⁴, Renata Rios Torres Rodrigues², Robson Eduardo da Silva Araújo², Carlos Henrique Ribeiro Lima¹, Rosana Rodrigues de Sousa¹, Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho², Dorcas Lamounier Costa³, Marize Melo dos Santos², Suzana Maria Rebelo Sampaio da Paz⁴, Adriana de Azevedo Paiva²

¹Food and Nutrition Graduate Program. Nutrition Department. Federal University of Piauí. Piauí, Brazil. ²Nutrition and ³Mother and Child Health Departments. Federal University of Piauí. Piauí, Brazil. ⁴School of Public Health. University of São Paulo. São Paulo, Brazil

Abstract

Introduction: recent studies have suggested the use of neck circumference as a parameter capable of identifying risks of cardiometabolic complications and the accumulation of truncal fat caused by both antiretroviral therapy and the lifestyle of people with the human immunodeficiency virus (HIV).

Objective: to investigate the relationship between neck circumference and anthropometric indicators and to assess cardiometabolic risk and truncal obesity through proposed cut-off points.

Methods: cross-sectional study including 233 people with HIV. Demographic, socioeconomic, lifestyle and clinical data were collected using a structured questionnaire. The anthropometric evaluation included: weight, height, body mass index (BMI) measurements; waist (WC), neck (NC), arm and arm muscle circumferences; triceps and subscapular skinfolds and their sum. ROC curves were constructed to determine the accuracy of NC in predicting cardiometabolic risk in people living with HIV.

Results: the sample was 57.5 % male, with a mean age of 38.4 years (95 %CI: 37.2-39.7 years). NC showed a positive and significant correlation with all anthropometric variables analyzed ($p < 0.05$), and a higher correlation strength with WC and BMI. The NC cut-off point selected as a predictor of risk of cardiac metabolic complications and truncal obesity in women was ≥ 32.4 cm, considering both WC and BMI. For men, the NC cut-off points were different when considering WC (≥ 39.6 cm) and BMI (≥ 38.1 cm) as a reference. It is worth noting that NC performed well in ROC curve analysis for men, while in women it was a poor performance.

Conclusion: NC proved to be a promising indicator in the assessment of nutrition and health of people living with HIV, especially in men.

Keywords:

HIV. AIDS. Neck.
Anthropometry.
Cardiovascular diseases.

Received: 19/08/2022 • Accepted: 12/03/2023

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Iara Katrynne Fonsêca Oliveira and Adriana de Azevedo Paiva are the main authors; grant principal authorship to both authors.

Financial support: the research received financial support from the Piauí Research Support Foundation (FAPEPI) - EDITAL FAPEPI/MS-DECIT/CNPq/SESAPI No. 002/2016- PPSUS-Process 027/2016.

Oliveira IKF, Teixeir NSCCA, Rêgo BMP, Aires IO, Rodrigues RRT, Araújo RES, Lima CHR, Sousa RR, Carvalho CMRG, Costa DL, Santos MM, Paz SMRS, Paiva AA. Neck circumference as a predictor of cardiometabolic risk and truncal obesity in people living with HIV. Nutr Hosp 2023;40(5):1000-1008

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04402>

Correspondence:

Iara Katrynne Fonsêca Oliveira. Department of Nutrition. Universidade Federal do Piauí. Piauí, Brazil
e-mail: iarakatrynne@hotmail.com

Resumen

Introducción: estudios recientes han sugerido el uso de la circunferencia del cuello como parámetro capaz de identificar los riesgos de complicaciones cardiometabólicas y la acumulación de grasa troncal causados tanto por la terapia antirretroviral como por el estilo de vida de las personas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Objetivo: investigar la relación entre la circunferencia del cuello y los indicadores antropométricos y evaluar el riesgo cardiometabólico y la obesidad troncal a través de los puntos de corte propuestos.

Métodos: estudio transversal que incluyó a 233 personas con VIH. Se recogieron datos demográficos, socioeconómicos, de estilo de vida y clínicos mediante un cuestionario estructurado. La evaluación antropométrica incluyó: medidas de peso, altura, índice de masa corporal (IMC); circunferencias de cintura (CC), cuello (CN), brazo (CA) y músculo del brazo (MCB); pliegues cutáneos del tríceps y subescapular y su suma. Se construyeron curvas ROC para determinar la precisión de la CN en la predicción del riesgo cardiometabólico en personas que viven con el VIH.

Resultados: el 57,5 % de la muestra eran varones, con una edad media de 38,4 años (IC 95 %: 37,2-39,7 años). La CN mostró una correlación positiva y significativa ($p < 0,05$) con todas las variables antropométricas analizadas, y una mayor fuerza de correlación con la CC y el IMC. El punto de corte de la CN seleccionado como predictor de riesgo de complicaciones metabólicas cardíacas y obesidad troncular en mujeres fue $\geq 32,4$ cm, considerando tanto la CC como el IMC. En el caso de los hombres, los puntos de corte de la CN fueron diferentes al considerar como referencia la CC ($\geq 39,6$ cm) y el IMC ($\geq 38,1$ cm). Cabe destacar que la CN obtuvo buenos resultados en el análisis de la curva ROC en el caso de los hombres, mientras que en el de las mujeres fue deficiente.

Conclusión: la CN demostró ser un indicador prometedor en la evaluación de la nutrición y la salud de las personas que viven con el VIH, especialmente en los hombres.

Palabras clave:

VIH. Sida. Cuello. Antropometría. Enfermedades cardiovasculares.

INTRODUCTION

Projections indicate that acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is in the world ranking of health problems. However, human immunodeficiency virus (HIV) infection rates continue to rise, with an estimate of 37.7 million people living with HIV worldwide and 1.5 million new cases recorded in 2020 (1). In Brazil, from 1980 to June 2021, 1,045,355 cases were detected, with a decrease in the detection rate in Brazil since 2012 (2).

Invariably, antiretroviral therapy (ART) has profoundly changed the natural history of HIV infection, dramatically reducing AIDS-related morbidity and mortality (2-4). However, there is evidence of important adverse effects of ART such as dyslipidemia, glucose intolerance and hypertension, all recognized as risk factors for cardiovascular disease (CVD). The combination of these effects with chronic inflammation, immune activation and changes in coagulation factors present in the syndrome potentiates the development of CVD and metabolic syndrome (MS) in people living with HIV (5,6).

Recent studies have suggested the use of neck circumference (NC) as an indicator of cardiometabolic risk and truncal obesity, as well as body mass index (BMI) and waist circumference (WC) and hip circumference. Both have a positive relationship with the components of MS, overweight and obesity (7-9).

Several authors refer to NC as an effective, inexpensive and easily applied measure to assess CVD risk and upper body fat accumulation, suggesting that it can be used as a screening tool. However, its use in clinical practice is precluded because there is no international consensus regarding ideal cut-offs (10-13).

The identification of cardiometabolic risk and early morphological changes in people living with HIV, through the assessment and diagnosis of nutritional status, helps to establish effective interventions to treat these complications (14) with appropriate actions that can improve long-term care and provide better prospects for their quality of life (15).

Given the scenario that maintains HIV infection as a serious public health problem worldwide, and considering the potential

role of nutrition in the health status of people living with HIV, the knowledge of the nutritional aspects involved in this pathology has a great importance, as well as the establishment of effective nutritional indicators with high predictive value of related comorbidities. In this context, the objective of the present study was to investigate the relationship of NC with other anthropometric indicators and to assess cardiometabolic risk and truncal obesity by proposing cut-off points for people living with HIV.

MATERIAL AND METHODS

DATA SOURCES AND STUDY POPULATION

The data presented come from a study with 233 individuals of both sexes living with HIV who were assisted at a reference center for infectious and contagious diseases between September 2017 and July 2019.

The eligibility criteria for participating were being in use of ART, age between 20 and 59 years old, not in use of vitamin or mineral supplementation, and no diagnosis of metabolic diseases, bone diseases, chronic renal failure, liver diseases, gastric diseases or disabsorptive syndromes and neoplasia. Pregnant and lactating women were not included.

The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Piauí (review no. 2,100,110), and followed the recommendations defined in the Resolution of the National Health Council of Brazil no. 466 of 2012 and in the Operational Norm no. 001 of 2013. All the participants signed the informed consent form.

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

Participants were evaluated by trained researchers who applied the interview (socioeconomic, clinical information) and col-

lected anthropometric data. All measurements were performed in triplicate and followed the recommendations of the Food and Dietary Surveillance System of the Brazil Ministry of Health (16).

Body weight (kg) was measured on a digital scale (Seca®, Brazil), with the patient barefoot and wearing light clothing. Height (m) was measured with a portable vertical stadiometer (Seca®, Brazil) with the participant standing upright and the head aligned in the Frankfurt plane.

BMI (kg/m^2) was calculated by dividing weight (kg) by height (m) squared. Nutritional status was classified by BMI according to the World Health Organization (WHO) criteria: thinness $\leq 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$; eutrophic > 18.5 and $\leq 24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$; overweight ≥ 25 and $\leq 29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$; and obesity $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

All circumferences were measured with inelastic tape measures (Seca®, Brazil). WC was measured at the midpoint between the lower edge of the costal arch and the iliac crest at the middle axillary line (17). The cut-off point for cardiometabolic risk used was $\geq 94 \text{ cm}$ for men and $\geq 80 \text{ cm}$ for women, according to the WHO (18).

NC was measured above the cricothyroid cartilage and just below the laryngeal prominence with the individual sitting and with the head positioned in the Frankfurt horizontal plane. The cut-off points to indicate abnormality in the adult population adopted in the study were $\geq 39 \text{ cm}$ for men and $\geq 35 \text{ cm}$ for women because they are considered as the most ideal in studies to determine individuals with central obesity and metabolic syndrome (11,19,20).

The arm circumference (AC) was obtained at the midpoint between the acromion and the olecranon. The anatomical point was also used to measure the triceps skinfold (TSF) on the back of the arm, while the subscapular skinfold (SSF) was measured obliquely in relation to the longitudinal axis, following the orientation of the costal arches, being located two cm below the inferior angle of the scapula. A calibrated adipometer (LANGE®) was used to collect skinfolds (accuracy of 1 mm). The sum of the folds (Σ folds) was defined by the sum of TSF and SSF, while the arm muscle circumference (AMC) was obtained as suggested by Frisancho (42): $\text{AMC} = [\text{AC} - (\text{TSF} \times \pi)]^2 / (4 \times \pi)$.

LABORATORY ANALYSIS

The determination of viral load and TCD4+ concentrations was performed at the Central Public Health Laboratory of the State of Piauí (LACEN – PI). The material used for the viral load tests was plasma, and the quantification was carried out through polymerase chain reaction (PCR) in real time. The TCD4+ lymphocyte count was performed using flow cytometry.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were tabulated in the Microsoft Office Excel software spreadsheet and analyzed using the statistical package Stata® version 12. Results were presented in means and 95 % con-

fidence intervals (95 % CI) for continuous variables and frequency and percentage for categorical variables. The normality of continuous variables was tested using the Shapiro-Wilk test. The difference in age, anthropometric measurements, TCD4+, ART time and disease time means between males and females was verified using the Mann-Whitney test. The Spearman's correlation coefficient between NC and anthropometric and clinical indicators was evaluated.

In order to assess NC performance in determining cardiometabolic risk in patients with HIV from WC and BMI (default), ROC curve analysis was applied by evaluating the area under the ROC curve (AUC) and 95 % CI. Sensitivity and specificity of NC in relation to WC and BMI were calculated.

Positive and negative predictive values (PPV and NPV, respectively) were also considered in the selection of cut-off points, as both estimate the probability of disease based on the gold standard (WC and BMI) (21). PPV indicates the probability of a person with a positive test actually having the condition while NPV is the opposite (22). The cut-off points presented were those that had the most appropriate balance between sensitivity and specificity taking into consideration the likelihood ratio and the positive and negative predictive values of the tests. Tests with p value < 0.05 were accepted as statistically significant.

RESULTS

In the present study ($n = 233$), 134 participants (57.5 %) were men and 99 (42.5 %) were women, with a mean age, respectively, of 37.3 years (95 % CI: 35.6-39.0 years) and 39.9 years (95 % CI: 38.2-41.7 years), with a statistically significant difference between sexes ($p = 0.038$). Regarding the clinical aspects, it was observed that the individuals presented immune activity (TCD4+) and viral load without significant difference between sexes ($p = 0.893$ and $p = 0.456$, respectively).

The mean time since diagnosis was 76.4 months (95 % CI: 67.5-85.3 months), and the average antiretroviral therapy (ART) use duration was 68.4 months (95 % CI: 60.3-76.6 months), with no statistically significant difference between sexes ($p > 0.05$). Clinical data categorized by sex are presented in table I. Regarding therapeutic regimens, there was a predominance in the use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (48.5 %) with lamivudine and tenofovir being the most used. In second place of predominance was the class of integrase inhibitors (29.61 %) with a higher prevalence of dolutegravir. The class of protease inhibitors (21.89 %) had a lower predominance of use, with atazanavir and ritonavir being the most cited. No significant association was observed between NC and antiretroviral treatment ($p = 0.901$), as well as with abdominal WC ($p = 0.153$) (not shown in the table).

As for the anthropometric variables, according to table I, higher means in men for weight ($p < 0.001$), height ($p < 0.001$), WC ($p = 0.01$) and NC ($p < 0.001$) were observed. It is noteworthy that there was a higher percentage of cardiometabolic risk (according to WC) in men (75.4 %) than in women (56.6 %,

$p = 0.002$), being observed the significant difference in the proportions of presence and absence of risk between the sexes.

In addition, there was no significant difference in the proportions of thinness, eutrophic, overweight or obesity between males and females ($p > 0.05$) (Table I). There was a high prevalence of excess weight in the individuals, with 30.9 % overweight and 9.9 % obese (data not shown in the table).

Table II shows that the NC had a statistically significant positive correlation with all anthropometric measurements of the study (WC, BMI, AC, AMC, TSF, SSF, sum of skin folds, $p < 0.001$) in both sexes, being stronger in men than in women, and showing higher correlation strength with WC and BMI, especially in males.

Table III presents the results of the performance analysis, and the NC cut-off points to assess cardiometabolic risk according to WC and BMI. It was noticed that the values selected as predictors of risk of cardiometabolic complications and truncal obesity con-

sidering WC and BMI among women were both ≥ 32.4 cm, while in men it was ≥ 39.6 cm and ≥ 38.1 cm, respectively. One can also observe according to the likelihood ratio (LR) that men with NC ≥ 39.6 cm are 6.37 times more likely to have cardiovascular and metabolic complications, while women with NC ≥ 32.4 cm are 2.2 times more likely.

The NPV was high in most analyses, being useful to rule out the presence of NC-associated risk in the sample of this study.

Based on the ROC curve analysis (Figs. 1 and 2), the cut-off points for detecting the risk of cardiovascular metabolic complications were expressively more sensitive and specific for males. The AUC (95 % CI) for NC in the assessment of WC and BMI in men was 0.8891 (0.83-0.95) and 0.8679 (0.80-0.93), showing a good performance, while in women it was a poor performance, being 0.7422 (0.64-0.84) and 0.7105 (0.60-0.81), respectively.

Table I. Mean (95 % CI) and proportions of clinical and anthropometric variables of people living with HIV, according to sex

| Variable | Male | | | | Female | | | | <i>p</i> value |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------|----|------|----------------|-------------------------|-----|------|----------------|
| | Mean Median | 95 % CI min-max | n | % | Mean Median | 95 % CI min-max | n | % | |
| Age (years) | 37.3 37.0 | 35.6-39.0 20.0-58.0 | | | 39.9 40.0 | 38.2-41.7 20.0-56.0 | | | 0.038 |
| Clinical variables | | | | | | | | | |
| TCD4+ (mm ³) | 501.5 459.5 | 448.5-554.4 0-1,405.0 | | | 496.0 488.0 | 433.5-558.4 12-1,790 | | | 0.893 |
| TA (month) | 61.6 36.0 | 50.8-72.4 1.0-264.0 | | | 77.6 60.0 | 65.3-90.0 1.0-252.0 | | | 0.055 |
| TD (month) | 71.1 48.0 | 58.8-83.4 1.0-408.0 | | | 83.6 72.0 | 70.8-96.4 1.0-252.0 | | | 0.172 |
| Disease stage | | | | | | | | | |
| Early | | | 63 | 47.0 | | | 46 | 46.5 | 0.831 |
| Intermediate | | | 44 | 32.8 | | | 30 | 30.3 | |
| Late | | | 27 | 20.2 | | | 23 | 23.2 | |
| Viral load | | | | | | | | | |
| ND | | | 77 | 57.5 | | | 59 | 59.6 | 0.456 |
| BML | | | 24 | 17.9 | | | 12 | 12.1 | |
| Detectable | | | 33 | 24.6 | | | 28 | 28.3 | |
| Therapeutic scheme | | | | | | | | | |
| NRTI | | | 69 | 51.1 | | | 113 | 48.5 | 0.001 |
| PI | | | 18 | 13.3 | | | 51 | 21.9 | |
| INI | | | 48 | 35.6 | | | 69 | 29.6 | |
| Anthropometrical variables | | | | | | | | | |
| Weight (kg) | 69.9 67.9 | 67.5-72.2 43.1-109.3 | | | 59.5 59.2 | 57.1-62.0 31.9-103.7 | | | < 0.001 |
| Height (m) | 1.7 1.7 | 1.6-1.8 1.5-1.9 | | | 1.6 1.6 | 1.5-1.6 1.2-1.9 | | | < 0.001 |

(Continues on next page)

Table I (Cont.). Mean (95 % CI) and proportions of clinical and anthropometric variables of people living with HIV, according to sex

| Variable | Male | | | | Female | | | | <i>p</i> value |
|-----------------------------------|----------------|------------------------|-----|------|----------------|-------------------------|----|------|----------------|
| | Mean Median | 95 % CI min-max | n | % | Mean Median | 95 % CI min-max | n | % | |
| Anthropometrical variables | | | | | | | | | |
| WC (cm) | 87.0 85.6 | 85.1-88.9 64.9-116 | | | 82.1 82.8 | 79.8-84.4 33.3-111.0 | | | 0.01 |
| Without risk | | | 33 | 24.6 | | | 43 | 43.4 | 0.002 |
| With risk | | | 101 | 75.4 | | | 56 | 56.6 | |
| NC (cm) | 37.4 37.0 | 36.8-37.9 30.1-45.7 | | | 32.8 32.5 | 32.1-33.5 25.0-52.0 | | | < 0.001 |
| Without risk | | | 89 | 66.4 | | | 76 | 76.8 | 0.086 |
| With risk | | | 45 | 33.6 | | | 23 | 23.2 | |
| BMI (kg/m^2) | 24.4 24.1 | 23.7-25.1 14.8-37.4 | | | 24.3 23.5 | 23.4-25.1 12.6-40.8 | | | 0.790 |
| Thinness | | | 6 | 4.5 | | | 5 | 5.1 | 0.935 |
| Eutrophic | | | 71 | 53.0 | | | 56 | 56.6 | |
| Overweight | | | 43 | 32.1 | | | 29 | 29.3 | |
| Obesity | | | 14 | 10.4 | | | 9 | 9.1 | |

ART: antiretroviral therapy; TA: duration of ART; TD: time of disease; ND: non-detectable; BM: below minimum limit; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI: protease inhibitor; INI: integrase inhibitor; WC: waist circumference; NC: neck circumference; BMI: body mass index.

Table II. Correlation coefficients between neck circumference and anthropometric and clinical indicators of people living with HIV, according to sex

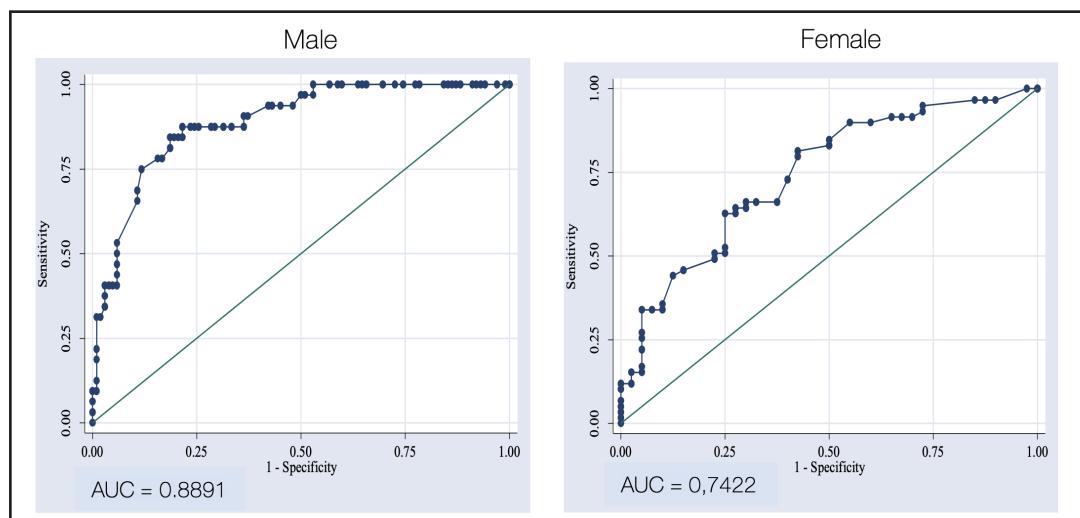
| Variable | Male | | Female | |
|----------------|------|---------|--------|---------|
| | R | p | R | p |
| WC | 0.77 | < 0.001 | 0.52 | < 0.001 |
| BMI | 0.74 | < 0.001 | 0.50 | < 0.001 |
| AC | 0.69 | < 0.001 | 0.53 | < 0.001 |
| AMC | 0.60 | < 0.001 | 0.51 | < 0.001 |
| TSF | 0.32 | < 0.001 | 0.29 | 0.003 |
| SSF | 0.50 | < 0.001 | 0.28 | 0.005 |
| Σ folds | 0.45 | < 0.001 | 0.32 | 0.001 |
| TCD4+ | 0.26 | 0.002 | 0.19 | 0.058 |
| TD | 0.09 | 0.323 | 0.13 | 0.195 |
| TA | 0.08 | 0.335 | 0.09 | 0.393 |

WC: waist circumference; BMI: body mass index; AC: arm circumference; AMC: arm muscle circumference; TSF: triceps skinfold; SSF: subscapular skinfold; Σ folds: sum of TSF and SSF; TD: time of disease; TA: time of ART; ART: antiretroviral therapy;

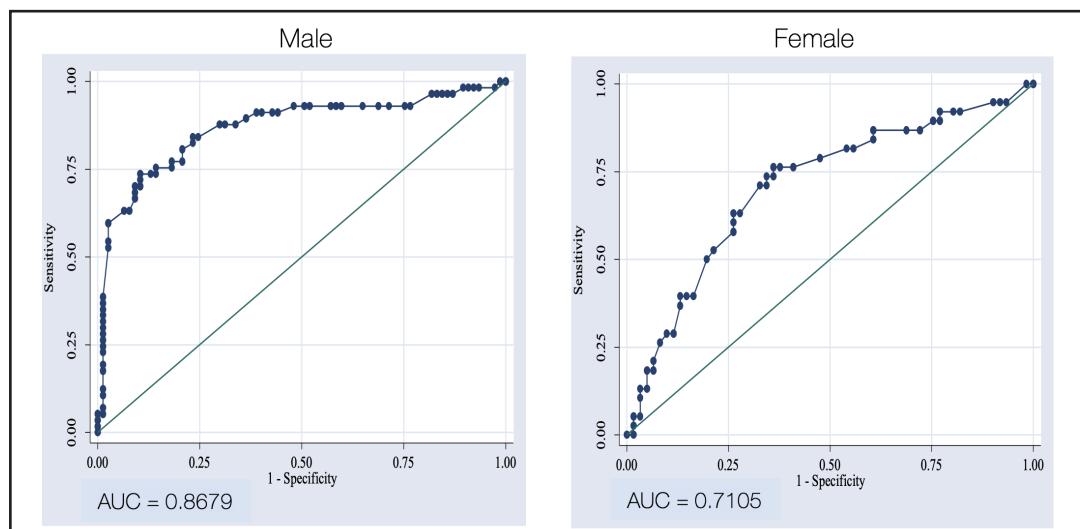
Table III. Cut-off point values of NC to identify cardiometabolic risk and truncal obesity according to WC and BMI of people living with HIV, by sex

| Variables/sex | NC(CP) (cm) | AUC (95 % CI) | Sens. (%) | Spc. (%) | CC (%) | LR(+) | LR(-) | PPV (%) | NPV (%) |
|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------|----------|--------|-------|-------|---------|---------|
| Waist circumference | | | | | | | | | |
| Male | ≥ 39.6 | 0.8891 (0.83-0.95) | 75.0 | 88.2 | 85.1 | 6.37 | 0.28 | 66.7 | 91.8 |
| Female | ≥ 32.4 | 0.7422 (0.64-0.84) | 66.1 | 70.0 | 67.7 | 2.20 | 0.48 | 76.5 | 58.3 |
| Body mass index | | | | | | | | | |
| Male | ≥ 38.1 | 0.8679 (0.80-0.93) | 75.4 | 85.7 | 81.3 | 5.28 | 0.28 | 79.6 | 82.5 |
| Female | ≥ 32.4 | 0.7105 (0.60-0.81) | 76.3 | 63.9 | 68.7 | 2.1 | 0.3 | 56.9 | 81.2 |

NC(CP): neck circumference cut-off point; AUC: area under the curve; Sens.: sensitivity; Spec.: specificity; CC: correctly classified; LR(+): positive likelihood ratio; LR(-): negative likelihood ratio; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

**Figure 1.**

Results of ROC curves of neck circumference in the evaluation of waist circumference as risk measures for cardiac metabolic complications in men and women with HIV, according to their sensitivities and specificities.

**Figure 2.**

Results of neck circumference ROC curves in the evaluation of body mass index in men and women with HIV, according to their sensitivities and specificities.

DISCUSSION

Some issues related to ART are still challenging as a result of numerous adverse effects such as increased weight and triglyceride, total cholesterol and LDL-c levels, as well as decreased HDL-c and changes in body fat deposition in individuals with HIV (6).

Regarding the general characteristics of the participants presented in table I, they are similar to those of other studies, with a higher prevalence of men, with a mean age greater than 35 years old, using ART (27,28,38).

Literature states that high NC values are predictors of upper body subcutaneous fat accumulation (23,24) as well as significantly associated with metabolic syndrome components (25) and with prognostic variables such as waist circumference and body mass index (11,26).

The role of body fat redistribution in HIV infection is most commonly related to therapy medications, risk factors for CVD, and inadequate lifestyle habits (27). Jantarapakde et al. (28) demonstrated in their study that the metabolic syndrome was significantly higher ($p = 0.018$) in the group that experienced ART (24.9 %) compared to the group that did not (15.9 %), highlighting the contribution of ART use on clinical outcome. Conditions such as insulin resistance, dyslipidemia and increased inflammatory markers are reported in patients with ART-induced lipodystrophy, although its role in the development of metabolic syndromes has not been elucidated. Studies indicate that these drugs repress the differentiation of adipocytes, as well as in the expression, secretion and release of adiponectin in adipose tissue, in which it plays a crucial role in glucose regulation and fatty acid oxidation (29-31). Evidently, the accumulation of upper trunk fat has also been identified as a strong determinant of insulin resistance and altered lipid profile in people living with HIV (5,7).

There is considerable concern in the literature regarding the "optimal" cut-off points of anthropometric indices in predicting cardiovascular risk factors, whether due to the different clinical conditions of individuals, ethnicity, body composition or other environmental and individual factors that make the use of NC difficult in the clinical practice due to the complexity of establishing a reference value that can truly conjecture and diagnose those risks (28,29).

NC is a screening tool suggested to identify overweight, accumulation of subcutaneous adiposity in the upper body, and risk of cardiometabolic complications. Because it is a simple, low cost and non-invasive prognostic variable, which is not influenced by respiratory movements and pre or postprandial period, it is more socially acceptable, especially by overweight and obese people (30,31).

However, it is important to point out that there is no national and international consensus so far for NC measures cut-off points, therefore studies establish values from the evaluated population and from results of other studies (32).

Ben-Noun et al. (31) proposed optimal cut-off points to identify adult subjects with BMI of overweight and obesity using the NC. Subsequently Onat et al. (20) also proposed cut-off points of ≥ 39 cm and ≥ 35 cm for NC in adult men and women, respec-

tively. These reference values are probably the best to identify upper-body obesity and cardiometabolic complications, which justifies the choice to be used in the present study (11,19,20).

In the present cross-sectional analysis of population data of people living with HIV, the AUC between NC and WC and NC and BMI were high in man, but AUCs were poor for women. This also reflected in NC being significantly correlated with a variety of indicators that proved to be a satisfactory indicator for assessing risk of metabolic complications and upper-body subcutaneous fat accumulation with measurements adjusted by sex which were significantly associated and stronger in men than in women.

Fitch et al. (27) conducted a study to verify the relationship between NC and cardiometabolic parameters in HIV-infected and non-infected adults and found that increased NC is strongly associated with HIV, BMI and visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue areas in the whole cohort. Other authors have also shown that NC is directly associated with subclinical atherosclerosis in HIV-positive and negative people, and also occurs independently in traditional risk factors (smoking, hypertension, elevated LDL, above acceptable blood glucose, and abdominal adiposity) (5,33).

It is important to highlight that the values of cut-off points selected are specific to the population with HIV, nevertheless studies with this public are scarce in the literature. However, it is of great importance to this population because they present the aggravating factor of ART use that is associated with serious adverse effects, such as metabolic alterations, abnormal redistribution of body fat and strong predisposition to the onset of cardiovascular complications (27,34).

The present study describes for the first time in people with HIV the usefulness of NC to assess cardiometabolic risk and truncal obesity, by proposing cut-off points for this anthropometric variable, especially in men. Moreover, it is evidenced by its high correlation with anthropometric indicators of adiposity, being higher in man. Other authors also report tendencies that are similar to those found in different populations (19,20,27,35).

The good AUC values for NC in man found in the present study suggest high measurement accuracy, considering that a diagnostic test is only considered to be able to discriminate reliable results when the AUC is greater than 0.5 and closer to 1.0, indicating a greater ability to discriminate between individuals with and without risk (36,37,42). In women with HIV, the assessment should be done with caution.

All cut-off points selected in the study presented a balance between sensitivity and specificity of diagnosis. However, the optimal cut-off points of males showed better diagnostic accuracy rates than those of females. Other authors also use the ROC curve and LR analysis, which help in refining and choosing the diagnostic test (35,38).

Positive and negative likelihood ratios assist in the selection of the cut-off point value that is most associated with the risk of cardiometabolic complications and excess body fat, using WC and BMI. The usefulness of LR is to describe the accuracy of a test, since high LR+ values provide strong evidence for the diagnosis of true positives while low LR- values exclude the possibility

of false positives (35,37,38). Regarding the predictive values of the analysis, it is necessary to understand that they are not fixed characteristics of the test and cannot be generalized to populations with different prevalence of the disease (21).

The reference values for NC in people with HIV are non-existent, making it difficult to compare the cut-off points determined in the study, besides the impossibility of comparing the percentages of sensitivity and specificity, AUC, LR+, LR- and percentages of PPV and NPV. However, it presented sensitivity and specificity percentages similar to those of the study by Onat et al. (20) performed on Turkish adults who had their cut-off points adopted as a reference of risk classification for this article.

There are authors who state that increased NC contributes to the risk of metabolic syndrome, because, as it was previously discussed, this measure reflects fat deposition at an ectopic site, as observed in fatty liver or thoracic visceral adipose tissue which may include (basal areas of) neck and palate (20,39,40).

It is important to highlight some limitations that should be taken into consideration since a cross-sectional study limits to some extent its interpretation of the causality of the associations, besides the fact that correlations with imaging and lipid profile exams that directly quantify fat deposition and their reference values that guide the diagnosis for risk of complications were not performed. Relevant aspects include the use of statistical analysis of LR, PPV and NPV, which help in refining the results of the diagnostic test.

CONCLUSION

The results of this study showed that NC may be an indicator of health in people with HIV, as it is a screening tool capable of identifying the risk of cardiometabolic complications and upper-body fat accumulation, especially in man. The ease of application and low cost can make it feasible to be used in public health services and in epidemiological studies. We emphasize that further research with this population is needed to reach a consensus on specific cut-off points that help to identify early, through screening, people most vulnerable to developing such complications. In addition, investigations with more specific indicators that can better clarify the different findings between men and women are opportune.

REFERENCES

- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global Report. Communities at the Centre. Global Aids Update. UNAIDS; 2019.
- Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 3.^a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico HIV/AIDS 2018. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014;384(9939):258-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1
- Deresz LF, Brito C, Schneider CD, Rabito EI, Ikeda MLR, Lago PD. Dietary intake and cardiovascular risk among people living with HIV/AIDS. *Cien Saúde Colet* 2018;23(8):2533-42. DOI: 10.1590/1413-81232018238.20542016
- Dutta D, Sharma M, Anand UCG, Bansal R, Sharma N. Aumento da gordura do tronco, juntamente com a diminuição da gordura periférica como um importante preditor de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia em índios com infecção pelo HIV. *Indian J Med Res* 2018;148(1):411-21. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_236_17
- Pumill CA, Bush CG, Greiner MA, Hall ME, Dunlay SM, Correa A, et al. Neck circumference and cardiovascular outcomes: insights from the Jackson Heart Study. *Am Heart J* 2019;212(1):72-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.03.001
- Baena CP, Lotufo PA, Fonseca MG, Santos IS, Goulart AC, Benseñor IM. Neck circumference is independently associated with cardiometabolic risk factors: cross-sectional analysis from ELSA-Brasil. *Metab Disord Syndr Relat* 2016;14(3):145-53. DOI: 10.1089/met.2015.0083
- Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino Sr RB, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3701-10. DOI: 10.1210/jc.2009-1779
- Santos D, Contarato AAPF, Kroll C, Bertoli M, Czarnobay AS, Figueirêdo KBW. Neck circumference as a complementary measure to identify excess body weight in children aged 13-24 months. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2015;15(3):301-17.
- De Lucena Ferretti R, De Pádua Cintra I, Zanetti Passos MA, De Moraes Ferrari GL, Fisberg M. Elevated neck circumference and associated factors in adolescents. *BMC Public Health* 2015;15(208):1-10. DOI: 10.1186/s12889-015-1517-8
- Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kondolot M. Neck circumference as a novel parameter to determine metabolic risk factors in obese children. *Eur J Clin Invest* 2012;42(6):623-30. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02627.x
- Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010;169(6):733-9. DOI: 10.1007/s00431-009-1104-z
- Rosa A, Soares JL, Barros E. Sintomas e sinais na prática médica. 2.nd ed. São Paulo: Artmed; 2019.
- Zuge SP. Intervenções para a promoção da adesão a terapia antirretroviral de adultos com a infecção pelo HIV: revisão sistemática da literatura. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2018.
- Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (Sisvan). Orientações básicas para coleta, processamento, análise de dados e informações em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Access: September 10th, 2019. Available from: <http://nutricao.saude.gov.br>
- Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida MCC, Aquino EML, Fonseca MJM, Santos IS, et al. Indicators of abdominal adiposity and carotid intima-media thickness: results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Arq Bras Cardiol* 2019;112(3):220-7.
- World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO; 2004.
- Ferrari GLM, Kovalsky I, Fisberg M, Gomez G, Rigotti A, Sanabria LYC, et al. Association of moderate-to-vigorous physical activity with neck circumference in eight Latin American countries. *BMC Public Health* 2019;19(809):1-8.
- Onat A, Hergen L, Yüksel H, Can L, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009;28(1):46-51. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.10.006
- Ferreira JC, Patino CM. Entendendo os testes diagnósticos. - Parte 2. *J Bras Pneumol* 2017;43(6):408. DOI: 10.1590/s1806-37562017000000424
- Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica. Elementos essenciais. 4th ed. São Paulo: ARTMED; 2006.
- Qureshi NK, Hossain T, Hassan MI, Akter N, Rahman MM, Sultana MM, et al. Neck circumference as a marker of overweight and obesity and cutoff values for Bangladeshi adults. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(6):803-8. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_196_17
- Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Trempe KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics* 2010;126(2):306-10. DOI: 10.1542/peds.2010-0242
- Joshiapura K, Munoz-Torres F, Vergara J, Palacios C, Pérez CM. Neck circumference may be a better alternative to standard anthropometric measures. *J Diabetes Res* 2016;2016(1):1-8. DOI: 10.1155/2016/6058916
- Morais AA, Morais UAB, Soares MMS, Romano MCC, Lamounier JA. Neck circumference in adolescents and cardiometabolic risk: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2018;64(1):54-62. DOI: 10.1590/1806-9282.64.01.054
- Fitch KV, Stanley TL, Looby SE, Rope AM, Grinspoon SK. Relationship between neck circumference and cardiometabolic parameters in HIV-infected and non-HIV-infected adults. *Diabetes Care* 2011;34(4):1026-31. DOI: 10.2337/dc10-1983

28. Barbosa PS, Santos RP, Mendonça JLS, Rocha VS. Circumference of the neck and its association with anthropometric parameters of body adiposity in adults. *Braspen J* 2017;32(4):315-20.
29. Fink B. Handbook of anthropometry: physical measures 665 of human form in health and disease. 1st ed. Nova Iorque: Springer Science Business Media; 2012. DOI: 10.1007/978-1-4419-1788-1_36
30. Munaretto Lima TCR, Rocha VS, Cândido de Souza MF. Pontos de corte da circunferência do pescoço para identificação de excesso de peso em adultos: um estudo transversal. *Nutr Clín Diet Hosp* 2018;38(4):90-4.
31. Ben-Noun LL, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol* 2006;11(1):14-20.
32. Oliveira NA, Figueiredo SM, Guimarães NS. A medida da circunferência do pescoço pode ser usada como indicador de adiposidade corporal? Revisão sistemática. *RBONE* 2019;13(77):157-65.
33. Ren L, Cai J, Liang J, Li W, Dom Z. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness and degree of severity: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015;10(12):1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0144182
34. Beraldo RA, Santos AP, Guimarães MP, Vassimon HS, Paula FJA, Machado DRL, et al. Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/Aids. *Rev Bras Epidemiol* 2017;20(3):526-36.
35. Valencia-Sosa E, Chávez-Palencia C, Romero-Velarde E, Larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay EM, Ramos-García CO. Neck circumference as an indicator of elevated central adiposity in children. *Public Health Nutr* 2019;22(10):1755-61. DOI: 10.1017/S1368980019000454
36. Ferreira JC, Patino CM. Entendendo os testes diagnósticos. Parte 3. *J Bras Pneumol* 2018;44(1):4. DOI: 10.1590/s1806-37562018000000017
37. Cristiano MVMB. Sensibilidade e especificidade na curva ROC - Um caso de estudo. Leiria: Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Leiria; 2017.
38. Ribeiro EA, Leal DB, Assis MA. Diagnostic accuracy of anthropometric indices in predicting excess body fat among seven to ten-year-old children. *Rev Bras de Epidemiol* 2014;17(1):243-54. DOI: 10.1590/1415-790X201400010019ENG
39. Ferrannini E, Sironi AM, Iozzo P, Gastaldelli A. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk. *Eur Heart J Suppl* 2008;10(1):4-10. DOI: 10.1093/euroheartj/sum042
40. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Yazici M, Tuncer M, Dogan Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007;11(1):23-30.
41. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr* 1974;27(10):1052-8.
42. Polo TCF, Miot HA. Aplicações da curva ROC em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras* 2020;19(1):1-4.



Trabajo Original

Valoración nutricional

Association between nutritional status and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization *Asociación entre el estado nutricional y el índice plaquetas-linfocitos en pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a quimoembolización transarterial*

Hongyan Duan¹, Jianfeng Zhang¹, Peng Wang², Jie Zhang³, Jianwei Jiang³

¹Wuxi School of Medicine. Jiangnan University. Wuxi, Jiangsu Province. China. ²Department of Medical Imaging. The Affiliated Hospital of Jiangnan University. Wuxi, Jiangsu Province. China. ³Department of Interventional Radiology. The Affiliated Hospital of Jiangnan University. Wuxi, Jiangsu Province. China

Abstract

Introduction: nutritional status and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been found to be associated with prognosis in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing transcatheter arterial chemoembolization (TACE).

Objectives: to evaluate the association between nutritional status and PLR in patients with HCC undergoing TACE.

Methods: a total of 152 HCC patients received TACE were enrolled. The nutritional status was evaluated by Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). Patients with PG-SGA A and PG-SGA (B or C) were classified as the well-nourished and malnourished groups.

Results: according to the PG-SGA, 130 (85.5 %) patients were malnourished. The median PLR was significantly different between well-nourished and malnourished groups ($p = 0.008$). A positive correlation was found between PLR and PG-SGA score ($r = -0.265$, $p = 0.001$). The optimal PLR cutoff value was 102.165 to predict malnutrition, with a sensitivity of 65.4 %, specificity of 72.7 %, and an area under the curve (AUC) of 0.677 (95 % confidence interval (CI): 0.550-0.804; $p = 0.008$). A logistic stepwise regression model showed that the PLR was associated with nutritional status in Model 1 without adjustment, as well as if adjusted by age, sex, type of TACE (c-TACE/DEB-TACE) and Child-Pugh stage (odds ratio, 0.190; 95 % CI: 0.062-0.582; $p = 0.004$).

Conclusions: nutritional status measured by PG-SGA was significantly associated with PLR in patients with HCC undergoing TACE.

Keywords:

Hepatocellular carcinoma.
Transcatheter arterial chemoembolization.
Nutritional status. Platelet-to-lymphocyte ratio.
Inflammation.

Received: 20/09/2022 • Accepted: 28/10/2022

Author contributions: Hongyan Duna: study conception/design; acquisition of clinical data; formal analysis and investigation; writing-original draft preparation; writing-reviewing and editing. Jianfeng Zhang; Jie Zhang: acquisition of clinical data; formal analysis and investigation. Peng Wang: study conception/design; formal analysis and investigation; writing-reviewing and editing. Jianwei Jiang: validation and supervision.

Acknowledgments: we would like to thank all patients who participated in this study. Authors are also grateful for the grants received from the Project of Wuxi Institute of Translational Medicine (LCYJ202222).

Funding: this study was supported by the Project of Wuxi Institute of Translational Medicine (LCYJ202222).

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

Institutional Review Board Statement: the protocol was approved by our hospital (JNU20220310IRB23).

Informed consent statement: informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data availability statement: the data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Duan H, Zhang J, Wang P, Zhang J, Jiang J. Association between nutritional status and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization. Nutr Hosp 2023;40(5):1009-1016

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04447>

Correspondence:

Jianwei Jiang. Department of Interventional Radiology.
The Affiliated Hospital of Jiangnan University. Wuxi,
214000 Jiangsu Province. China
e-mail: Weij85@163.com

Resumen

Introducción: se ha encontrado que el estado nutricional y el índice plaquetas-linfocitos (PLR) se asocian con el pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) sometidos a quimioembolización transarterial (TACE).

Objetivos: evaluar la asociación entre el estado nutricional y la PLR en pacientes con CHC sometidos a TACE.

Métodos: se evaluaron 152 pacientes con CHC que recibieron TACE. El estado nutricional fue evaluado por Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente (PG-SGA). Los pacientes con PG-SGA A y PG-SGA (B o C) se clasificaron como los grupos bien nutridos y desnutridos.

Palabras clave:

Carcinoma hepatocelular. Quimioembolización transarterial. Estado nutricional. Índice plaquetas-linfocitos. Inflamación.

Resultados: según la PG-SGA, 130 (85,5 %) pacientes estaban desnutridos. La mediana de PLR fue significativamente diferente entre los grupos bien nutridos y desnutridos ($p = 0,008$). Se encontró una correlación positiva entre PLR y la puntuación PG-SGA ($r = -0,265$, $p = 0,001$). El valor de corte óptimo de PLR fue de 102,165 para predecir la malnutrición, con una sensibilidad del 65,4 %, una especificidad del 72,7 % y un área bajo la curva (AUC) de 0,677 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,550-0,804; $p = 0,008$). Un modelo de regresión logística escalonada mostró que el PLR se asoció con el estado nutricional en el Modelo 1 sin ajuste, así como cuando se ajustó por edad, sexo, tipo de TACE (c-TACE/DEB-TACE) y etapa Child-Pugh (*odds ratio*, 0,190; IC 95 %: 0,062-0,582; $p = 0,004$).

Conclusiones: el estado nutricional medido por PG-SGA se asocia significativamente con PLR en pacientes con CHC sometidos a TACE.

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers worldwide, and the leading cause of mortality in cancer patients (1-3). About 30 % of HCC patients are detected in the early stage, which can benefit from surgical resection (4). However, for patients with unresectable intermediate and advanced HCC, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is considered a widely used treatment (3).

Currently, malnutrition is more common in patients with HCC undergoing TACE, resulting in a negative impact on quality of life, increased rate of complications, postoperative recurrence, and shortened survival (5-7). Therefore, early assessment of nutritional status is necessary to diagnose and prevent malnutrition and further improve clinical outcomes (8). The Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) was recommended to assess nutritional status in patients with cancer (8,9). In addition, we found that PG-SGA has been proven to be reliable for assessing the nutritional status in HCC patients, but few studies have used it to assess nutritional status in these patients undergoing TACE (10,11).

Inflammatory factors (the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), the Glasgow Prognostic Score (GPS), the modified GPS, the systemic immune-inflammation index, etc.) has shown to be a pathogenic in the cancer-associated malnutrition, which can be used to predict poor clinical outcomes in patients with HCC (12-15). Among them, the PLR is a more effective prognostic marker than other inflammatory factors in patients with HCC (15-17). Previous studies found that nutritional status and inflammation scores can predict clinical outcomes, whereas no studies examine the associations between nutritional status and inflammation scores (PLR) in patients undergoing TACE (5,6,14).

Therefore, the aims of the present study were to evaluate the prevalence of malnutrition and to investigate the relationship between PLR and nutritional status in patients with HCC undergoing TACE.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN AND SUBJECTS

This prospective study was conducted at our institution, which recruited 235 patients with HCC undergoing TACE from January

2022 to August 2022. HCC was diagnosed based on the European Society for Medical Oncology (ESMO) guideline [18]. The inclusion criteria were as follows: 1) HCC patients treated with TACE; 2) liver function categorized as Child-Pugh class A or B; 3) complete PG-SGA questionnaire independently, and 4) Provision of informed consent. Patients were with extrahepatic metastases ($n = 45$), with liver function categorized as Child-Pugh class C ($n = 26$), and with incomplete critical baseline data ($n = 12$) were excluded from the study. In total, 152 patients were included in this study (Fig. 1).

CLINICAL AND LABORATORY DATA

Sociodemographic (sex, age), type of TACE, Child-Pugh classification (Child-Pugh A and B), hypertension, diabetes, and laboratory data (red blood cell (RBC), hemoglobin, albumin, white blood cell (WBC), neutrophil count, lymphocyte count, platelets count, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin) were collected. Chemoembolization type included the conventional TACE (c-TACE) and drug-eluting bead TACE (DEB-TACE).

ASSESSMENT OF ANTHROPOMETRY AND NUTRITIONAL STATUS

Body weight and height were measured by standing in light clothes and without shoes. The body mass index (BMI) was calculated as the weight (kilograms) divided by the height square (meters). Furthermore, the BMI results were stratified into underweight ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), normal weight ($\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$, $< 25.0 \text{ kg/m}^2$), overweight ($\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$, $< 30.0 \text{ kg/m}^2$) and obese ($\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$).

The PG-SGA is recommended as the nutrition assessment tool by several oncology practice societies and its validity and reliability have been demonstrated in cancer patients (8,19). The PG-SGA nutrition assessment includes two parts. The first part consists of weight history, food intake, symptoms, and functional status, which were completed by the patients. The second part was assessed by medical staff and includes nutrition-related

disease status, metabolic status, and physical examination results (20). The sum of scores was categorized as 0-1 (PG-SGA A, well-nourished), 2-8 (PG-SGA B, suspected or moderately malnourished) and ≥ 9 (PG-SGA C, severely malnourished). Patients with PG-SGA A were classified as well-nourished group, and patients with PG-SGA B or C were classified as malnourished group (21).

ASSESSMENT OF PLR

The PLR was calculated as platelet count ($10^9/L$) divided by lymphocyte count ($10^9/L$). The Spearman correlation was used to examine the association of PLR and PG-SGA score. The receiver operating characteristic (ROC) curve were generated and to identify cut-off values of the PLR.

ETHICAL STATEMENT

The present study was approved by the Research Ethics Committee of our hospital (JNU20220310IRB23), and all participants voluntarily gave written informed consent.

STATISTICAL ANALYSIS

All continuous variables are described as the means \pm standard deviations or medians (quartiles), and were compared between the well-nourished and malnutrition groups by using the independent samples t-tests or Mann-Whitney *U*-test. Categorical variables are described as the number and the percentages of cases, and were compared between these two groups using the Chi-squared test or Fisher's exact test. The Spearman rank

correlation coefficient was used to assess the association between PLR and nutritional parameters. The PLR cut-off value was calculated using a receiver operating characteristic (ROC) curve. Binary logistic regression analyses were done to assess the association between nutritional status and PLR. We used the Model 1 without adjustment and Model 2 adjusted by age, sex, type of TACE (c-TACE/DEB-TACE) and Child-Pugh stage. All statistical analysis was performed with SPSS version 24.0 (IBM, Chicago, IL, United States). A p-value of less than 0.05 was considered a significant difference.

RESULTS

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

A total of 152 patients were included in this study. The demographic and clinical characteristics of the enrolled patients were summarized in table I. The male accounts for 84.2 %, and mean age was 62.55 ± 9.71 years. Regarding the liver function classification, 86 (56.6 %) patients were classified as Child-Pugh class A and 66 (43.3 %) patients were Child-Pugh class B. The c-TACE treatment was performed in 99 patients (65.1 %). According to the PG-SGA, 85.5 % of the patients were malnourished (46.7 % PG-SGA B, 38.8 % PG-SGA C) and the median PG-SGA score was 7.00 (range: 3.25-10.00). The median body weight was 60.00 kg (range: 54.00-70.00 kg), and the median BMI was 21.88 kg/m² (range: 19.58-24.58 kg/m²). In addition, 22 patients (12.5 %) were underweight (BMI < 18.50 kg/m²). The median PLR was 138.00 (range: 76.25-233.53), and the median levels for serum liver markers such as AST, ALT, and bilirubin were 46.50 U/L (range: 28.00-68.75 U/L), 47.00 U/L (range: 25.00-74.50 U/L), and 23.05 g/dL (range: 15.03-35.38 g/dL), respectively.

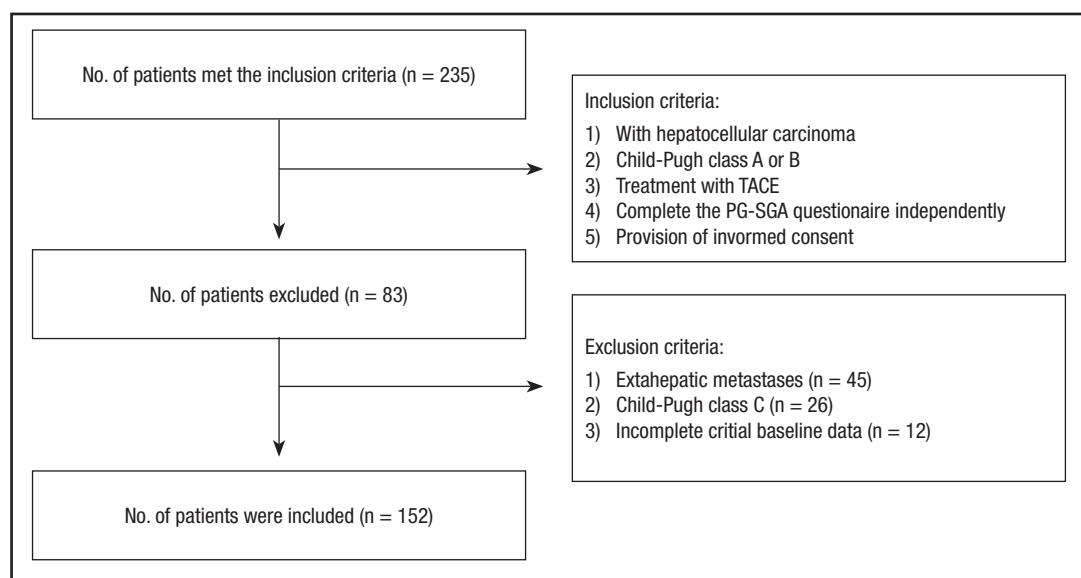


Figure 1.
Study flowchart.

PATIENT CHARACTERISTICS BY NUTRITIONAL STATUS

The differences between PG-SGA A (well-nourished) and PG-SGA B + C (malnourished) group are shown in table II and table III. Among patients undergoing TACE, the prevalence of malnutrition was higher for patients with higher age than those well-nourished patients ($p < 0.001$). Patients in the PG-SGA A group had higher height, body weight, and BMI than those of PG-SG B + C group, but there is no significant difference among the groups (without significant difference, $p = 0.759$, $p = 0.356$, $p = 0.630$, respectively). Well-nourished patients have significantly higher levels of hemoglobin than that of malnourished patients ($p = 0.018$). There was a significant difference in PLR between PG-SGA A and PG-SGA B + C groups ($p = 0.008$). Patients with higher levels of bilirubin, AST and ALT had a higher rate of malnutrition than those with lower levels of bilirubin, AST and ALT, but the difference did not have statistical significance ($p = 0.722$, $p = 0.540$, $p = 0.518$, respectively) (Table II).

As shown in table III, a significant difference was observed between PG-SGA A and PG-SGA B + C groups in liver function Child-Pugh classification ($p = 0.011$), except for sex, hypertension, diabetes, and type of TACE ($p > 0.050$).

ASSOCIATION BETWEEN PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) AND NUTRITIONAL PARAMETERS

Spearman's correlation revealed that the PLR was positively correlated with PG-SGA score ($r = 0.208$, $p = 0.010$), while negatively correlated with the hemoglobin level ($r = -0.265$, $p = 0.001$) (Table IV).

CALCULATION OF OPTIMAL CUTOFF VALUE FOR THE PLR

As is shown in figure 2, a PLR ≥ 102.165 was the optimal cutoff value using malnutrition as an endpoint in the ROC curve. The area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity were 0.677 (95 % confidence interval (CI): 0.550-0.804; $p = 0.008$), 65.4 % and 72.7 %, respectively.

LOGISTIC BINARY REGRESSION WITH NUTRITIONAL STATUS AS A DEPENDENT VARIABLE

Table V shows the logistic regression analysis for the nutritional status (PG-SGA A vs. B + C) in HCC patients undergoing TACE. Age, sex, PLR ≥ 102.165 (categorical variable), type of TACE and Child-Pugh stage were enrolled in the regression model, which demonstrated that nutritional status was associated with the PLR in the Model 1 without adjustment (OR, 0.199; 95 % CI, 0.073-0.543; $p = 0.002$) and Model 2 adjusted for age, sex, type of TACE (c-TACE/DEB-TACE) and Child-Pugh stage (OR, 0.190; 95 % CI, 0.062-0.582; $p=0.004$).

Table I. Demographic and clinical characteristics of the patients

| Variable | Total ($n = 152$) | |
|---|---------------------|------------------------|
| | n (%) | Mean (SD) |
| Sex | | |
| Male | 128 (84.2) | |
| Female | 24 (15.8) | |
| Age (years) | | 62.55 (9.71) |
| Hypertension (yes, %) | 60 (39.5) | |
| Diabetes (yes, %) | 31 (20.4) | |
| Child-Pugh stage (%) | | |
| A | 86 (56.6) | |
| B | 66 (43.4) | |
| Type of TACE | | |
| c-TACE | 99 (65.1) | |
| DEB-TACE | 53 (34.9) | |
| Classification of PG-SGA | | |
| SGA-A | 22 (14.5) | |
| SGA-B | 71 (46.7) | |
| SGA-C | 59 (38.8) | |
| Classification of BMI | | |
| Underweight (18.5) | 19 (12.5) | |
| Normal weight ($\geq 18.5, +25$) | 99 (65.1) | |
| Overweight ($\geq 25, +30$) | 25 (16.4) | |
| Obesity (≥ 30) | 9 (5.9) | |
| Height (cm) | | 168.00 (162.00-172.00) |
| Body weight (kg) | | 60.00 (54.00-70.00) |
| BMI (kg/m^2) | | 21.88 (19.58-24.58) |
| PG-SGA score | | 7.00 (3.25-10.00) |
| RBC ($\times 10^9/\text{L}$) | | 3.73 (0.61) |
| Hemoglobin (g/dL) | | 117.00 (107.00-129.00) |
| Albumin (g/L) | | 33.55 (4.43) |
| WBC ($\times 10^9/\text{L}$) | | 5.50 (4.20-7.98) |
| Neutrophil count (mm^3) | | 4.20 (2.60-6.40) |
| Lymphocyte count (mm^3) | | 0.80 (0.60-1.20) |
| Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | | 113.50 (76.50-166.00) |
| PLR | | 138.00 (76.25-233.53) |
| AST (U/L) | | 46.50 (28.00-68.75) |
| ALT (U/L) | | 47.00 (25.00-74.50) |
| Bilirubin (g/dL) | | 23.05 (15.03-35.38) |

Data are expressed as mean \pm standard deviation, median (interquartile range). PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; TACE: transcatheter arterial chemoembolization; c-TACE: conventional TACE; DEB-TACE: drug-eluting beads TACE; BMI: body mass index; RBC: red blood cells; WBC: white blood cells; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase.

Table II. Clinical characteristics of the patients according to the PG-SGA rank

| Variable | PG-SGA A | PG-SGA (B + C) | p-value |
|---|----------------|-----------------|----------|
| | n = 22 | n = 130 | |
| Age (years) [†] | 55.68 (6.99) | 63.71 (9.65) | < 0.001* |
| Height (cm) [†] | 167.55 (5.52) | 167.05 (7.26) | 0.759 |
| Body weight (kg) | 64.60 (10.80) | 62.66 (12.23) | 0.356 |
| BMI (kg/m ²) | 23.20 (4.42) | 22.40 (3.73) | 0.630 |
| RBC ($\times 10^9/\text{L}$) [†] | 3.96 (0.67) | 3.69 (0.60) | 0.055 |
| Hemoglobin (g/dL) [†] | 126.68 (24.23) | 115.63 (19.20) | 0.018* |
| Albumin (g/L) | 34.74 (4.19) | 33.35 (4.45) | 0.270 |
| WBC ($\times 10^9/\text{L}$) | 6.57 (4.02) | 6.48 (3.60) | 0.668 |
| Neutrophil count (mm ³) | 5.00 (3.99) | 5.02 (3.36) | 0.547 |
| Lymphocyte count (mm ³) | 1.04 (0.42) | 1.00 (0.76) | 0.106 |
| Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 108.05 (73.69) | 130.88 (67.03) | 0.022* |
| PLR | 120.89 (97.51) | 180.19 (141.98) | 0.008* |
| AST (U/L) | 61.73 (52.10) | 80.94 (144.32) | 0.540 |
| ALT (U/L) | 69.32 (59.98) | 72.61 (109.12) | 0.518 |
| Bilirubin | 25.43 (12.29) | 30.30 (25.80) | 0.722 |

PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; BMI: body mass index; RBC: red blood cells; WBC: white blood cells; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase. [†]Differences between groups for these variables were compared using the independent samples t-tests, while the other variables were compared using the Mann-Whitney U-test. *p < 0.05.

Table III. Differences in clinical characteristics between the PG-SGA A and PG-SGA B + C groups

| Variable | PG-SGA A | PG-SGA B + C | p-value |
|--------------------------------|-----------|--------------|---------|
| | n = 22 | n = 130 | |
| Sex [†] | | | |
| Female | 3 (13.6) | 21 (16.2) | 1.000 |
| Male | 19 (86.4) | 109 (83.8) | |
| Hypertension (yes, %) | 8 (36.4) | 52 (40.0) | 0.747 |
| Diabetes (yes, %) [†] | 4 (18.2) | 27 (20.8) | 1.000 |
| Type of TACE | | | |
| c-TACE | 16 (72.7) | 83 (63.8) | 0.419 |
| DEB-TACE | 6 (27.3) | 47 (36.2) | |
| Child-Pugh stage (%) | | | |
| A | 7 (31.8) | 79 (60.8) | 0.011* |
| B | 15 (68.2) | 51 (39.2) | |

PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; TACE: transcatheter arterial chemoembolization; c-TACE: conventional TACE; DEB-TACE: drug-eluting beads TACE. [†]Differences between groups for these variables were compared using Fisher's exact test, while the other variables were compared using the chi-squared test. *p < 0.05.

Table IV. Correlation between platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and nutritional parameters

| Variables | PLR | |
|--------------------------------|-------------------------|---------|
| | Correlation coefficient | p-value |
| PG-SGA score | 0.208 | 0.010* |
| Body weight (kg) | -0.135 | 0.096 |
| BMI (kg/m ²) | -0.139 | 0.087 |
| RBC ($\times 10^9/\text{L}$) | -0.130 | 0.111 |
| Hemoglobin (g/dL) | -0.265 | 0.001* |
| Albumin (g/L) | -0.126 | 0.121 |

PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; BMI: body mass index; RBC: red blood cells. *p < 0.05.

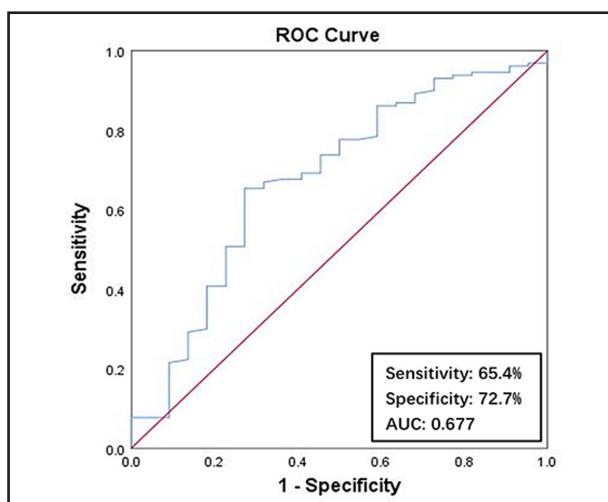


Figure 2.

Performance of PLR levels in prediction of nutritional status in HCC patients undergoing TACE (ROC: receiver operating characteristic; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; AUC: area under the curve).

Table V. Logistic regression estimates of the association between nutritional status (PG-SGA A vs. B + C) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)

| Variables | OR | 95 % CI | p-value |
|----------------------------|-------|-------------|---------|
| PLR × PG-SGA (A vs. B + C) | | | |
| Model 1# | 0.199 | 0.073-0.543 | 0.002* |
| Model 2## | 0.190 | 0.062-0.582 | 0.004* |

Note: nutritional status was entered as a dependent variable (PG-SGA A vs. B + C), and PLR ≥ 102.165 was entered as an independent variable. aNot adjusted. bAdjusted for age, sex, type of TACE (c-TACE/DEB-TACE), Child-Pugh stage. OR: odds ratio; CI: confidence interval; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; TACE: transcatheter arterial chemoembolization; c-TACE: conventional TACE; DEB-TACE: drug-eluting beads TACE. *p < 0.05.

DISCUSSION

The present study showed the higher prevalence of malnutrition according to the PG-SGA score in patients with HCC undergoing TACE. Additionally, there was a positive correlation between the PLR and nutritional status, which can be used as an indicator to evaluate nutritional status. Moreover, PLR was an independent predictor of nutritional status, and its cutoff value above the 102.165 reveals the poor nutritional status in patients with HCC undergoing TACE.

In our study, 85.5 % of the HCC patients receiving TACE were malnourished, which was consistent with a previous study, which found similar prevalence rate of malnutrition (81 %) in surgical patients with cancer (22). The high prevalence of malnutrition may be explained by the fact that poor liver function (23) or the occurrence of postembolization syndrome (PES) (including fever, abdominal pain, vomiting, and nausea) (24). Another study also showed that HCC patients receiving TACE have poor nutritional status, which predicts shorter overall survival (OS) (5,6). Thus, high prevalence of malnutrition may occur among patients after TACE.

There were different inflammation-related factors among various types of cancer patients, such as lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), NLR, and PLR (25-27). PLR was a reliable inflammatory marker in patients with HCC (16,17). Platelets are essential for growth and metastasis in HCC via angiogenesis and protect tumor cells from lysis by natural killer cells (28). However, lymphocytes play a role in anti-tumoral immune response, and their reduction indicated the worse prognosis of HCC (29,30). Previous studies have shown that the PLR was a more powerful predictive factor than other inflammation-based scores in patients with HCC undergoing TACE (15). Additionally, two systematic reviews indicated that high PLR is a promising prognostic biomarker for patients with HCC (16,17). Thus, the PLR may be a useful inflammatory marker used in patients with HCC treated with TACE.

In addition, to our knowledge, there are no studies investigating the association between nutritional status and PLR in HCC patients undergoing TACE. Previously, studies have investigated the association between NLR and nutritional status in geriatric patients, hospitalized cirrhosis, COVID-19 and hospitalized, unselected cancer patients (31-34). In this study, we found that the PLR was significantly higher in malnourished patients than nourished patients, indicating that inflammatory response was associated with nutritional status, which was in line with previous studies in identifying the relationship between inflammation and nutritional status (31-34). In a previous study, Siqueira et al reported that high NLR values show an increase in nutritional risk in hospitalized, unselected cancer patients, suggesting that systemic inflammation was associated with nutritional risk, which was consistent with our study (34). Therefore, systemic inflammatory response was associated with nutritional status, and the PLR can be used as an indicator in evaluating the nutritional status of HCC patients undergoing TACE. This study can be used as a screening test or a test to verify nutritional status, which may be useful for therapeutic care plans and improving clinical outcomes (33,35).

LIMITATION

There were some limitations in this study. Firstly, it was a cross-sectional design study, so no causal relationship between nutritional status and PLR could be established. Secondly, the single study setting may result in a lack of generalizability of research findings to other populations in different medical institutions. Lastly, the correlation between the PLR and post-chemoembolization complications or the outcome of chemoembolization was not evaluated, which should be confirmed in our further study.

CONCLUSIONS

The present study demonstrates that the prevalence of malnutrition was significantly higher in patients with HCC undergoing TACE. In addition, a higher PLR was associated with worse nutritional status, thus those with higher PLR might need to be performed nutritional assessment and management. Moreover, the PLR was a predictor in assessing nutritional status in patients with HCC undergoing TACE.

REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34. DOI: 10.3322/caac.21551
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30010-2
- Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35:2155-66. DOI: 10.1111/liv.12818
- Deng J, He JJ, Xie LP, Zheng QW, Wu SL, Shao HY. Comprehensive nutritional index for predicting overall survival in hepatocellular carcinoma patients after multiple transarterial chemoembolization. *Asia Pac J Clin Nutr* 2021;30:7-14. DOI: 10.6133/apjcn.202103_30(1).0002
- Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Gairing SJ, Foerster F, et al. Immunonutritive Scoring in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization: Prognostic Nutritional Index or Controlling Nutritional Status Score? *Front Oncol* 2021;11:696183. DOI: 10.3389/fonc.2021.696183
- Man Z, Pang Q, Zhou L, Wang Y, Hu X, Yang S, et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2018;20:888-95. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.03.019
- Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-85. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601412
- Jager-Wittenbergh H, Ottery FD. Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:322-9. DOI: 10.1097/mco.0000000000000389
- Hung HC, Lee JC, Wang YC, Cheng CH, Wu TH, Lee CF, et al. Response Prediction in Immune Checkpoint Inhibitor Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13:1607. DOI: 10.3390/cancers13071607
- van Dijk AM, Coppers BJP, van Beers MA, Bruins Slot AS, Verstraete CJR, de Bruijne J, et al. Nutritional status in patients with hepatocellular carcinoma: Potential relevance for clinical outcome. *Eur J Intern Med* 2022. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.07.002[in press]
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:401-6. DOI: 10.1097/01.mco.0000078983.18774.cc
- Schobert IT, Savic LJ, Chapiro J, Bousabah K, Chen E, Laage-Gaupp F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of tumor response in hepatocellular carcinoma after DEB-TACE. *Eur Radiol* 2020;30:5663-73. DOI: 10.1007/s00330-020-06931-5
- Zhou DS, Xu L, Luo YL, He FY, Huang JT, Zhang YJ, et al. Inflammation scores predict survival for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after transarterial chemoembolization. *World J Gastroenterol* 2015;21:5582-90. DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5582
- Liu Y, Shi M, Chen S, Wan W, Shen L, Shen B, et al. Intermediate stage hepatocellular carcinoma: Comparison of the value of inflammation-based scores in predicting progression-free survival of patients receiving transarterial chemoembolization. *J Cancer Res Ther* 2021;17:740-8. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_29_21
- Lin WF, Zhong MF, Zhang YR, Wang H, Zhao HT, Cheng BB, et al. Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Hepatocellular Carcinoma with Different BCLC Stages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:5670949. DOI: 10.1155/2018/5670949
- Zhao Y, Si G, Zhu F, Hui J, Cai S, Huang C, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:22854-62. DOI: 10.18632/oncotarget.15281
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv238-55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308
- Kubrak C, Jensen L. Critical evaluation of nutrition screening tools recommended for oncology patients. *Cancer Nurs* 2007;30:E1-6. DOI: 10.1097/01.Ncc.0000290818.45066.00
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13. DOI: 10.1177/014860718701100108
- Pham NV, Cox-Reijven PL, Greve JW, Soeters PB. Application of subjective global assessment as a screening tool for malnutrition in surgical patients in Vietnam. *Clin Nutr* 2006;25:102-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.09.002
- Viana E, Oliveira IDS, Rechinelli AB, Marques IL, Souza VF, Spexoto MCB, et al. Malnutrition and nutrition impact symptoms (NIS) in surgical patients with cancer. *PLoS One* 2020;15:e0241305. DOI: 10.1371/journal.pone.0241305
- Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:117-25. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.016
- Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Emami AH, Zangos S, et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J Radiol* 2009;72:505-16. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.08.007
- Zhang J, Zhang HY, Li J, Shao XY, Zhang CX. The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:68837-46. DOI: 10.18632/oncotarget.18575
- Mandalia H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman, II. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:886-94. DOI: 10.21037/tlcr.2019.11.16
- Gupta V, Chaudhari V, Shrikhande SV, Bhandare MS. Does Preoperative Serum Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR), and Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR) Predict Prognosis Following Radical Surgery for Pancreatic Adenocarcinomas? Results of a Retrospective Study. *J Gastrointest Cancer* 2021;53:641-8. DOI: 10.1007/s12029-021-00683-1
- Bihari C, Rastogi A, Shasthy SM, Bajpai M, Bhaduria AS, Rajesh S, et al. Platelets contribute to growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Apmis* 2016;124:776-86. DOI: 10.1111/apm.12574
- Byun HK, Kim N, Park S, Seong J. Acute severe lymphopenia by radiotherapy is associated with reduced overall survival in hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2019;195:1007-17. DOI: 10.1007/s00066-019-01462-5
- Sideras K, Biermann K, Verheij J, Takkenberg BR, Mancham S, Hansen BE, et al. PD-L1, Galectin-9 and CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes

- are associated with survival in hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology* 2017;6:e1273309. DOI: 10.1080/2162402x.2016.1273309
31. Kaya T, Açıkgöz SB, Yıldırım M, Nalbant A, Altaş AE, Cinemre H. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and nutritional status in geriatric patients. *J Clin Lab Anal* 2019;33:e22636. DOI: 10.1002/jcla.22636
 32. Wang X, Feng H, Hui Y, Yu Z, Zhao T, Mao L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with malnutrition risk estimated by the Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool in hospitalized cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:123-9. DOI: 10.1002/jpen.2097
 33. Martins PM, Gomes TLN, Franco EP, Vieira LL, Pimentel GD. High neutrophil-to-lymphocyte ratio at intensive care unit admission is associated with nutrition risk in patients with COVID-19. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:1441-8. DOI: 10.1002/jpen.2318
 34. Siqueira JM, Soares JDP, Borges TC, Gomes TLN, Pimentel GD. High neutrophil to lymphocytes ratio is associated with nutritional risk in hospitalised, unselected cancer patients: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2021;11:17120. DOI: 10.1038/s41598-021-96586-z
 35. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863



Trabajo Original

Valoración nutricional

Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos *Benefits of using a recommended testing algorithm for the diagnosis and dietary-nutritional management of patients with chronic gastrointestinal disorders*

Alexandra Celi¹, María Trelis^{1,2}, Bárbara Tena², Silvia Taroncher³, José M. Soriano^{1,4}, Juan F. Merino-Torres^{1,5,6}

¹Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Universidad de Valencia-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Área de Parasitología. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Universidad de Valencia. Valencia. ³Clínica Universitaria de Nutrición, Actividad Física y Fisioterapia (CUNAFF). Fundación Lluís Alcanyís-Universidad de Valencia. Valencia. ⁴Food & Health Lab. Instituto de Ciencia de Materiales. Universidad de Valencia. Paterna, Valencia. ⁵Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. ⁶Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia

Resumen

Introducción y objetivo: los trastornos gastrointestinales crónicos como la enfermedad celiaca y la intolerancia a la lactosa o fructosa en la edad adulta son cada vez más frecuentes y se suelen acompañar de sintomatología que repercute en las actividades diarias y limita en gran medida la dieta. El espectro de síntomas que manifiestan los afectados es heterogéneo y poco específico y, además, no existe un protocolo estandarizado y consensuado para el manejo dietético, lo que dificulta un correcto diagnóstico y un adecuado tratamiento. Los trastornos relacionados con malabsorción/intolerancia alimentaria pueden originarse por causas primarias (genéticas) o secundarias (parásitos, alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, fármacos, etc.). El empleo de análisis genéticos permite descartar o confirmar causas primarias y, cuando sea necesario, centrar la búsqueda en las secundarias. El objetivo del enfoque algorítmico que proponemos es guiar el manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos para optimizar el proceso diagnóstico y el tratamiento nutricional.

Material y métodos: tras realizar una revisión bibliográfica sobre las patologías más frecuentemente asociadas a estos trastornos, se proponen un algoritmo de pruebas y los sucesivos pasos a seguir en función de los resultados obtenidos, para concretar el diagnóstico y el tratamiento.

Resultados: el algoritmo propuesto pretende ser una herramienta para el personal sanitario (gastroenterólogos, endocrinólogos, nutricionistas, etc.) que atiende a este tipo de paciente. Se busca guiar el flujo de pruebas diagnósticas en función de la información aportada por el paciente y la clínica al inicio, así como recomendar el tratamiento (dietético-nutricional y/o farmacológico) más adecuado.

Conclusiones: el beneficio de utilizar un enfoque algorítmico es que este permite optimizar el proceso diagnóstico de causas primarias y secundarias y con ello, pautar un tratamiento nutricional personalizado considerando el origen del trastorno, a fin de paliar la intensidad y frecuencia de los síntomas con la menor cantidad de restricciones alimentarias posibles y minimizar la afección en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave:

Algoritmo. Genética. Enfermedad celiaca. Intolerancia. Lactosa. Fructosa.

Recibido: 07/11/2022 • Aceptado: 05/04/2023

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

Celi A, Trelis M, Tena B, Taroncher S, Soriano JM, Merino-Torres JF. Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos. Nutr Hosp 2023;40(5):1017-1024

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04518>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

José Miguel Soriano. Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Universidad de Valencia-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Av. Fernando Abril Martorell, 106. Torre A, 7.a planta. 46026 Valencia
e-mail: jose.soriano@uv.es

Abstract

Introduction and objective: chronic gastrointestinal disorders such as celiac disease and lactose or fructose intolerance in adulthood are becoming more frequent and are usually accompanied by symptoms that affect daily activities and greatly limit diet. The spectrum of symptoms manifested by those affected is heterogeneous and not very specific; in addition, there is no standardized and agreed protocol for dietary management, which makes a correct diagnosis and effective treatment difficult. Disorders related to malabsorption/food intolerance can originate from primary (genetic) or secondary causes (parasites, allergies, inflammatory bowel disease, drugs, etc.). Using genetic data makes it possible to rule out or confirm primary causes, and when necessary, focus the search on secondary ones. The objective of this algorithmic approach is to guide the dietary-nutritional management of the patient with chronic gastrointestinal disease to optimize the diagnostic process and nutritional treatment.

Material and methods: after a review of the literature on the pathologies most frequently associated with these disorders, a testing algorithm is proposed and the successive steps to be followed depending on the results obtained, in order to determine the diagnosis and treatment.

Results: the proposed algorithm aims to be a tool for health personnel (gastroenterologists, endocrinologists, nutritionists, etc.) who care for these patients. The aim is to guide the flow of diagnostic tests based on the information provided by the patient and the clinic at the beginning, as well as to recommend the most appropriate treatment (dietary-nutritional and/or pharmacological).

Conclusions: the benefit of using an algorithmic approach is that it allows optimising the diagnostic process of primary and secondary causes, and with this, to prescribe a personalised nutritional treatment considering the origin of the disorder, to alleviate the intensity and frequency of the symptoms with the least amount of dietary restrictions possible and minimise the impact on the quality of life of the patients.

Keywords:

Algorithm. Genetics. Celiac disease. Intolerance. Lactose. Fructose.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos gastrointestinales crónicos (TGIC) son patologías de difícil manejo que se manifiestan con síntomas heterogéneos. Pueden ser de origen funcional y/u orgánico y presentan un curso crónico de remisión-recaída, por lo que tienen un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y representan una importante carga económica para los sistemas de salud (1-3). En los últimos años, debido a cambios en el estilo de vida, la alimentación y los intereses de la industria, se ha producido un incremento muy importante en las consultas por sospecha de intolerancias alimentarias (4,5). El manejo nutricional es fundamental en el ámbito de los TGIC, pues puede ser un factor para mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes; no obstante, es importante evitar la prescripción de dietas restrictivas de manera innecesaria e identificar otras causas primarias cuando las restricciones no conducen a un mejor estado del paciente (6).

Los TGIC son patologías notablemente comunes y representan el mayor porcentaje de consultas gastrointestinales realizadas en Atención Primaria y secundaria de salud (2). En población adulta a nivel mundial, el 40,3 % presenta al menos un TGIC, y en España la prevalencia es del 43,7 % (1). La presentación clínica de los TGIC es heterogénea; los pacientes pueden cursar con estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal y meteorismo, entre otra amplia variedad de síntomas con distinta intensidad y frecuencia (7). De acuerdo con el modelo biopsicosocial, los TGIC son producto de la interacción entre factores psicosociales, fisiológicos, genéticos, culturales y ambientales, los cuales influyen en la presentación clínica de estos trastornos, es decir, la aparición y persistencia de los síntomas, la severidad y el resultado clínico en cuanto a calidad de vida, el ausentismo laboral, los costes y la utilización de los servicios sanitarios (7,8). Entre los factores de riesgo para el desarrollo de TGIC se encuentra la inflamación (9), pues cualquier afección intercurrente que curse con inflamación de la mucosa intestinal, como infecciones, alergias alimentarias, enfermedades inflamatorias o alteraciones en la microbiota intestinal, puede producir una sensibilización de los nervios aferentes y predisponer al desarrollo

de hipersensibilidad visceral (8,9), así como llevar asociado un aumento de la permeabilidad intestinal con pérdida de función barrera (4). Esta alteración puede manifestarse como trastornos funcionales de dolor abdominal y, en algunos casos, puede ir acompañada de otros síntomas gastrointestinales como alteración del ritmo deposicional e intolerancias alimentarias transitarias, entre otros (8,9).

Dentro de los TGIC podemos tratar con trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), presentes por sí solos o en combinación con patologías orgánicas (10). Se ha visto que ciertos trastornos funcionales de dolor abdominal pueden estar combinados con entidades como la enfermedad celiaca (EC) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EI) y que pueden acompañarse de otros trastornos digestivos como la intolerancia a la lactosa (IL) (9,10). En algunos trastornos, como el dolor abdominal crónico (DAC), las causas son no orgánicas en el 85-95 % de los casos, pero el 5-15% de los casos tiene un origen orgánico identificable (8), es decir, al menos para un porcentaje de estos pacientes podríamos encontrar una posible respuesta que guíe el tratamiento y que potencialmente podría mejorar su calidad de vida.

En el origen de las posibles causas de los TGIC pueden identificarse causas primarias y secundarias. Dentro de las posibles causas primarias, encontramos enfermedades con base genética como la EC y la hipolactasia primaria, cuyos síntomas fácilmente se confunden con otros problemas de tubo digestivo (10).

La EC es una enteropatía inflamatoria de origen autoinmune resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales (11,12). Se produce daño en el intestino delgado, caracterizado por infiltración de células inflamatorias crónicas en la lámina propia y el epitelio, y atrofia vellositaria, lo que puede tener un impacto a nivel intestinal que, dentro de las consecuencias, se manifieste como intolerancia a los carbohidratos (11). Cada vez es más frecuente su diagnóstico en la edad adulta, con formas menos sintomáticas, con síntomas digestivos inespecíficos y manifestaciones extraintestinales que podrían confundirse con otro tipo de alteraciones gastrointestinales (12). De hecho, el 20-50 % de los pacientes con EC cumple con los criterios Roma para síndrome de intestino irritable (SII), pues algunos síntomas pueden parecerse a los de la EC,

como el dolor abdominal y la diarrea, que están presentes frecuentemente en pacientes con ambas condiciones (9,11).

De manera similar, la IL también presenta manifestaciones clínicas heterogéneas similares a las de otras entidades como la EC, el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) o el SII (10,13). Una persona presenta digestión deficiente de lactosa solo cuando existe evidencia de incapacidad funcional de la enzima lactasa para hidrolizar lactosa y convertirla en glucosa y galactosa (10). En los humanos, la producción de la enzima lactasa se reduce al 10 % de los niveles neonatales y solo el 25-30 % de la población es capaz de digerir la lactosa en la edad adulta (13). La hipolactasia o malabsorción de lactosa es primaria cuando existe una alteración genética a nivel del gen MCM6 encargado de codificación y síntesis de la enzima lactasa que provoca una pérdida temprana de su actividad. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de la absorción deficiente de lactosa en el intestino no puede ser secundario a otras enteropatías o coexistir con otras enfermedades intestinales, lo cual en algunos casos puede complicar el diagnóstico y tratamiento (10).

Respecto a las posibles causas secundarias para el desarrollo de TGIC, identificamos algunos factores ambientales, como pueden ser la alimentación y las infecciones por microorganismos, dentro de las cuales se incluyen las parasitosis. Se registra que más del 10 % de los adultos y aproximadamente el 36 % de los niños con enteritis infecciosa aguda desarrollan trastornos funcionales con dolor abdominal que pueden durar varios años (9). Los parásitos intestinales podrían estar relacionados con los TGIC debido a una reactividad intestinal alterada en respuesta a estímulos psicológicos o luminales como agentes infecciosos o alimentos (6,14). Las enteroparasitosis afectan a la estructura y el ambiente intestinal generando sintomatología en pacientes susceptibles, y podrían llegar a desencadenar, agravar o confundirse con TGIC (15). Adicionalmente, las enteritis infecciosas, tanto bacterianas (*Shigella sonnei*) como virales (norovirus) o protozoarias (*Giardia intestinalis* [*G. intestinalis*], *Cryptosporidium spp.*), son un factor de riesgo para el desarrollo de SII post-infeccioso (9,16). Además, otros autores afirman una correlación positiva entre dispepsia, malabsorción/intolerancia a carbohidratos entre otras patologías y las parasitosis intestinales, de las cuales destaca *G. intestinalis* (6).

Por otro lado, cada vez es mayor la evidencia de que la dieta contribuye a los síntomas funcionales digestivos, siendo los nutrientes con mayor efecto sobre el tracto digestivo grasas, carbohidratos y fibras. En las últimas décadas, el consumo de alimentos ultraprocesados (UPF) ha aumentado sustancialmente, sobre todo en países occidentales, donde representan un alto porcentaje de la dieta. Los UPF se caracterizan por tener una alta densidad de ácidos grasos saturados, azúcar y sodio y un bajo contenido de otros nutrientes como las fibras y las proteínas. Una dieta basada en este tipo de productos podría contribuir a la inducción o exacerbación de los síntomas digestivos y, además, privar a los individuos de gozar de los beneficios de otros nutrientes favorables para el intestino como son algunos tipos de fibra (4). Tanto es así que la combinación de una parasitosis no diagnosticada que podría alterar la absorción de carbohidratos,

acompañada de una dieta alta en UPF ricos en carbohidratos simples, podría generar síntomas gastrointestinales.

Esta revisión y propuesta tiene por objetivo establecer los beneficios de utilizar un algoritmo de pruebas recomendadas para el manejo dietético-nutricional (DN) del paciente con TGIC. El beneficio de utilizar un enfoque algorítmico para guiar el manejo DN del enfermo/a con TGIC es que nos permitirá optimizar el proceso diagnóstico y pautar un tratamiento nutricional considerando el origen del trastorno y sus efectos secundarios para paliar la intensidad y frecuencia de los síntomas con la menor cantidad de restricciones alimentarias posibles y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para definir el algoritmo propuesto, se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de valorar e identificar información respecto al origen y manejo de los TGIC. Se efectuó la búsqueda de documentos en diversas bases de datos científicas (Scopus, Medline, Sciencedirect, WoS), utilizando palabras clave adaptadas según la información requerida. La búsqueda priorizó, pero no se limitó, a documentos a partir de 2018, entre ellos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica y tesis doctorales, tanto en español como en inglés.

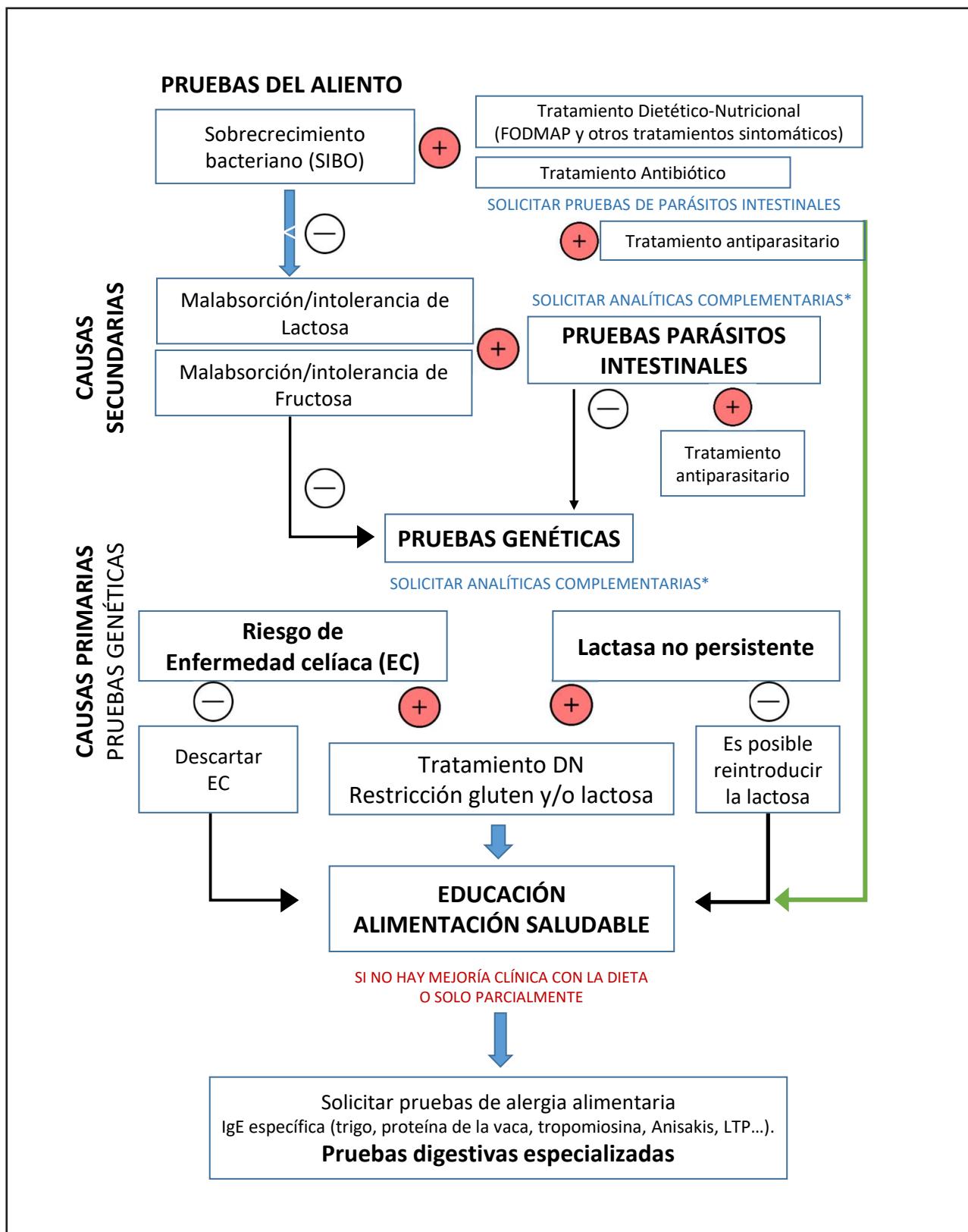
Se realizó una búsqueda cruzada de los siguientes términos en español y su traducción en inglés: "trastorno crónico gastrointestinal", "trastorno funcional gastrointestinal", "dolor abdominal crónico", "parásitos", "intolerancia", "malabsorción", "fructosa, lactosa", "enfermedad celiaca y dieta", "síntomas", "pruebas diagnósticas", "manejo", "tratamiento", "origen", "orgánico", "genética".

Se seleccionaron los artículos con mayor relevancia y, para organizar y almacenar la información, se utilizó la herramienta Mendeley, que permitió agrupar los artículos en las siguientes categorías: TFGI, IL, intolerancia fructosa, EC y parásitos.

RESULTADOS

El algoritmo propuesto (Fig. 1) se aplica a personas que presentan síntomas gastrointestinales crónicos cuya etiología no ha sido identificada. En primer lugar, se realizan las pruebas que podrían estar relacionadas con causas secundarias del TGIC, el SIBO y la intolerancia/malabsorción de carbohidratos. Las pruebas de aire espirado se acompañan de un análisis con PCR a tiempo real para determinar la presencia de parásitos en heces y una analítica complementaria que incluya marcadores de malabsorción intestinal, inflamación e infección y marcadores de EC.

La primera prueba es la de SIBO. Cuando esta prueba de aire espirado, realizada con glucosa, es positiva, se administra antibiótico junto con el tratamiento antiparasitario en caso de que estos hayan sido identificados. El tratamiento farmacológico se acompaña de terapia DN, prescribiendo una guía de alimentación

**Figura 1.**

Algoritmo de pruebas recomendadas para el manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos. *Marcadores de malabsorción intestinal, infección/inflamación, EC; hemograma, bioquímica, vitaminas y minerales; IgA total; IGA anti-transglutaminasa tisular; IgE total.

basada en la dieta FODMAP (del inglés *Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*) durante 6-8 semanas. Una vez terminado el tratamiento farmacológico, se verifica la erradicación de la parasitosis y/o SIBO repitiendo las pruebas y, de acuerdo con el umbral de tolerancia y la evolución de los pacientes, se reintroducen alimentos progresivamente por medio de educación alimentaria.

Cuando la prueba de SIBO es negativa, el siguiente paso es realizar pruebas de aire espirado para intolerancia a lactosa y fructosa. Si el resultado de las pruebas de intolerancia es positivo, se requieren tratamiento DN específico para tratar la sintomatología y tratamiento farmacológico en caso de que se identifiquen parásitos.

En caso de que no exista presencia de parásitos asociados con las intolerancias o si directamente son descartadas las posibles causas secundarias por medio de pruebas negativas de intolerancia/malabsorción a lactosa y fructosa y pruebas de parásitos, el siguiente paso es explorar las posibles causas primarias por medio de un estudio genético para determinar el riesgo de desarrollar EC y lactasa no persistente (LNP).

En caso de que las pruebas genéticas sean positivas, se prescribe un tratamiento DN basado en la restricción de gluten y/o lactosa según lo requiera cada paciente, acompañado de educación alimentaria.

Finalmente, en caso de que los resultados de las pruebas de aire espirado y de parásitos y el estudio genético sean negativos y los síntomas del paciente persistan, se procede a solicitar otro tipo de pruebas y análisis a fin de buscar una explicación del cuadro sintomático del paciente. Entre ellas, podemos considerar: inmunoglobulina E (IgE) total, IgE específica (trigo, proteína de la vaca, tropomiosina, *Anisakis*, proteína LTP, etc.) y sensibilidad no celiaca al gluten, siempre acompañadas de la respectiva educación alimentaria y del tratamiento DN específico cuando se requiera.

DISCUSIÓN

El algoritmo propuesto abarca el uso de pruebas recomendadas para el manejo DN del enfermo/a con TGIC con el fin de optimizar el proceso diagnóstico y pautar un tratamiento nutricional considerando el posible origen del trastorno, que puede ser primario o secundario. El objetivo es mejorar la intensidad y frecuencia de los síntomas con la menor cantidad de restricciones alimentarias posibles y, así, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos de acuerdo con el algoritmo propuesto, primero se realiza la prueba de SIBO y se acompaña de un análisis con PCR a tiempo real para determinar la presencia de parásitos en heces. Fedewa y Rao (17) recomiendan descartar la presencia de SIBO o tratarlo primero con antibióticos antes de poder identificar intolerancia a fructosa en un paciente. Así pues, en el presente estudio, cuando la prueba de aire espirado con glucosa para SIBO es positiva, se provee tratamiento antibiótico junto con el de parásitos, si han

sido identificados. Este tratamiento se acompaña de terapia DN prescribiendo una guía de alimentación basada en la dieta FODMAP durante 6-8 semanas. Una vez terminado el tratamiento farmacológico, se verifica la erradicación de la parasitosis y/o SIBO repitiendo las pruebas y, de acuerdo con el umbral de tolerancia y evolución de los pacientes, se reintroducen alimentos progresivamente.

Grez y cols. (18) y Fedewa y Rao (17) afirman que la dieta occidental que se consume actualmente es alta en FODMAP de origen natural, pero también de alimentos procesados, y que afecta cada vez a mayor porcentaje de la población. Baranguán Castro y cols. (19) coinciden en que el cambio ocurrido en los hábitos alimentarios ha aumentado el consumo de alimentos ricos en FODMAP, entre ellos, la fructosa y los fructanos provenientes del trigo, y alimentos procesados derivados, así como un aumento en el consumo de polioles (edulcorantes) provenientes de productos denominados dietéticos, bajos o sin azúcar. Por lo antes mencionado, un eje transversal para todos los tratamientos dietéticos-nutricionales de este estudio es la educación alimentaria para mejorar la calidad de los alimentos consumidos por los pacientes y los síntomas que presentan.

Cuando la prueba de SIBO es negativa, el siguiente paso es realizar pruebas de aire espirado para intolerancia a lactosa y fructosa, las cuales utilizan el aire expirado de productos producidos por la fermentación intestinal alterada de carbohidratos que no han sido absorbidos (para el presente estudio, la lactosa y la fructosa) (5). Se utilizan los valores tanto de hidrógeno como de metano porque el resultado es más preciso (14). De acuerdo con estudios previos, estas pruebas son la mejor herramienta disponible para diagnosticar intolerancia y malabsorción de carbohidratos, dado que se obtiene un diagnóstico objetivo y claro que evita la prescripción de dietas restrictivas de manera innecesaria (17). Cuando el resultado de las pruebas es positivo, se requiere tratamiento DN específico para tratar la sintomatología.

En caso de intolerancia a la fructosa, se recomienda que los pacientes pasen por una fase inicial en la cual se reduce o elimina de la dieta el nutriente que se presume es responsable de la intolerancia, seguida de una fase que consiste en reintroducir gradualmente distintos alimentos de acuerdo con la tolerancia de los pacientes (17). No obstante, para el tratamiento de intolerancia a la lactosa, Szilagy e Ishayek (14) indican que la mayor parte de personas puede tolerar hasta 12-15 g/lactosa/día y que ya no se recomienda la eliminación total de lactosa de la dieta, sino un aporte restringido.

Aguilar menciona que el uso de pruebas de aire espirado permite detectar intolerancias (lactosa y fructosa) y diferenciar de SIBO (5). No obstante, este autor considera que el "gold standard" para diagnosticar una intolerancia alimentaria se establece cuando se elimina o reduce el aporte de estos carbohidratos en la dieta, seguido de la reaparición de síntomas cuando se reintroducen los mismos. Putkonen y cols. (20) mencionan, además, que utilizar fructosa pura durante estas pruebas no se asemeja al consumo real de este nutriente, pues usualmente se encuentra junto a otros carbohidratos en los alimentos. Otros autores, entre ellos Hidalgo (8), también mencionan que para tratar un TGIC

como el DAC, una estrategia puede ser disminuir la cantidad ingerida de alimentos ricos en fructosa. No obstante, sin negar que la restricción de fructosa puede aliviar los síntomas, indica que esta restricción podría tener un impacto negativo a nivel de la microbiota colónica (20). Adicionalmente, Trelis y cols. (6) explican que este tipo de dietas restrictivas, especialmente a largo plazo, limitan la variedad de alimentos ingeridos y repercuten en el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes.

La intolerancia y la malabsorción de fructosa no son identificadas en algunos casos y los síntomas del paciente, por su similitud, se atribuyen al SII (17). Varios autores afirman que, en muchos casos, la sintomatología heterogénea de diferentes TGIC puede ser similar entre varias patologías, y es así como la IL, que además está sobrediagnosticada, puede confundirse con EC, mientras que los síntomas del SII pueden parecerse a los de la EC (9-11,14). Además, en muchos casos la etiología de los síntomas es una combinación de varios factores y los TGIC pueden estar presentes por sí solos, pero también en conjunto con patologías orgánicas (9). Martínez y Nogueira (10) explican en su estudio que el mecanismo fisiopatológico de la absorción deficiente de lactosa en el intestino puede ser secundario a otras patologías del tracto digestivo que también pueden coexistir entre ellas, lo cual puede complicar el diagnóstico y el tratamiento.

Forsgård menciona en su estudio ensayos clínicos en los cuales los sujetos que afirman ser intolerantes a la lactosa no son capaces de distinguir cuando reciben placebos, lo que sugiere que algunos sujetos atribuyen sus síntomas de manera equivocada al consumo de lactosa y la eliminan de su dieta sin ser la responsable de los síntomas (13). Adicionalmente, Van Lanen y cols. indican que muchos pacientes realizan dietas de eliminación, sobre todo de lactosa y gluten, sin mostrar una mejora notable de los síntomas, y estas no son recomendables cuando no están presentes la EC o una intolerancia a la lactosa o gluten confirmadas (21).

En la presente revisión y propuesta, se recalca la importancia de indagar si el origen de dichas intolerancias es primario (genético) o secundario (parásitos, alergias, EI, SII, SIBO, fármacos, etc.) para poder brindar un tratamiento eficaz y evitar el riesgo de prescribir dietas restrictivas de manera innecesaria. En el artículo de Trelis y cols. se sugiere indagar otras causas, entre ellas, parasitosis no diagnosticadas, cuando el manejo dietético mediante restricción de azúcares no ha dado resultado para pacientes diagnosticados con malabsorción (6). El presente algoritmo recomienda acompañar las pruebas de aire espirado con pruebas de parásitos intestinales y una analítica complementaria que nos permita identificar marcadores de malabsorción intestinal, inflamación e infección y marcadores de EC. La determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa de clase IgA (ATGt-IgA) es usualmente el método serológico de elección para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, puesto que tiene un elevado valor predictivo, alta sensibilidad y alta especificidad (8).

Por otro lado, los parásitos intestinales, dentro de los cuales destaca *G. intestinalis*, podrían estar relacionados con los TGIC debido a una reactividad intestinal alterada en respuesta a estímulos psicológicos o luminales, entre ellos, agentes infecciosos

como los parásitos o alimentos. La infección por parásitos como *G. intestinalis* puede producir dolor recidivante e ir acompañada de diarrea e intolerancia secundaria y transitoria a la lactosa (8) y también a la fructosa (6). Como mencionan Ozaki y cols. (22), la malabsorción de fructosa es una causa de dolor abdominal en adultos y puede también ser el detonante de episodios de dolor abdominal en pacientes con TGIC. Hidalgo y Molina (8) mencionan que TGIC como el DAC tienen un mayor riesgo de desarrollarse por SIBO después de una infección gastrointestinal de origen bacteriano, por la toma de antibióticos o por llevar dietas muy ricas en hidratos de carbono no digeridos, entre ellos, fructosa y sorbitol. El contenido elevado de este tipo de carbohidratos fermentables coincide también con lo descrito por Baranguán y cols. (19) respecto a su alto contenido en la dieta occidental actual. Por lo tanto, varios autores coinciden en que existen numerosos factores que podrían interactuar entre sí y empeorar la condición de los pacientes, por lo que se considera importante descartar las posibles causas que se pueda identificar y profundizar en otras.

Respecto a la intolerancia a carbohidratos por causas secundarias, Trelis y cols. (6) explican que en algunos casos la malabsorción de carbohidratos puede pasar de ser considerada una condición crónica a una patología con tratamiento específico, con lo cual, al curar la infección parasitaria que puede no estar diagnosticada se revierte la malabsorción secundaria provocada por el parásito. Por otro lado, Martínez y Nogueira (10) explican que un paciente puede presentar hipolactasia secundaria debido a enfermedades gastrointestinales, sin embargo, cuando existe predisposición genética de intolerancia a la lactosa, un daño en la mucosa podría causar hipolactasia de manera permanente. Frente a ello, los autores (10) mencionan que las pruebas genéticas para LNP permiten distinguir la intolerancia a la lactosa primaria de una alteración en la mucosa intestinal que provoca déficit temporal de la enzima lactasa.

Por otro lado, eliminar la lactosa de manera innecesaria podría empeorar los síntomas de intolerancia a este carbohidrato al alterar la microbiota intestinal de pacientes con deficiencia de lactosa. Forsgård (13) recomienda mantener el consumo de lactosa de acuerdo con la tolerancia de los pacientes a pesar de su predisposición genética. Su teoría explica que el consumo de lactosa promueve una adaptación colónica de las bacterias intestinales, que al aumentar y mejorar la metabolización de este carbohidrato reducen los síntomas intestinales propios de la intolerancia. Por lo tanto, es posible mantener la lactosa como parte de la dieta de los pacientes de acuerdo con su umbral de tolerancia y respetando su deseo de introducirla o no. Esto es así especialmente en pacientes con predisposición genética de lactasa persistente (LP) en los cuales se ha identificado y resuelto la causa primaria de inflamación y alteración de la mucosa intestinal.

Una vez descartadas las posibles causas secundarias (o de manera paralela, si es posible, para optimizar el tiempo de atención y tratamiento al paciente), el siguiente paso de acuerdo con el algoritmo es explorar las causas primarias y realizar un estudio genético que permita pautar un tratamiento DN adecuado a largo

plazo a fin de descartar otras posibles causas del TGIC y, sobre todo, evitar dietas altamente restrictivas de manera permanente cuando no son necesarias, entre ellas, la dieta libre de gluten y/o lactosa.

Prácticamente todas las personas que presentan EC poseen en su genoma al menos uno de los genes asociados con esta patología, HLA DQ2 y HLA DQ8. Por ello, las pruebas genéticas cumplen con la función de descartar la posibilidad de desarrollar EC en caso negativo, pero en caso positivo solo indican predisposición genética de EC sin arrojar un diagnóstico definitivo. Las pruebas genéticas tienen la ventaja de ser efectivas independientemente de factores externos como la ingesta de gluten, parasitos o patologías concomitantes como el SII (11). Sierra et al. (12) indican que la ausencia de predisposición genética para desarrollar EC excluye con una alta probabilidad el diagnóstico de esta patología, lo cual permite centrarse en buscar otras alteraciones gastrointestinales que pueden presentarse con síntomas similares. Además, la EC se presenta cada vez más con síntomas digestivos inespecíficos y formas menos sintomáticas, e incluso a través de manifestaciones extraintestinales, por lo que poder descartarla ya es un paso hacia adelante. En el caso de pacientes no diagnosticados con EC, encontrar el origen de una intolerancia secundaria no solo solucionaría la sintomatología del paciente, sino que permitiría identificar una patología de base no diagnosticada y descartar situaciones immunomedidas potencialmente graves, como la EC o algunos casos de alergias alimentarias (5). Por lo antes mencionado, es importante entender el origen para pautar un tratamiento DN adecuado. En casos como el de la EC, la dieta libre de gluten tendrá que ser de por vida, pues actualmente el único tratamiento efectivo para EC es la eliminación total del gluten en la dieta (8,11,12, 23), para lo cual es conveniente tener mayor certeza antes de pautar dietas restrictivas que puedan alterar el estilo de alimentación de los pacientes.

Finalmente, en caso de que los resultados de las pruebas de aire espirado y parásitos y el estudio genético sean negativos, se procede a solicitar otro tipo de pruebas y análisis a fin de identificar causas menos frecuentes del cuadro sintomático del paciente. Entre ellas, podemos considerar IgE total, IgE específica (trigo, proteína de la vaca, tropomiosina, *Anisakis*, proteína LTP, etc.) y sensibilidad no celiaca al gluten, siempre acompañadas de la respectiva educación alimentaria y del tratamiento DN específico cuando se requiera.

Como se mencionó al inicio de la discusión, la educación alimentaria para mejorar la calidad de la dieta de todos los pacientes es un eje transversal en este algoritmo. Los nutrientes más comúnmente asociados con los TGIC y sus síntomas son fibras, grasas y carbohidratos. Los resultados del trabajo de Schnabel y cols. (4), consistentes con otros estudios, muestran que en la dieta actual ha aumentado el consumo de alimentos ultraprocesados junto con la ingesta total de energía, consumo de grasas saturadas, carbohidratos y sodio, mientras que a su vez ha disminuido el contenido de fibra en la dieta. Por su parte, Grez y cols. (18) mencionan que el alto contenido de FODMAP en la dieta occidental actual en forma de jarabes y edulcorantes,

junto con el bajo aporte de fibra, son factores que contribuyen a desarrollar y/o agravar los síntomas GI que afectan cada vez a mayor población.

CONCLUSIONES

Utilizar pruebas genéticas, analizar la presencia de parásitos y SIBO, así como evaluar la tolerancia de ciertos carbohidratos como la lactosa o la fructosa permiten no solo paliar los síntomas, sino tratar también el origen y ser más específicos en cuanto a las recomendaciones, de manera que el DN pueda tener una guía para valorar en qué casos se debería considerar o no la reintroducción de ciertos grupos de alimentos y evitar posibles restricciones permanentes.

Para el manejo de cualquier patología, primaria o secundaria, es indispensable analizar la calidad de la dieta del paciente y sus hábitos alimentarios y proveer educación alimentaria para fortalecer y/o establecer las bases de una alimentación saludable.

Respecto a las dietas restrictivas, tanto la dieta FODMAP como la dieta baja en fructosa deben seguirse durante un periodo de tiempo limitado y ser supervisadas por una nutricionista o personal sanitario especializado que facilite la reintroducción gradual de alimentos variados en la dieta del paciente.

Por otro lado, en dietas como la libre de gluten o lactosa se debe recalcar la importancia de seguir las de manera estricta y ofrecer alternativas a los pacientes para que puedan llevar dietas igualmente variadas, equilibradas y que se adapten a su estilo de vida y alimentación.

Teniendo en cuenta el deterioro de la calidad en la alimentación de nuestra sociedad actual, enseñar a los pacientes a mantener una alimentación saludable y variada es fundamental, tanto para el control de síntomas como para la prevención de patologías a mediano y largo plazo.

Una de las limitaciones de esta investigación es la escasez de estudios prospectivos de casos control que evalúen la utilidad de las distintas estrategias diagnósticas-terapéuticas. Es necesario realizar este tipo de trabajo para mejorar la eficacia y calidad del tratamiento que requieren los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. *Am J Gastroenterol* 2018;113:86-96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
3. Talley N. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008;121-9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01097.x
4. Schnabel L, Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113(8):1217-28. DOI: 10.1038/s41395-018-0137-1

5. Aguilar A, Serra J. Cuándo hay que estudiar un paciente con sospecha de intolerancia alimentaria. *Aten Primaria* 2020;52(3):140-1. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.02.002
6. Trelis M, Taroncher-Ferrer S, Gozalbo M, Ortiz V, Soriano JM, Osuna A, et al. Giardia intestinalis and fructose malabsorption: a frequent association. *Nutrients* 2019;11(12):2973. DOI: 10.3390/nu11122973
7. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
8. Hidalgo I, Molina M. Dolor abdominal crónico y recurrente. *Adolescere* 2021;IX(1):28-41.
9. Langshaw AH, Rosen JM, Pensabene L, Borrelli O, Salvatore S, Thapar N, et al. Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children. *Rev Gastroenterol Mex (English)* 2018;83(3):268-74. DOI: 10.1016/j.rgmx.2018.02.002
10. Martínez SE, Nogueira JR, Remes JM, Coss E, Rivas R, Uscanga LF. Importancia de la intolerancia a la lactosa en individuos con síntomas gastrointestinales. *Rev Gastroenterol Mex* 2020;85(3):321-31. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.03.002
11. Felipe M, Rodrigo Q. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile* 2016;144(2):211-21.
12. Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. Enfermedad celíaca. *Medicine* 2020;13(1):9-15.
13. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr* 2019;110(2):273-9. DOI: 10.1093/ajcn/nqz104
14. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients* 2018;10(12):1994. DOI: 10.3390/nu10121994
15. Cifre S. Enteroparasitosis asociadas a trastornos intestinales crónicos. Tesis doctoral. Universitat de València; 2021.
16. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152(5):1042-54. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
17. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(1):370. DOI: 10.1007/s11894-013-0370-0
18. Grez C, Vega A, Araya M. Consumo de mono, di, oligo sacáridos y polioles fermentables (FODMAPs), una nueva fuente de sintomatología gastrointestinal. *Rev Med Chile* 2019;147(9):1167-75. DOI: 10.4067/s0034-98872019000901167
19. Baranguan ML, Ros I, García R, Rodríguez G, Ubalde E. Implantación de la dieta baja en FODMAP para el dolor abdominal funcional. *An Pediatría* 2019;90(3):180-16. DOI: 10.1016/j.anpede.2018.02.014
20. Putkonen L, Yao CK, Gibson PR. Fructose malabsorption syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(4):473-7. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328361c556
21. Van Lanen AS, De Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2021;60:3505-22. DOI: 10.1007/s00394-021-02620-1
22. Ozaki R, Speridião P, Soares A, Moraís MB. Intestinal fructose malabsorption is associated with increased lactulose fermentation in the intestinal lumen. *J Pediatr* 2018;94(6):609-15. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.006
23. Schmulson M. Algoritmos de la Fundación de Roma para diagnóstico de síntomas gastrointestinales comunes en español. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75(4):443-16.



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Correlation between dysphagia and serum albumin levels and prognosis: a retrospective study

Correlación entre la disfagia y los niveles de albúmina sérica y el pronóstico: un estudio retrospectivo

Ping-Ping Zhang^{1,2}, Hai-Yang Feng², De-Zhi Lu³, Ting-Ting Li², Hui Zhang², Xiao-Wen Wang², Wen-Bo Liu⁴

¹Rehabilitation Department. Kunshan Rehabilitation Hospital. Suzhou, Jiangsu. China. ²School of Rehabilitation Medicine and ⁴First Clinical Medical School. Weifang Medical University. Weifang, Shandong. China. ³Medical School. Shanghai University. Shanghai, China

Abstract

Introduction: dysphagia is a common complication of stroke, and serum albumin is widely recognized as a strong prognostic marker of health and/or disease status. However, the correlation between dysphagia and serum albumin levels has not been established.

Objectives: to observe the correlation between dysphagia and serum albumin levels and prognosis in patients with stroke.

Methods: we performed a retrospective study of patients hospitalized between June 1, 2018, and June 1, 2022. A total of 1,370 patients were enrolled. The patients were divided into two groups: dysphagia and non-dysphagia. Binary logistic regression and multiple linear regression models were used to analyze the correlation between dysphagia, albumin, modified Rankin Scale (mRS), activities of daily living (ADL), and length of hospital stay (LOS).

Results: after adjusting for confounding factors, the risk of pneumonia in the dysphagia group was 2.417 times higher than that in the non-dysphagia group (OR = 2.417, 95 % CI: 1.902-3.072, $p = 0.000$). The risk of mRS ≥ 3 and modified Barthel index (MBI) < 60 in patients with dysphagia was 3.272-fold (OR = 3.272, 95 % CI: 2.508-4.269, $p < 0.001$) and 1.670-fold (OR = 1.670, 95 % CI: 1.230-2.268, $p < 0.001$), respectively; and the risk of hypoproteinemia was 2.533 times higher (OR = 2.533, 95 % CI: 1.879-3.414, $p = 0.000$). Stepwise linear regression showed that dysphagia was significantly correlated with lower albumin levels and higher mRS, lower ADL, and longer LOS in patients with stroke ($\beta = -0.220$, $\beta = 0.265$, $\beta = -0.210$, and $\beta = 0.147$, respectively; $p < 0.001$).

Keywords:

Dysphagia. Stroke. Serum albumin. Prognosis.

Conclusions: dysphagia in patients with stroke is associated with decreased albumin levels and has an impact on its prognosis.

Received: 29/09/2022 • Accepted: 30/06/2023

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: we thank all the teams involved in the development and implementation of the study.

Funding: this work was supported by the Scientific and Technological Innovation Program of Weifang Medical University 2021 (No. 021968) and the China Disabled Persons' Federation to fund projects (No. 2021CDPFAT-45).

Ethics statement: because the study was retrospective in design and the extracted data did not involve patient privacy or sensitive information, the requirement for informed consent was waived.

Data sharing statement: the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Author contributions: ZPP conceived the paper. Other authors contributed to implementing the program and acquiring the data. ZPP performed the statistical analysis and wrote the paper. LWB and WXW finalized the paper. All authors contributed to the interpretation of data analysis, drafted or reviewed the paper, and approved this version for publication.

Zhang P-P, Feng H-Y, Lu D-Z, Li T-T, Zhang H, Wang X-W, Liu W-B. Correlation between dysphagia and serum albumin levels and prognosis: a retrospective study. Nutr Hosp 2023;40(5):1025-1032

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04444>

Correspondence:

Wen-Bo Liu (First Clinical Medical School) and Xiao-Wen Wang (School of Rehabilitation Medicine). 7166 Baotong West Street. Weifang Medical University. Weifang, Shandong. China
e-mails: master614@126.com; 1832770656@qq.com

Resumen

Introducción: la disfagia es una complicación común del accidente cerebrovascular, y la albúmina sérica es ampliamente reconocida como un fuerte marcador pronóstico del estado de salud y/o enfermedad. Sin embargo, no se ha establecido la correlación entre la disfagia y los niveles de albúmina sérica.

Objetivos: observar la correlación entre la disfagia y los niveles de albúmina sérica y el pronóstico en pacientes con accidente cerebrovascular.

Métodos: realizamos un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados entre el 1 de junio de 2018 y el 1 de junio de 2022. Se inscribieron un total de 1.370 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos: con disfagia y sin disfagia. Se utilizaron modelos de regresión logística binaria y de regresión lineal múltiple para analizar la correlación entre la disfagia, la albúmina, la escala de Rankin modificada (ERm), las actividades de la vida diaria (AVD) y el tiempo de estancia hospitalaria (TEH).

Resultados: después de ajustar por factores de confusión, el riesgo de neumonía en el grupo de disfagia fue 2,417 veces mayor que en el grupo sin disfagia ($OR = 2,417$, IC 95 %: 1,902-3,072, $p = 0,000$). El riesgo de ERm ≥ 3 y el índice de Barthel modificado (MBI) < 60 en pacientes con disfagia se multiplicó por 3,272 veces ($OR = 3,272$, IC 95 %: 2,508-4,269, $p < 0,001$) y 1,670 veces ($OR = 1,670$, IC 95 %: 1,230-2,268, $p < 0,001$), respectivamente; el riesgo de hipoproteinemia fue 2,533 veces mayor ($OR = 2,533$, IC 95 %: 1,879-3,414, $p = 0,000$). La regresión lineal por pasos mostró que la disfagia se correlacionó significativamente con niveles más bajos de albúmina y ERm más altos, AVD más bajos y TEH más prolongados en pacientes con accidente cerebrovascular ($\beta = -0,220$, $\beta = 0,265$, $\beta = -0,210$ y $\beta = 0,147$, respectivamente; $p < 0,001$).

Palabras clave:

Disfagia. Accidente cerebrovascular. Albúmina sérica. Pronóstico.

Conclusiones: la disfagia en pacientes con accidente cerebrovascular se asocia a una disminución de los niveles de albúmina y repercute en su pronóstico.

INTRODUCTION

Stroke is currently the second leading cause of human death, and motor dysfunction after stroke is the third leading cause of disability. Stroke affects approximately 25 % of the world's population, and patients often suffer from limb dysfunction, cognitive impairment, aphasia, sensory dysfunction, dysphagia, and other complications (1). The prevalence of dysphagia in stroke patients is approximately 8.1-80 % (2). Dysphagia often leads to serious complications. Studies have found that stroke patients with dysphagia have a 4- to 13-fold increased risk of death during hospitalization (2,3). Low serum albumin level is often considered as a marker of malnutrition. Low albumin is also strongly associated with adverse outcomes and death, and is widely recognized as a strong prognostic marker for health and/or disease states (4-6). The correlation between dysphagia and serum albumin levels has not been reported. Understanding the prognostic factors affecting stroke is of great significance for determining the rehabilitation goals of patients with stroke and formulating the best treatment plan. Therefore, we aimed to conduct a retrospective analysis of 1,370 patients with stroke and explore the complex relationship between dysphagia, serum albumin levels, and prognosis during hospitalization.

MATERIAL AND METHODS

RESEARCH OBJECTIVE AND DESIGN

Our study was designed retrospectively and included stroke patients diagnosed at the Rehabilitation Department of Weifang People's Hospital, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, and Weifang Brain Hospital from June 1, 2018, to June 1, 2022. All patients met the diagnostic criteria of the "Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic stroke 2018" (7). Patients were diagnosed with stroke using computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), with International Classification of Diseases codes I69 or I63. The in-

clusion criteria were as follows: no history of dysphagia or health conditions affecting swallowing and stable vital signs. Patients with a history of transient ischemic attack and subarachnoid hemorrhage were excluded because the hemorrhage in the subarachnoid space did not result in parenchymal hemorrhage. Patients hospitalized for > 180 days and those with missing data were excluded.

RESEARCH METHOD

Data collection was conducted by five researchers who underwent unified training and pre-collection. The hospital database was searched to obtain baseline patient data, including age, sex, type of health insurance (basic medical insurance for urban residents, urban employee basic medical insurance, or self-paying), type of stroke (supratentorial, infratentorial, or supratentorial + infratentorial), site of lesion, and Charlson Comorbidity Index (CCI). The CCI is a comorbidity scoring system based on the number and severity of diseases in patients that can effectively predict the risk of death from disease and is widely used in clinical practice (8).

OUTCOME

Given that previous studies used questionnaire screening or clinical bedside swallowing assessments, the actual incidence of dysphagia may have been underestimated. Video fluoroscopic swallowing study (VFSS), the gold standard for determining dysphagia, was used in this study to ensure the accuracy of the incidence of dysphagia. Dysphagia was diagnosed when patients had difficulty swallowing fluids or food, and a VFSS confirmed dysphagia in conscious patients with stable vital signs (9).

Serum total protein concentration 24 hours after admission to the Rehabilitation Department was the primary measurement used in this study. Blood samples were collected via brachial venipuncture, centrifuged, and sent to the laboratory for analysis.

Serum albumin concentration was measured once a week, and the mean value of serum albumin during hospitalization was recorded.

Modified Rankin Scale (mRS), activities of daily living (ADL), and length of hospital stay (LOS) were recorded at discharge. The mRS measures patients' neurological recovery following stroke, with a total score of 0-5, and an mRS score ≥ 3 indicates poor functional recovery (10). ADL was assessed using a modified Barthel index (MBI) scale to assess patients' ability to perform ADL. ADL < 60 indicates that patients cannot live independently and need to rely on others (11).

STATISTICAL ANALYSIS

We built the database using Microsoft Excel (version 17.0; Microsoft, Redmond, WA), and SPSS (version 16.0; IBM, Armonk, NY, USA) was used for data analysis. If measurement data conformed to normal distribution and homogeneity of variance, the t-test was used for comparison; if there was no accordance with normal distribution, the Mann-Whitney U test was used. Enumeration data were represented by the number of cases and percentages, and preliminary crosstabs were evaluated using the Chi-squared test or Fisher's exact test. Logistic regression and multiple linear regression models were employed to analyze the correlation between dysphagia and mRS, ADL, LOS, and hypoproteinemia. Odds ratios (ORs) and corresponding 95 % confidence intervals (CIs) were calculated. To avoid the influence of insignificant independent variables on the regression equation,

the stepped-multiple linear regression method was used to analyze the correlation between measurement data and dysphagia.

STANDARD PROTOCOL APPROVAL, REGISTRATION, AND PATIENT CONSENT

This study was approved by the Ethics Committee of the Weifang Medical University (2022YX056). Because the study was retrospective and the extracted data did not involve patient privacy or sensitive information, the requirement for informed consent was waived.

RESULTS

A total of 1,370 patients were included in the study after excluding those with missing data and those who did not meet the inclusion criteria. The included patients had a mean age of 59.08 ± 2.121 years and comprised 903 men (65.91 %) and 467 women (34.09 %). Among them, 610 (44.52 %) and 760 (55.48 %) had hemorrhagic stroke and ischemic stroke, respectively. Of the 1,370 patients included in the study, 499 (36.42 %) had dysphagia. There were significant differences in age, lesion location, and CCI between the patients with and without dysphagia ($p < 0.05$). The median length of hospitalization was 26 days. Patient characteristics are presented in table I. Figure 1 shows the distribution of serum albumin, mRS, ADL, and length of hospital stay data between the two groups.

Table I. Comparison of baseline characteristics of patients

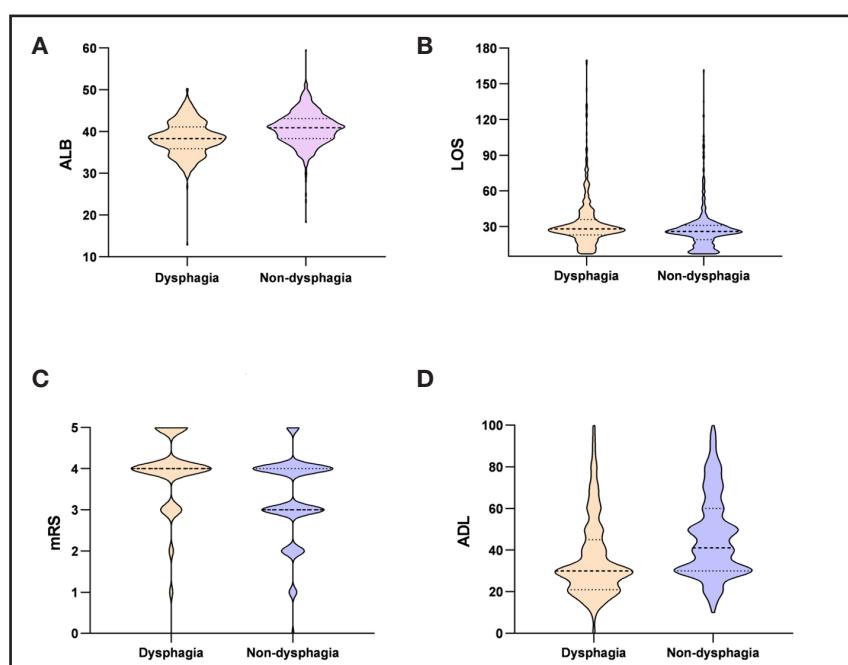
| | Total | Non-dysphagia group | Dysphagia group | Statistics | p |
|---|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Age (years) | 59.08 ± 2.121 | 56.79 ± 12.544 | 61.63 ± 10.161 | t = 5.684 | < 0.001 |
| Sex, n (%) | | | | | |
| Male | 903 | 587 (42.8) | 316 (23.1) | $\chi^2 = 2.336$ | 0.126 |
| Female | 467 | 284 (20.6) | 183 (13.5) | | |
| Type of stroke, n (%) | | | | | |
| Hemorrhagic | 610 | 374 (27.3) | 236 (17.2) | $\chi^2 = 2.436$ | 0.119 |
| Ischemic | 760 | 497 (36.3) | 263 (19.2) | | |
| Site of lesion, n (%) | | | | | |
| Supratentorial | 1,097 | 739 (53.9) | 358 (26.1) | $\chi^2 = 50.518$ | < 0.001 |
| Infratentorial | 157 | 60 (4.4) | 97 (7.1) | | |
| Supratentorial + infratentorial | 116 | 72 (5.3) | 44 (3.2) | | |
| Type of health insurance, n (%) | | | | | |
| Basic medical insurance for urban residents | 484 | 300 (21.9) | 184 (13.4) | $\chi^2 = 2.661$ | 0.264 |
| Urban employee basic medical insurance | 824 | 536 (39.1) | 288 (21.0) | | |
| Self-paying | 62 | 35 (2.55) | 27 (2.0) | | |
| CCI | | 1.75 ± 1.691 | 2.10 ± 1.801 | t = 2.761 | 0.006 |

(Continues on next page)

Table I (Cont.). Comparison of baseline characteristics of patients

| | Total | Non-dysphagia group | Dysphagia group | Statistics | p |
|---|--------------------|------------------------|------------------------|-------------------|---------|
| Type of health insurance, n (%) | | | | | |
| Myocardial infarction | 11 | 5 (0.36) | 6 (0.44) | 1.573 | 0.210 |
| Congestive heart failure | 28 | 15 (1.10) | 13 (0.95) | 1.236 | 0.266 |
| Peripheral vascular diseases | 46 | 25 (1.82) | 21 (1.53) | 1.751 | 0.186 |
| Cerebrovascular disease | 581 | 375 (27.4) | 206 (15.03) | 0.408 | 0.561 |
| Dementia | 259 | 166 (12.17) | 93 (6.79) | 0.037 | 0.848 |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 41 | 26 (1.90) | 15 (1.10) | 0.000 | 0.983 |
| Connective tissue disease | 2 | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 0.159 | 0.690 |
| Peptic ulcer disease | 15 | 8 (0.58) | 7 (0.51) | 0.587 | 0.407 |
| Mild liver disease | 24 | 15 (1.10) | 9 (0.66) | 0.012 | 0.912 |
| Diabetes mellitus (without comorbidities) | 412 | 267 (19.49) | 145 (10.58) | 0.384 | 0.535 |
| Hemiplegia | 1052 | 672 (49.05) | 380 (27.74) | 0.178 | 0.673 |
| Moderate to severe chronic kidney disease | 3 | 1 (0.07) | 2 (0.14) | 1.188 | 0.276 |
| Diabetes mellitus (with comorbidities) | 11 | 3 (0.21) | 9 (0.66) | 6.190 | 0.013 |
| Solid tumor, leukemia, lymphoma | 0 | 0 | 0 | | |
| Moderate to severe liver disease 15 | 76 | 54 (3.94) | 22 (1.61) | 1.942 | 0.163 |
| Metastatic carcinoma 16 | 0 | 0 | 0 | | |
| Acquired immunodeficiency syndrome 17 | 0 | 0 | 0 | | |
| Albumin, g/l | 39.76 ± 3.861 | 40.5289 ± 3.494 | 38.2945 ± 4.129 | $t = -7.843$ | < 0.001 |
| Total protein, g/l | 65.73 ± 5.432 | 66.5079 ± 6.2754 | 65.6883 ± 5.95155 | $t = -2.731$ | 0.006 |
| Pneumonia, n (%) | | | | | |
| No | 626 | 472 (75.4) | 154 (24.6) | $\chi^2 = 69.579$ | < 0.001 |
| Yes | 744 | 399 (53.6) | 345 (46.4) | | |
| mRS | 3.55 ± 0.979 | 4.04 ± 0.8190 | 3.54 ± 0.910 | $t = 7.717$ | < 0.001 |
| ADL | 42.42 ± 19.756 | 42.01 ± 18.671 | 34.38 ± 18.701 | $t = -5.473$ | < 0.001 |
| LOS | 29.39 ± 19.043 | 30.5518 ± 20.24542 | 34.1983 ± 22.79865 | $t = 2.270$ | 0.023 |

CCI: Charlson Comorbidity Index; mRS: modified Rankin scale; ADL: activities of daily living; LOS: length of stay.

**Figure 1.**

Data distribution of serum albumin, mRS, ADL, and LOS in the dysphagia and non-dysphagia groups.
A. Serum albumin level in the dysphagia group is lower than that in the non-dysphagia group ($t = -7.843$, SE = -0.285, 95 % CI: -1.674, -2.79).
B. LOS in the dysphagia group is higher than that in the non-dysphagia group ($t = 2.268$, SE = 1.608, 95 % CI: 6.803-0.490). C. The mRS in the dysphagia group is higher than that in the non-dysphagia group ($t = 7.723$, SE = 0.064, 95 % CI: 0.625-0.371). D. ADL in the dysphagia group is lower than that in the non-dysphagia group ($t = -5.473$, SE = -1.393, 95 % CI: -4.888, -10.357).

MULTIPLE LOGISTIC REGRESSION OF DYSPHAGIA WITH PNEUMONIA, PROGNOSIS, AND HYPOPROTEINEMIA

After adjusting for confounding factors, the results of the Hosmer-Lemeshow test demonstrated that the model fit well with the actual situation and accurately reflects the relationships between variables. The dysphagia group exhibited a 2.417-fold higher risk of pneumonia compared to the non-dysphagia group (OR = 2.417, 95 % CI: 1.902-3.072, $p = 0.000$). Moreover, at discharge, patients with dysphagia had a 3.272-fold higher

risk of mRS Score ≥ 3 (OR = 3.272, 95 % CI: 2.508-4.269, $p < 0.001$) and a 1.670-fold higher risk of MBI < 60 (OR = 1.670, 95 % CI: 1.230-2.268, respectively; $p < 0.001$). Additionally, the risk of hypoproteinemia was 2.533 times higher (OR = 2.533, 95 % CI: 1.879-3.414, $p = 0.000$). Furthermore, the OR for hospitalization duration > 26 days was 1.457, with a 95 % CI of 1.136-1.868 and a p -value of 0.003.

The relevant variables and their assignments in the logistic regression are outlined in table II, while specific data can be found in table III. The forest plot illustrating the OR is depicted in figure 2.

Table II. Logistic regression main variables and assignment

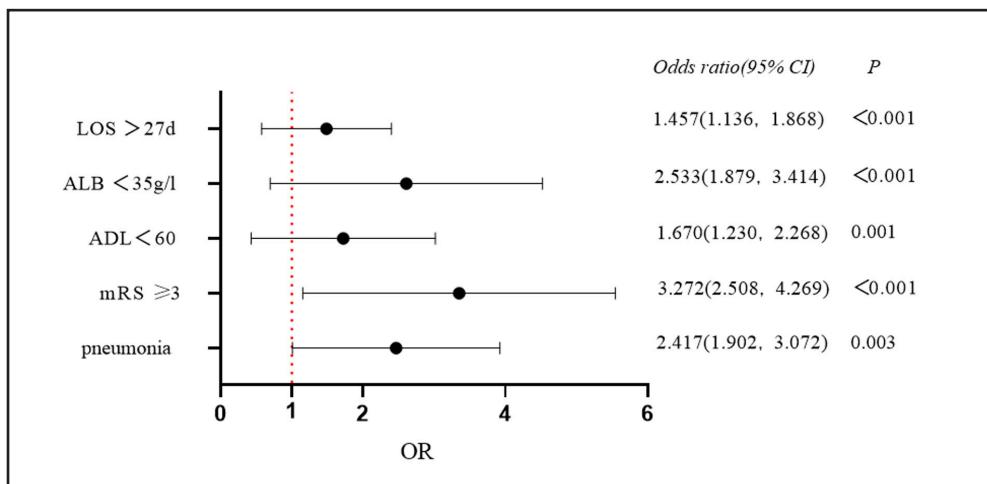
| Variable | Assignment |
|--------------------------|---|
| Age (years) | 0 = ≤ 59 , 1 = 60-69, 2 = 70-79, 3 = 80~89, 4 = ≥ 90 |
| Sex | 0 = male, 1 = female |
| Type of stroke | 0 = hemorrhagic, 1 = ischemic |
| Site of lesion | 0 = supratentorial, 1 = infratentorial, 2 = supratentorial + infratentorial |
| Type of health insurance | 0 = basic medical insurance for urban residents, 1 = urban employee basic medical insurance, 2 = self-paying |
| CCI | 0 = no disease, 1 = acquired immunodeficiency syndrome; 2 = metastatic carcinoma; 3 = moderate to severe liver disease; 4 = solid tumor, leukemia, lymphoma; 5 = diabetes mellitus (with comorbidities); 6 = moderate to severe chronic kidney disease; 7 = hemiplegia; 8 = diabetes mellitus (without comorbidities); 9 = mild liver disease; 10 = peptic ulcer disease; 11 = connective tissue disease; 12 = chronic obstructive pulmonary disease; 13 = dementia; 14 = cerebrovascular disease; 15 = peripheral vascular diseases; 16 = congestive heart failure; 17 = myocardial infarction |
| Dysphagia | 0 = non-dysphagia, 1 = dysphagia |
| Pneumonia | 0 = non-pneumonia, 1 = pneumonia |
| mRS | 0 = < 3 , 1 = ≥ 3 |
| MBI | 0 = ≥ 60 , 1 = < 60 |

CCI: Charlson Comorbidity Index; mRS: modified Rankin scale; MBI: modified Barthel index.

Table III. Multiple logistic regression of dysphagia with pneumonia, prognosis, and hypoproteinemia

| | B | SE | Wald χ^2 | OR | 95 % CI | p |
|--------------------------------|-------|-------|---------------|-------|--------------|---------|
| Pneumonia | | | | | | |
| Before adjustment | 0.975 | 0.118 | 67.765 | 2.650 | 2.101, 3.342 | < 0.001 |
| After adjustment* | 0.882 | 0.122 | 52.031 | 2.417 | 1.902, 3.072 | < 0.001 |
| mRS ≥ 3 | | | | | | |
| Before adjustment | 1.363 | 0.130 | 110.367 | 3.907 | 3.907, 5.038 | < 0.001 |
| After adjustment† | 1.186 | 0.136 | 76.357 | 3.272 | 2.508, 4.269 | < 0.001 |
| MBI < 60 | | | | | | |
| Before adjustment | 0.644 | 0.147 | 19.223 | 1.904 | 1.428, 2.539 | < 0.001 |
| After adjustment† | 0.513 | 0.156 | 10.808 | 1.670 | 1.230, 2.268 | 0.001 |
| ALB < 35 g/l | | | | | | |
| Before adjustment | 1.105 | .147 | 56.385 | 3.020 | 2.263, 4.030 | < 0.001 |
| After adjustment‡ | .929 | .152 | 37.166 | 2.533 | 1.879, 3.414 | < 0.001 |
| LOS > 27d | | | | | | |
| Before adjustment | 0.540 | 0.114 | 22.605 | 1.716 | 1.373, 2.143 | < 0.001 |
| After adjustment§ | 0.376 | 0.127 | 8.808 | 1.457 | 1.136, 1.868 | 0.003 |

CCI: Charlson Comorbidity Index; mRS: modified Rankin scale; MBI: modified Barthel index; LOS: length of stay; ALB: albumin. *Adjusted for confounding factors including type of stroke (hemorrhagic) and age ($380\sim 89$; ≥ 90). †Adjusted for confounding factors including type of stroke (hemorrhagic), age (80-89 years), and site of lesion (supratentorial, supratentorial + infratentorial). ‡Adjusted for confounding factors including pneumonia, age, and CCI (mild liver disease, moderate to severe chronic kidney disease, moderate to severe liver disease). §Adjusted for confounding factors including type of stroke (hemorrhagic), age (≤ 59), and type of health insurance (self-paying).

**Figure 2.**

Forest plot detailing the broad range of the odds ratio in patients with dysphagia with pneumonia, their prognosis, and hypoproteinemia.

Table IV. Stepwise multiple linear regression to analyze the associations between dysphagia and mRS, ADL, and LOS in patients with stroke

| | | Non-normalized coefficient | | Normalization coefficient Beta | t | p* | R | R ² _{adjust} | VIF | F | p† |
|----------------|---------------|----------------------------|----------------|-----------------------------------|--------|---------|-------|----------------------------------|-------|--------|---------|
| | | B | Standard error | | | | | | | | |
| mRS‡ | Constant | 2.433 | 0.145 | 0.265 | 16.772 | < 0.001 | 0.627 | 0.395 | 1.108 | 41.876 | < 0.001 |
| | Dysphagia | 0.540 | 0.053 | | 10.128 | < 0.001 | | | | | |
| ADL‡ | Constant | 64.275 | 2.965 | -0.210 | 21.679 | < 0.001 | 0.496 | 0.378 | 0.903 | 39.941 | < 0.001 |
| | Dysphagia | -8.634 | 1.088 | | -7.937 | < 0.001 | | | | | |
| LOS§ | Constant | 22.091 | 1.455 | 0.147 | 15.181 | < 0.001 | 0.354 | 0.209 | 0.998 | 12.492 | < 0.001 |
| | Dysphagia | 5.808 | 1.099 | | 5.283 | < 0.001 | | | | | |
| Serum albumin¶ | Constant | 45.500 | 0.665 | -0.220 | 68.439 | < 0.001 | 0.576 | 0.386 | 1.846 | 39.826 | < 0.001 |
| | Dysphagia | -1.874 | 0.221 | | -8.284 | < 0.001 | | | | | |
| | Non-dysphagia | | | | | | | | | | |

CCI: Charlson Comorbidity Index; mRS: modified Rankin scale; LOS: length of stay; ADL: activities of daily living. *The independent variable (dysphagia) had a significant effect on the dependent variable. †The regression equation has statistical significance. ‡Adjusted for confounding factors including type of stroke (hemorrhagic) and age (80-89; ≥ 90 years). §Adjusted for confounding factors including type of stroke (hemorrhagic), age (80-89 years), and site of lesion (supratentorial, supratentorial + infratentorial). ¶Adjusted for confounding factors including pneumonia, age, and CCI (mild liver disease, moderate to severe chronic kidney disease, and moderate to severe liver disease).

MULTIPLE STEP LINEAR REGRESSION ANALYSIS OF DYSPHAGIA, PROGNOSIS, AND SERUM ALBUMIN

mRS, MBI, LOS, and serum albumin levels were utilized as dependent variables in the multiple stepwise regression analysis. The inclusion criteria for variables was set at $p < 0.05$, while the exclusion criterion was $p > 0.10$. Categorical variables were incorporated into the model as dummy variables. A multiple stepwise linear regression model was constructed, ensuring the

absence of multicollinearity among the variables, and confirming that the residuals followed a normal distribution. Importantly, each model's multiple linear regression equations exhibited statistical significance ($p < 0.001$). Our results showed that dysphagia was significantly associated with a higher mRS ($\beta = 0.265$), lower ADL ($\beta = -0.210$), and longer LOS ($\beta = 0.147$, $p < 0.001$) ($p < 0.05$). When considering serum albumin as the dependent variable, the correlation coefficient was $R = 0.576$. Further, the coefficient of determination was $R^2 = 0.386$, exceeding the threshold of 0.3, indicating a good fit of the model. Approximate-

ly 38.64 % of the variability in serum albumin levels could be accounted for by the variables included in the model. In addition, our results showed that dysphagia was significantly associated with lower serum albumin levels ($\beta = -0.221$, $p < 0.001$). In addition to dysphagia, several other factors, namely age, pneumonia, mild liver disease, moderate to severe chronic kidney disease, and moderate to severe liver disease, were identified as contributors to the variation in serum albumin levels among stroke patients. Further details are provided in table IV.

DISCUSSION

In this retrospective study, we reported the effects of dysphagia on serum albumin levels and the prognosis of patients with stroke. Dysphagia was associated with reduced serum albumin levels, higher mRS, lower ADL, and longer LOS.

Serum albumin is a multifunctional protein with several important physiological functions. A serum albumin level < 35 mg/l has long been considered as a strong prognostic marker of health and/or disease status, and is strongly associated with short-term death in patients (12). However, little is known about the correlation between dysphagia and serum albumin levels. In this study, albumin was used as an observational indicator, and dysphagia was found to be significantly associated with decreased albumin levels. Charlson comorbidities include a total of 17 diseases. The quantification of comorbidities based on the number and severity of the disease in the patient can be used to predict the risk of death from the disease (13). Patients' CCI scores were recorded along with their comorbidities, including 17 diseases, which were incorporated into the regression analysis as dummy variables. In order to ensure the meaningfulness of each variable in the regression model and to establish the independence of the association between dysphagia and serum albumin levels from other potential factors, a stepwise multiple linear regression method was employed.

This method involved the gradual introduction of variables one by one into the model. After introducing a new variable, the previously selected variables in the regression model were individually tested, and those found to be insignificant were eliminated. This iterative process continued until no new variables were introduced, and no existing variables were deleted, thereby ensuring the meaningful inclusion of every variable in the regression model (14).

The regression coefficient R^2 in this study was 0.386, indicating that 38.6 % of the variability in serum albumin levels could be explained by the selected variables within the model. Notably, it was observed that dysphagia, age, pneumonia, mild liver disease, moderate to severe chronic kidney disease, and moderate to severe liver disease all influenced serum albumin levels in stroke patients. These factors impact albumin concentration through various mechanisms, including the absolute albumin synthesis rate, partial catabolic rate, albumin infiltration into extravascular ventricle, and exogenous albumin loss (15).

Stroke patients with dysphagia often have symptoms of choking, coughing, drooling, swallowing difficulty, and pain owing to the reduced safety and effectiveness of eating. Patients' willingness to eat is reduced, resulting in insufficient food intake. Stroke patients with swallowing disorders have a 2.425-fold increased risk of malnutrition (OR = 2.425, 95 % CI: 1.264-4.649, $p < 0.05$) (16-18). Albumin synthesis is associated with nutritional intake (19). When dysphagia results in a low intake of total calories and specific amino-acid reduction, liver parenchymal cells cannot obtain the required nutrients for albumin synthesis, thereby reducing albumin content in the body (4). Meanwhile, people with dysphagia can experience accidental aspiration of fluid, food, and saliva into the lungs, which increases the risk of developing pneumonia. Several studies have shown that inflammation is an important determinant of albumin concentration. When inflammation occurs, IL-6 activates C-reactive protein (CRP) and inhibits albumin synthesis, and CRP is negatively correlated with albumin levels (20,21). It is suggested that decreased serum albumin levels occur due to changes in vascular permeability induced by cytokines, leading to the diffusion of albumin into the extravascular fluid space. The above are two possible causes of reduced serum albumin caused by dysphagia.

Dysphagia also affects the prognosis of stroke patients. The MBI and mRS have been widely used in large-scale clinical trials and long-term prognostic studies of patients with stroke, and the MBI is scored based on the ability of patients to complete specific tasks in daily life (22,23). The score is positively correlated with independent ability, which can quantitatively assess the level of disability and degree of recovery of neurological function in patients with stroke (23). mRS was strongly correlated with the pathological indicators of stroke, and could reflect the differences in functional disability among patients with stroke (24). After adjusting for various confounding factors, it was observed that stroke patients with dysphagia faced a higher risk of poor functioning and dependence for ADL upon discharge from the hospital. Swallowing disorders in stroke patients can lead to inadequate food intake and increase the risk of malnutrition (16-18). Subsequently, poor nutritional status can further exacerbate the neuroinflammatory response and impede the recovery of brain injury by suppressing the expression of axonal terminal proteins (25). Furthermore, dysphagia-induced dehydration and malnutrition can contribute to muscle atrophy, compromised immune function, and overall decline in systemic function among patients. This, in turn, perpetuates a worsening cycle of patient functionality and negatively impacts prognosis (26,27).

The results of this study suggest that dysphagia and malnutrition are associated with decreased serum albumin levels and a poor prognosis. Despite the limitations and small study size, these findings further shed light on the link between dysphagia and poor prognosis. Thus, dysphagia can be used as a reference item for poor prognosis in patients with stroke. Reduced albumin levels may occur in stroke patients with dysphagia.

Several limitations of our study should be considered when interpreting our findings. A multicenter retrospective study design was not adopted, and the number of observational hospitals was

insufficient. Further studies with a larger sample size should be conducted using a strict study design to improve the accuracy of the results. Therefore, our findings, especially with respect to serum albumin levels, should be carefully interpreted and treated as exploratory data.

REFERENCES

1. Hankey GJ. Stroke. Lancet 2017;389:641-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X
2. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien LC, Jen HJ, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. BMC Geriatr 2022;22:420. DOI: 10.1186/s12877-022-02960-5
3. Altman KW, Yu GP, Schaefer SD. Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136(8):784-9. DOI: 10.1001/archoto.2010.129
4. D'Angio RG. Is there a role for albumin administration in nutrition support? Ann Pharmacother 1994;28:478-82. DOI: 10.1177/106002809402800411
5. Dowleko JP, Nompelli DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. JPEN J Parenter Enter Nutr 1991;15:207-11. DOI: 10.1177/0148607191015002207
6. Tayek JA. Albumin synthesis and nutritional assessment. Nutr Clin Pract 1988;3:219-21. DOI: 10.1177/0115426588003006219
7. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke. Chin J Neurol 2018;51:666-82.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
9. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. Clin Interv Aging 2016;11:1403-28. DOI: 10.2147/CIA.S107750
10. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. Stroke 1999;30:1538-41. DOI: 10.1161/01.STR.30.8.1538
11. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. Md State Med J 1965;14:61-5.
12. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol 1997;50:693-703. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00015-2
13. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med 2012;33:209-90. DOI: 10.1016/j.mam.2011.12.002
14. Johnson RA, Wichern DW. Applied multivariate statistical analysis. 3rd ed. London: Prentice Hall, Inc.; 1992. pp. 219-69.
15. Rozga J, Piątek T, Małkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications. Ann Transplant 2013;18:205-17. DOI: 10.12659/AOT.889188
16. Kim H, Suh Y. Changes in the dysphagia and nutritional status of patients with brain injury. J Clin Nurs 2018;27:1581-8. DOI: 10.1111/jocn.14226
17. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. J Rehabil Med 2009;41:707-13. DOI: 10.2340/16501977-0415
18. Cichero JA, Altman KW. Definition, prevalence and burden of oropharyngeal dysphagia: a serious problem among older adults worldwide and the impact on prognosis and hospital resources. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2012;72:1-11. DOI: 10.1159/000339974
19. Kirsch R, Frith L, Black E, Hoffenberg R. Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein. Nature 1968;217:578-9. DOI: 10.1038/217578a0
20. Sullivan DH, Roberson PK, Johnson LE, Mendiratta P, Bopp MM, Bishara O. Association between inflammation-associated cytokines, serum albumins, and mortality in the elderly. J Am Med Dir Assoc 2007;8:458-63. DOI: 10.1016/j.jmda.2007.04.004
21. Sullivan DH, Johnson LE, Dennis RA, Roberson PK, Heif M, Garner KK, et al. The interrelationships among albumin, nutrient intake, and inflammation in elderly recuperative care patients. J Nutr Health Aging 2011;15:311-5. DOI: 10.1007/s12603-010-0297-1
22. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials. Stroke 2017;48(7):2007-12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017866
23. Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. Curr Med Res Opin 2007;23(7):1627-36. DOI: 10.1185/030079907X210444
24. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. Clin Interv Aging 2013;8:201-11.
25. Smith SE, Figley SA, Schreyer DJ, Paterson PG. Protein-energy malnutrition developing after global brain ischemia induces an atypical acute-phase response and hinders expression of GAP-43. PLoS One 2014;9(9):e107570. DOI: 10.1371/journal.pone.0107570
26. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. Nat Med 2018;24(8):1246-56. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9
27. Patel DA, Krishnaswami S, Steger E, Conover E, Vaezi MF, Ciucci MR, et al. Economic and survival burden of dysphagia among inpatients in the United States. Dis Esophagus 2018;31(1):1-7. DOI: 10.1093/dote/dox131



Otros

Trabajo Original

Cognition and obesity in adults with epilepsy Cognición y obesidad en adultos con epilepsia

Glória Maria A. S. Tedrus¹, Vania Aparecida Leandro-Merhi¹, Rafaella Colicigno Rebelo², Bárbara Nunes da Silva²

¹Postgraduate Program in Health Sciences; ²Undergraduate Program. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, São Paulo, Brazil

Abstract

Objective: to assess the occurrence of overweight/obesity in patient with epilepsy (PWEs) and to relate it to cognitive aspects and clinical variables.

Methodology: the measurements of waist circumference, calf circumference, arm circumference, and the body mass index were related to the scores of the Mini-Mental State Examination and the Brief Cognitive Battery-Edu, as well as to the clinical variables of 164 PWEs, with a significance level of $p < 0.05$. Data were compared to a similar control group (CG) comprising 71 cases. Linear and multiple logistic regression models were used to assess factors related to cognitive aspects.

Results: the mean age of the PWEs was 49.8 ± 16.6 years with a mean length of epilepsy of 22 ± 15.9 years. Overweight/obesity occurred in 106 (64.6 %) PWEs and in 42 (59.1 %) CG subjects. The PWEs had a worse performance in several cognitive functions when compared to CG subjects. In the PWEs, overweight/obesity was associated with lower educational level, older age, and cognitive impairment. Greater waist circumference, overweight, age at the first seizure, and use of polytherapy with antiseizure medications were predictive factors of memory impairment in multiple linear regression. Greater arm and calf circumference values were associated with better performance in several cognitive areas.

Keywords:

Epilepsy. Obesity.
Overweight. Cognition.

Conclusion: the occurrence of overweight/obesity in PWEs and CG subjects was high. Cognitive impairment occurred in a high number of PWEs and was associated with overweight, greater waist circumference values, and clinical aspects of epilepsy. Better cognitive performance was associated with greater arm and calf circumference.

Resumen

Objetivo: evaluar la ocurrencia de sobrepeso/obesidad en pacientes con epilepsia y relacionarla con aspectos cognitivos y variables clínicas.

Metodología: las medidas de circunferencia de cintura, circunferencia de pantorrilla, circunferencia de brazo e índice de masa corporal se relacionaron con los puntajes del Mini-Mental State Exam y de la Batería Cognitiva Breve-Edu, así como con las variables clínicas de 164 pacientes con epilepsia, con un nivel de significación de $p < 0.05$. Los datos se compararon con un grupo de control similar (GC) compuesto por 71 casos. Se utilizaron modelos de regresión logística lineal y múltiple para evaluar factores relacionados con aspectos cognitivos.

Resultados: la edad media de las pacientes con epilepsia fue de 49.8 ± 16.6 años con una duración media de la epilepsia de 22 ± 15.9 años. Presentaron sobrepeso/obesidad 106 (64,6 %) pacientes con epilepsia y 42 (59,1 %) sujetos del GC. Los pacientes con epilepsia tuvieron un peor desempeño en varias funciones cognitivas en comparación con los sujetos del GC. En las pacientes con epilepsia, el sobrepeso/obesidad se asoció con menor nivel educativo, mayor edad y deterioro cognitivo. La mayor circunferencia de la cintura, el sobrepeso, la edad de la primera convulsión y el uso de politerapia con medicamentos anticonvulsivos fueron factores predictivos del deterioro de la memoria en la regresión lineal múltiple. Los valores mayores de circunferencia del brazo y la pantorrilla se asociaron con un mejor rendimiento en varias áreas cognitivas.

Palabras clave:

Epilepsia. Obesidad. Exceso de peso. Cognición.

Conclusión: la incidencia de sobrepeso/obesidad en sujetos pacientes con epilepsia y GC fue alta. El deterioro cognitivo ocurrió en un alto número de pacientes con epilepsia y se asoció con sobrepeso, mayores valores de circunferencia de la cintura y aspectos clínicos de la epilepsia. Un mejor rendimiento cognitivo se asoció con una mayor circunferencia del brazo y la pantorrilla.

Received: 02/09/2022 • Accepted: 31/03/2023

Conflicting interests: the authors declare no potential conflicts of interest regarding the research, authorship, and/or publication of this article.

Tedrus GMAS, Leandro-Merhi VA, Rebelo RC, Silva BN. Cognition and obesity in adults with epilepsy.
Nutr Hosp 2023;40(5):1033-1040

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04421>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Gloria Tedrus. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop s/n. Jardim Ipaussurama. Campinas, São Paulo. 13034-685 Brazil
e-mail: gmtedrus@uol.com.br

INTRODUCTION

The occurrence of overweight/obesity in people with epilepsy is higher when compared to the general population (1-3) and is associated with clinical variables of epilepsy, neuroendocrine factors, and less regular physical activity (4,5). However, other studies describe different results (4).

Overweight/obesity is a chronic inflammatory state of multifactorial etiology and affects multiple systems and organs, being a risk factor for cognitive impairment. Population studies describe a higher risk of cognitive decline and the development of dementia in elderly people with central obesity and worse performance on tests of memory and executive function in obese adults (6-8).

In epilepsy, the impact of obesity on cognitive function has been poorly described. Baxendale et al. described a small but significant variation in intellectual function and memory in 81 obese individuals with epilepsy (9). In a previous study in which 30 elderly people with recent-onset epilepsy were assessed, it was observed that the worst cognitive performance was associated with the presence of central obesity and the best performance in memory was related to lower adiposity (10).

Epilepsy is a disorder of neural networks that can affect cognition, and cognitive impairments may be present at the beginning of the disease or appear in the course of chronic epilepsy (11,12). However, there are still gaps in the knowledge of the possible relationships between the impairment of cognitive functions and the occurrence of obesity in epilepsy. Thus, the study hypothesis is that overweight/obesity in chronic epilepsy is associated with clinical and cognitive variables.

The aim of this study was to assess the occurrence of overweight/obesity in adults with epilepsy and to relate it to cognitive aspects and clinical variables.

METHODOLOGY

This cross-sectional study involved adults diagnosed with epilepsy treated at the clinical neurology outpatient clinic of University Hospital of the Pontifical Catholic University of Campinas, in the city of Campinas, Brazil. Data were collected between December 2019 and December 2021. Epilepsy was diagnosed according to the International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (ILAE) (13) criteria. The sample consisted of individuals of both genders, aged over 18 years, and having received treatment with antiseizure medications (ASMs) for at least two years.

Cases with severe cardiovascular and psychiatric disorders, those with progressive neurological diseases and malignant neoplasms, patients who had previously undergone bariatric surgery, and women who were pregnant or lactating at the time of the study were excluded.

A control group was composed of individuals of the same age group and without neurological or psychiatric diseases, preferably among people accompanying patients at the hospital's outpatient clinics.

The Human research ethics committee of the PUC-Campinas approved the research (CAAE: 22510773249517300005481; nº 300005481; 31/08/2017). The individuals were informed of the research protocol and those who agreed to participate signed the free and informed consent form. All assessments were performed individually in a room at the neurological clinic of a hospital.

The participants underwent the following neuropsychological tests:

- Questionnaire with demographic data (age, educational level, and gender) and clinical variables (age at the first seizure, type and frequency of seizures, and antiseizure medications (ASMs) in use). Imaging and EEG data were obtained from hospital charts. Uncontrolled seizures in the last year and the use of an appropriate therapeutic regimen in the last two years were used as criteria for drug-resistant epilepsy.
- Assessment of anthropometric indicators: measurements of waist circumference, right calf circumference, and right arm circumference using a 2-meter tape measure (Sanny Medical SN-4011). Body mass index (BMI) was assessed by dividing weight (in kilograms) by height (in square meters). Overweight was defined as a BMI > 25 to 29.9 kg/m² and obesity as a BMI ≥ 30 kg/m² (14).
- Mini-Mental State Examination (MMSE) (15,16); Brief Cognitive Battery-Edu (BCB-Edu): battery consisting of 10 pictures that assesses identification, naming, incidental, immediate, delay recall and recognition. The BCB-Edu also includes the semantic (animal pictures) verbal fluency test (SVF) and the clock drawing test (17).

DATA ANALYSIS

Anthropometric measurements were related to clinical variables and cognitive assessment data (MMSE and BCB-Edu) of adults with epilepsy. Cognitive and anthropometric data from these adults with epilepsy were compared with those obtained from individuals in the control group.

With the data from the cognitive assessment, two groups were formed: a group of adults with epilepsy without or minimally compromised cognitive impairment and another group composed of adults with epilepsy who presented impairment in multiple domains (memory, language, and attention).

Categorical variables were presented as frequencies and percentages, while continuous variables were expressed as means and standard deviations. The chi-square test was used to assess associations between categorical variables, while Student's t-test was used to compare group means. As the cognitive assessment variables did not show a normal distribution, they were transformed into ranks for the nonparametric assessment in the linear regression model.

To assess factors related to cognitive aspects, linear logistic regression and multiple logistic models were used, with stepwise variable selection criteria according to the Akaike Information Criterion (AIC). In linear regression, cognitive aspects were transformed into ranks.

The Statistical Packages for Social Sciences, version 22 was used for statistical analysis. Statistical significance was set to a p-value lower than 0.05.

RESULTS

In this study, 164 adults with epilepsy and 71 subjects were included for the composition of the control group. There was no

significant difference in age, educational level, occupation, and gender between the groups.

Adults with epilepsy performed worse in several cognitive areas when compared to control-group subjects. Compromise in multiple cognitive domains was observed only in adults with epilepsy (n = 42; 25.6 %).

Overweight/obesity was observed in 106 (64.6 %) adults with epilepsy and in 42 (59.1 %) control-group subjects. Demographic and clinical data are shown in table I.

Table I. Clinical and cognitive data, and anthropometric measurements of adults with epilepsy and control group subjects

| | PWEs (n = 164) | CG (n = 71) | p |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Age (years) | 49.8 (\pm 16.7) | 45.7 (\pm 12.0) | 0.067 ^a |
| Female gender | 69 (43.2 %) | 31 (43.6 %) | 0.958 ^b |
| Educational level (years) | 6.8 (\pm 3.9) | 7.3 (\pm 2.8) | 0.309 ^a |
| Occupation: employed/unemployed | 60/49 | 43/20 | 0.089 ^b |
| Age at the first seizure (years) | 27.8 (\pm 20.4) | | |
| Length of epilepsy (years) | 21.9 (\pm 15.9) | | |
| Frequency of seizures: Monthly/other | 55/109 | | |
| Type of seizure: Focal/generalized | 119/45 | | |
| Number of ASMs: 1/ \geq 2 | 101/63 | | |
| Epileptic syndrome | | | |
| Genetic | 15 (9.1 %) | | |
| Focal unknown etiology | 38 (23.2 %) | | |
| Structural | 111 (67.7 %) | | |
| Drug-resistant epilepsy | 55 (33.5 %) | | |
| Anthropometric measurements | | | |
| Waist circumference (cm) | 92.1 (\pm 14.3) | 90.8 (\pm 14.4) | 0.508 ^a |
| Calf circumference (cm) | 37.0 (\pm 4.3) | 35.2 (\pm 4.3) | 0.004 ^{a*} |
| Arm circumference (cm) | 29.9 (\pm 4.1) | 30.0 (\pm 5.1) | 0.887 ^a |
| Weight (kg) | 74.1 (\pm 16.1) | 73.7 (\pm 14.4) | 0.843 ^a |
| Height (meters) | 1.6 (\pm 0.9) | 1.6 (\pm 1.1) | 0.075 ^a |
| BMI | 27.5 (\pm 5.5) | 26.6 (\pm 5.1) | 0.219 ^a |
| \leq 25 | 58 | 29 | 0.424 ^b |
| > 25 | 106 | 42 | |
| MMSE (total score) | 22.9 (\pm 3.8) | 25.6 (\pm 2.5) | < 0.001 ^{a*} |
| BCB-Edu | | | |
| Identification | 8.8 (\pm 2.0) | 9.9 (\pm 0.1) | < 0.001 ^{a*} |
| Naming | 9.7 (\pm 1.1) | 9.9 (\pm 0.1) | 0.009 ^{a*} |
| Incidental memory | 5.6 (\pm 1.6) | 6.0 (\pm 1.3) | 0.064 ^a |
| Immediate memory | 7.7 (\pm 1.8) | 8.7 (\pm 1.5) | 0.001 ^{a*} |
| Immediate memory 2 | 7.3 (\pm 1.8) | 8.0 (\pm 1.5) | < 0.001 ^{a*} |
| Delay recall | 6.3 (\pm 1.3) | 7.7 (\pm 1.1) | 0.001 ^{a*} |
| Recognition | 9.3 (\pm 1.2) | 9.9 (\pm 0.2) | 0.005 ^{**} |
| Verbal fluency test | 10.8 (\pm 4.5) | 13.1 (\pm 4.9) | 0.001 ^{a*} |
| Clock drawing test | 6.4 (\pm 2.9) | 7.9 (\pm 2.1) | 0.001 ^{a*} |

PWEs: people with epilepsy; CG: control group; ASMs: antiseizure medications; BMI: body mass index; MMSE: Mini-Mental State Examination; BCB-Edu: Brief Cognitive Battery-Edu; ^at-test; ^bchi-square test; *p < 0.05.

CONTROL GROUP: ANTHROPOMETRIC INDICATORS AND CLINICAL VARIABLES

There was a significant correlation between weight and age (Pearson's correlation, -0.288; $p = 0.015$). There was no correlation between weight and educational level.

In the multiple linear regression to assess the factors associated with cognition outcomes in individuals in the control group, it was observed that younger age was related to better performance in the MMSE and in immediate memory. Greater arm circumference measurements were associated with better performance in immediate and delayed memories, and in the verbal fluency test and clock drawing test (Table II).

ADULTS WITH EPILEPSY: CLINICAL AND COGNITIVE DATA AND ANTHROPOMETRIC INDICATORS

Younger patients had lower body weight (Pearson's correlation; -0.259; $p = 0.001$), were taller (-0.486; $p < 0.001$), had greater calf circumference measurements (-0.159; $p = 0.041$), and lower waist circumference measurements (0.157; $p = 0.044$).

Overweight/obesity was associated with lower educational level, older age, and worse performance in some cognitive functions (Table III). There was no significant difference in overweight/obesity rates according to the type and length of epilepsy and the type and frequency of seizure.

Table II. Multiple linear regression to assess factors associated with cognition outcomes in control group subjects

| Cognitive function | Predictor | Predictive value | p-value |
|---------------------|-------------------|------------------|----------|
| MMSE | Age | - | < 0.001* |
| Immediate memory | Age | - | 0.038* |
| Immediate memory 2 | Arm circumference | + | 0.006* |
| Verbal fluency test | Arm circumference | + | 0.039* |
| Delay recall | Arm circumference | + | 0.029* |
| Clock drawing test | Arm circumference | + | 0.016* |

MMSE: Mini-Mental State Examination; * $p < 0.05$.

Table III. Demographic, clinical, and cognitive aspects according to the BMI classification of adults with epilepsy

| | BMI ≤ 25 (n = 58) | BMI > 25 (n = 106) | p |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| Age (years) | 45.9 (\pm 16.6) | 51.9 (\pm 16.4) | 0.029 ^{a*} |
| Age at the first seizure (years) | 23.8 (\pm 17.3) | 30.0 (\pm 21.6) | 0.050 ^a |
| Educational level (years) | 7.6 (\pm 3.8) | 6.3 (\pm 3.9) | 0.045 ^{a*} |
| Length of epilepsy (years) | 22.0 (\pm 14.1) | 21.9 (\pm 16.9) | 0.951 ^a |
| Gender | | | |
| Female | 24 | 45 | 0.894 ^b |
| Male | 34 | 61 | |
| Frequency of seizures | | | |
| Monthly | 20 | 35 | 0.849 ^b |
| Other | 38 | 71 | |
| Number of ASMs taken | | | |
| 1 | 30 | 71 | 0.055 ^b |
| ≥ 2 | 28 | 35 | |
| Epileptic syndrome | | | |
| Genetic | 4 | 11 | 0.191 ^b |
| Focal unknown etiology | 18 | 20 | |
| Focal structural | 36 | 75 | |
| MMSE (total score) | 23.8 (\pm 3.5) | 22.2 (\pm 4.0) | 0.011 ^{a*} |

(Continues on next page)

Table III (Cont.). Demographic, clinical, and cognitive aspects according to the BMI classification of adults with epilepsy

| | BMI ≤ 25 (n = 58) | BMI > 25 (n = 106) | p |
|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| BCB-Edu | | | |
| Identification | 9.2 (± 1.7) | 8.5 (± 2.1) | 0.035 ^{a*} |
| Naming | 9.9 (± 0.3) | 9.6 (± 1.4) | 0.074 ^a |
| Incidental memory | 5.7 (± 1.4) | 5.6 (± 1.6) | 0.670 ^a |
| Immediate memory | 7.9 (± 1.9) | 7.6 (± 1.7) | 0.167 ^a |
| Immediate memory 2 | 7.6 (± 1.7) | 7.9 (± 1.7) | 0.368 ^a |
| Delay recall | 7.1 (± 1.7) | 6.1 (± 1.2) | 0.038 ^{a*} |
| Recognition | 9.4 (± 1.0) | 9.2 (± 1.3) | 0.127 ^a |
| Verbal fluency test | 11.0 (± 4.3) | 10.7 (± 4.6) | 0.675 ^a |
| Clock drawing test | 7.1 (± 2.8) | 6.1 (± 2.9) | 0.037 ^{a*} |

BMI: body mass index; MMSE: Mini-mental state examination; BCB-Edu: Brief Cognitive Battery-Edu; ASMs: antiseizure medications; ^at-test; ^bchi-square test; *p < 0.05.

At the time of the assessment, the ASMs used in monotherapy or in association were: levetiracetam or lamotrigine in 12 cases each, carbamazepine in 95 cases, phenytoin in 15 cases, valproic acid in 49 cases, phenobarbital in 29 cases, topiramate in 5 cases, and clobazam in 48 cases. There was a higher occurrence of overweight in patients using valproic acid (monotherapy or polytherapy) when compared to those using other ASMs (chi-square; 26 (53 %) vs 31 (26.9 %); p = 0.013).

In the multiple linear regression model with stepwise variable selection with the AIC for each cognition parameter, it was observed that age, age at the first seizure, and the number of ASMs are predictors for the performance of memory, verbal fluency, and aspects of executive and visuospatial function (Table IV).

Greater waist circumference measurements were predictive of worse cognitive performance in the multiple linear regression analysis. Greater arm and calf circumference measurements were associated with better performance in several areas of cognitive functions. The presence of overweight was a predictor of worse performance in the tests of immediate, delayed, and recognition memories (Table IV).

A multiple logistic regression with stepwise selection of variables was performed using the AIC to assess the predictive factors between clinical and anthropometric data. The model selected overweight, older age at the first seizure, and the use of polytherapy with ASMs as the variables with the greatest chance of impaired cognition (Table V).

Table IV. Multiple linear regression to assess factors associated with cognition outcomes in adults with epilepsy

| Cognitive aspect | Predictor | Predictive value ^o | p-value |
|------------------|--------------------------|-------------------------------|----------|
| MMSE | Waist circumference | - | 0.037* |
| | Age | - | 0.004* |
| | Age at the first seizure | + | 0.008* |
| Perception | Age | - | 0.003* |
| Naming | Arm circumference | + | 0.033* |
| | Calf circumference | - | 0.010* |
| Incidental | Waist circumference | - | 0.038* |
| | Age | - | < 0.001* |
| Immediate | Overweight | - | 0.041* |
| | Waist circumference | - | 0.011* |
| | Arm circumference | + | 0.001* |
| | Age | - | 0.010* |
| | ASMs ≥ 2 | - | < 0.001* |

(Continues on next page)

Table IV (Cont.). Multiple linear regression to assess factors associated with cognition outcomes in adults with epilepsy

| Cognitive aspect | Predictor | Predictive value ^o | p-value |
|---------------------|--------------------------|-------------------------------|----------|
| Immediate 2 | Waist circumference | - | < 0.001* |
| | Arm circumference | + | 0.001* |
| | Age | - | 0.011* |
| | ASMs ≥ 2 | - | 0.041* |
| Verbal fluency test | Age | - | 0.002* |
| | Age at the first seizure | + | 0.047* |
| | ASMs ≥ 2 | - | 0.004 |
| Delay recall | Overweight | - | 0.037* |
| | Waist circumference | - | 0.043* |
| | Arm circumference | + | 0.012* |
| | Age | - | 0.039* |
| Recognition | Overweight | - | 0.011* |
| | Waist circumference | - | 0.023* |
| | Arm circumference | + | < 0.001* |
| Clock drawing test | Age | - | 0.001* |

MMSE: Mini-mental state examination; ASMs: antiseizure medications; ^othe regression coefficient was not included because it has no interpretation other than its direction, since the outcomes were transformed into ranks.

Table V. Multiple logistic regression to assess factors associated with impairment in multiple cognitive domains in 42 adults with epilepsy

| Predictor | OR | IC _{95 %} OR | p-value | |
|-----------------------------|------|-----------------------|---------|--------|
| Overweight | 2.45 | 0.98 | 6.35 | 0.049* |
| Obesity | 0.99 | 0.37 | 2.63 | 0.988 |
| Age at the first seizure | 1.02 | 1.00 | 1.04 | 0.015* |
| Antiseizure medications ≥ 2 | 3.00 | 1.32 | 7.16 | 0.010* |

DISCUSSION

This study showed a high occurrence of overweight/obesity in adults with epilepsy and in CG subjects, similar in terms of age, gender, and socioeconomic status. Obesity is a problem with serious repercussions on the health of the individual, being considered a worldwide epidemic and with an increase in prevalence in recent decades in developed and developing countries. Studies have described the occurrence of overweight/obesity and metabolic syndrome in adults with epilepsy using ASMs in 66.7 % of cases and in one third of all patients under 50 years old (18,19).

Epilepsy variables such as syndrome type, length of epilepsy, and seizure refractoriness do not seem to affect obesity, like the findings of Fernandes *et al.* and Ladino *et al.* (5,18). Differently, other studies describe an association between drug-resistant epilepsy and overweight/obesity (4,20,21). Regarding the pharmacological treatment of epilepsy, there are studies showing some effects of the treatment of neurological patients that can cause changes in the metabolic and nutritional status, including some

micronutrient deficiencies such as zinc, folic acid, and vitamins C, D, E, B₆, and B₁₂, in addition to reducing energy consumption and changes in energy expenditure (22). There are also reports of weight gain caused by pharmacological treatment with some antiepileptic drugs in individuals with epilepsy (23). The use of valproic acid in monotherapy or polytherapy was associated with higher rates of obesity than those observed with the use of other ASMs, which corroborates the finding that significant weight gain is one of the most frequent problems experienced by individuals who use valproic acid and some modern ASMs (19,24).

COGNITION AND ANTHROPOMETRIC INDICATORS

There was a high occurrence of cognitive impairment in cases with different types of epilepsy with a mean length of 22 ± 15.9 years. Impairment in multiple cognitive domains was observed in a quarter of the cases. Cognitive deficits, particularly

memory impairment, are described in several epilepsies and are associated with clinical features, epileptiform discharges, biological factors inherent to epilepsy or a combination of these factors (11,12,25). However, the findings on the relationship between cognition and anthropometric indicators are still conflicting and inflammatory and metabolic markers may be involved (26). Other studies suggest a possible common genetic pathway in the association between obesity, epilepsy, and a family history of epilepsy (5).

Overweight/obesity and greater waist circumference were associated with worse cognitive performance, including executive function and memory. Similarly, other studies describe that multiple metabolic, inflammatory, and vascular abnormalities are associated with poor cognitive performance in elderly people with chronic epilepsy (27). The relationship between obesity and adiposity with worse cognitive prognosis and dementia is biologically plausible. However, the pathophysiological evidence is still inconsistent, and the causes remain unclear.

In the regression test, the abdominal obesity was the stronger factor associated of cognitive impairment than whole-body adiposity. In obese individuals, executive dysfunction is possibly mediated by a low concentration of brain-derived neurotrophic factor, which is one of the factors responsible for neurogenesis, neuronal regeneration, and synaptic and axonal remodeling (28). In obese individuals, chronic neuroinflammation is related to an increase in inflammatory markers such as interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and Toll-like receptors, which can promote changes in structures in cortical brain regions, in areas of the hippocampus, cerebellum and amygdala. In individuals with BMI > 30 , cranial resonance studies describe exacerbated microglial activation and disruption of the blood-brain barrier, which may suggest that multiple neuroendocrine and immunometabolic aspects and alterations in brain structure and function are directly involved in the relationship between cognition and overweight/obesity (29-31).

In patients with impairment in multiple cognitive domains, the associated clinical variables were overweight, older age at the first seizure, and the use of more than one ASM (polytherapy), which suggests that several clinical factors of epilepsy, ASMs, and overweight play a role in the function cognitive in epilepsy.

Arm and calf circumference, which are measures of lean mass, were significantly associated with better performance in assessments of memories, aspects of executive function such as verbal fluency and the clock drawing test in adults with epilepsy and control group subjects. These data confirm the study of the American Health and Nutrition Examination Database in which the researchers observed that participants without lean mass depletion had better cognitive performance on the Digit Symbol Substitution Test (32). It is known that there is an association between the presence of lean mass preservation and less central fat, with the prevention of cognitive impairment in several samples.

Other investigations in patients with epilepsy with multidisciplinary approaches, from the nutritional point of view, have been conducted in different studies, relating anthropometric profile

and food consumption (18), clinical and cognitive aspects with anthropometry (33), advances and perspectives of the ketogenic diet in refractory epilepsy (10), and food and its effects on neurological diseases (34).

This study has its limitations. An important one was the inclusion of a small sample from a single regional epilepsy treatment facility, which may overestimate the frequency of more severe cases and of difficult-to-control epilepsy in comparison with population samples. However, the data are robust on the occurrence of obesity/overweight and cognitive impairment in different types of epilepsy.

Thus, it is concluded that the occurrence of overweight/obesity and cognitive impairment was high in the adults with epilepsy. Impairment in several cognitive functions was associated with overweight, the use of polytherapy with ASMs, and greater waist circumference measurements. Greater arm and calf circumference were related to better cognitive performance.

REFERENCES

- Hinnel C, Williams J, Metcalfe A, Patten SB, Parker R, Wiebe S, et al. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions - a national population-based study. *Epilepsia* 2010;51:853-61. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02477.x
- Kobau R, Dilorio CA, Price PH, Thurman DJ, Martin LM, Rindings DL, et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral risk factor surveillance system, 2002. *Epilepsy Behav* 2004;5:358-66. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.02.007
- Bern-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007;48:42-5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01402.x
- Janousek J, Barber A, Goldman L, Klein P. Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:391-4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.05.012
- Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zentano JF. Obesity and its association with generalised epilepsy, idiopathic syndrome, and family history of epilepsy. *Epileptic Disord* 2014;16(3):343-53. DOI: 10.1684/epd.2014.0677
- Dahl A, Hassing LB, Fransson E, Berg S, Gatz M, Reynolds CA, et al. Being overweight in midlife is associated with lower cognitive ability and steeper cognitive decline in late life. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2010;65:57-62. DOI: 10.1093/gerona/glp035
- Cournot M, Marqui JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* 2006;67:1208-14. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238082.13860.50
- Jagust W, Harvey D, Mungas D, Haan M. Central obesity and the aging brain. *Arch Neurol* 2005;62:1545-8. DOI: 10.1001/archneur.62.10.1545
- Baxendale S, McGrath K, Donnachie E, Wintle S, Thompson P, Heaney D. The role of obesity in cognitive dysfunction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;45:187-90. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.01.032
- Tedrus GMAS, Srebenich SM, Santos TBN. Correlation between clinical and cognitive aspects and nutritional indicators of elderly patients with new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;85:105-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.05.041
- Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet* 2004;3:663-72. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00906-8
- Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure* 2017;49:83-9. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.017
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21. DOI: 10.1111/epi.13709
- World Health Organization (WHO). WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva: WHO; 2008.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiat Res* 1975;12:189-98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6

16. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-81. DOI: 10.1590/s0004-282x2003000500014
17. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two testes of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:634-8. DOI: 10.1017/S1355617704104062
18. Fernandez RA, Correa C, Bianchin MM. Anthropometric profile and nutritional intake in patients with epilepsy. *Nutr Hosp* 2015;32:817-22. DOI: 10.3305/nh.2015.32.2.9205
19. Nair S, Harikrishnan S, Sarma PS, Thomas SV. Metabolic syndrome in young adults with epilepsy. *Seizure* 2016;37:61-4. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.03.002
20. Fang J, Chen S, Tong N, Chen L, An D, Mu J, et al. Metabolic syndrome among Chinese obese patients with epilepsy on sodium valproate. *Seizure* 2012;21:578-82. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.06.001
21. Chen M, Xintong W, Zhang B, Shen S, He L, Zhou D. Associations of overweight and obesity with drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2021;92:94-9. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.07.019
22. Piñeiro Corrales G, Vázquez López C, Álvarez Payero M. Effect of pharmacologic treatment of the nutritional status of neurologic patients. *Nutr Hosp* 2014;29:47-56.
23. Chukwu J, Delanty N, Webb D, Cavalleri GL. Weight change, genetics and antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:43-51. DOI: 10.1586/17512433.2014.857599
24. Verrotti C, D'Egidio A, Mohn G, Coppola F, Chiarelli. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obesity* 2011;12:32-43. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x
25. Tedrus GMAS, Passo MLGA, Vargas LM, Menezes LEFJ. Cognition and epilepsy: cognitive screening test. *Dementia Neuropsychol* 2020;14:186-94. DOI: 10.1590/1980-57642020dn14-020013
26. Arend J, Kegler A, Caprara ALF, Almeida C, Gabbi P, Pascotini ET, et al. Depressive, inflammatory, and metabolic factors associated with cognitive impairment in patient with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;86:49-57. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.07.007
27. Hermann BP, Sager MA, Kosick RL, Young K, Nakamura K. Vascular inflammatory and metabolic factors associated with cognition in aging persons with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:152-6. DOI: 10.1111/epi.13891
28. Kaur S, Gonzales MM, Tarumi T, Villalpando A, Alkatan M, Pyron M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor mediates the relationship between abdominal adiposity and executive function in middle age. *J Int Neuropsychol Soc* 2016;22:493-500. DOI: 10.1017/S1355617716000230
29. Yang Y, Shields GS, Guo C, Liu Y. Executive function performance in obesity and overweight individuals: a meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:225-44. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.020
30. Tanaka H, Gourley DD, Dekhtyar M, Haley AP. Cognition, brain structure, and brain function in individuals with obesity and related disorders. *Curr Obes Rep* 2020;9:544-9. DOI: 10.1007/s13679-020-00412-y
31. Inoue DS, Antunes BM, Maideen MFB, Lira FS. Pathophysiological features of obesity and its impact on cognition: exercise training as a non-pharmacological approach. *Curr Pharm Des* 2020;26(9):916-31. DOI: 10.2174/138161282666200114102524
32. Geng J, Deng L, Qiu S, Bian H, Cai B, Li Y, et al. Low lean mass and cognitive performance: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:2737-45. DOI: 10.1007/s40520-021-01835-w
33. Goswami JN, Sharma S. Current perspectives on the role of the ketogenic diet in epilepsy management. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:3273-85. DOI: 10.2147/NDT.S201862
34. Leone A, de Amicis R, Lessa C, Tagliabue A, Trentani C, Ferraris C, et al. Food and food products on the Italian market for ketogenic dietary treatment of neurological diseases. *Nutrients* 2019;11:1104. DOI: 10.3390/nu11051104



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Otros

Alimentos sin finalidad nutricional en la terapéutica médica hospitalaria de la edad moderna en el Hospital de Santiago de Vitoria (Álava, España)

Food without nutritional purpose in the medical therapeutics in the modern age at Hospital de Santiago in Vitoria (Alava, Spain)

Manuel Ferreiro-Ardiós^{1,2}, Juan Lezaun-Valdubieco^{1,3}

¹Comisión de Historia y Humanidades. Colegio Oficial de Enfermería de Álava. Vitoria. ²Departamento de Enfermería. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Leioa, Bizkaia. ³Osi Araba. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Vitoria

Resumen

Introducción: con ser importante, la alimentación en los hospitales medievales y modernos distó de la excelencia y abundancia que sugieren algunos historiadores, probablemente por una incorrecta valoración de la documentación hospitalaria al considerar como destinado a la alimentación todo gasto en alimentos, cuando buena parte tuvo como destino la botica.

Objetivo/método: identificar los alimentos utilizados para una finalidad terapéutica no nutricional durante la edad moderna en el Hospital de Santiago Apóstol de Vitoria (Álava, España), describir su sistema de consignación y revisar la bibliografía del periodo para facilitar estrategias de valoración documental a los investigadores.

Resultados: entre 1592 y 1813 se identifican 42 grupos de alimentos adquiridos para finalidades terapéuticas no nutritivas. El sistema de anotación en los libros de gastos no es sistemático ni homogéneo sino muy variable y dependiente de quien efectuara el asiento. Se identifican 27 términos para el reconocimiento de que un determinado alimento tuviera por destino la botica y no la cocina. Se escogen 14 textos sanitarios del periodo como bibliografía clarificadora, encontrándose de mayor utilidad para los fines propuestos los manuales enfermeros del siglo XVII.

Conclusiones: la variedad y cantidad de alimentos destinados a la botica evidencia el riesgo de confusión en los investigadores no familiarizados al analizar las dietas hospitalarias desde los libros de contabilidad. La propuesta de términos y estrategias de discriminación del uso nutricional o no nutricional de los alimentos adquiridos, junto a la recomendación bibliográfica, resulta indispensable para una adecuada valoración de las dietas hospitalarias históricas.

Abstract

Introduction: although important, food in medieval and modern hospitals was far from the excellence and abundance suggested by some historians, probably due to an incorrect assessment of hospital documentation, considering all food expenditure to be for food when much of it was destined for the apothecary's shop.

Aim/method: to identify the foodstuffs used for non-nutritional therapeutic purposes during the modern age at Hospital de Santiago in Vitoria (Alava, Spain), to describe the system of consignment, and to review the bibliography of the period in order to facilitate documentary assessment strategies for researchers.

Results: between 1592 and 1813, 42 groups of foodstuffs acquired for non-nutritional therapeutic purposes were identified. The system of annotation in the expenditure books is neither systematic nor homogeneous, but highly variable and dependent on who made the entry. Twenty-seven terms were identified for the recognition that a given foodstuff was intended for the apothecary's shop and not the kitchen. Fourteen sanitary texts of the period were chosen as clarifying bibliography, finding the 17th century nursing manuals most useful for the proposed purposes.

Conclusions: the variety and quantity of foodstuffs destined for the apothecary's shop shows the risk of confusion in unfamiliar researchers when analysing hospital diets from account books. A proposal of terms and strategies for discriminating the nutritional or non-nutritional use of the food acquired, together with bibliographical recommendations, is essential for an adequate assessment of historical hospital diets.

Palabras clave:

Alimentos. Usos terapéuticos. Hospital. Edad moderna. Vitoria.

Keywords:

Food. Therapeutic uses. Hospital. Modern Age. Vitoria (Alava, Spain).

Recibido: 02/09/2022 • Aceptado: 19/11/2022

Conflictos de intereses: los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Ferreiro-Ardiós M, Lezaun-Valdubieco J. Alimentos sin finalidad nutricional en la terapéutica médica hospitalaria de la edad moderna en el Hospital de Santiago de Vitoria (Álava, España). Nutr Hosp 2023;40(5):1041-1046

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04422>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Manuel Ferreiro-Ardiós. Comisión de Historia y Humanidades. Colegio Oficial de Enfermería de Álava. Senda de Los Canónigos, 2. 01002 Vitoria
e-mail: manuel.ferreiro@ehu.eus

INTRODUCCIÓN

En junio de 2022, un artículo de prensa español (1), basándose en otro británico anterior de una historiadora de la medicina (2), traía a colación la conocida evidencia de que la alimentación hospitalaria en tiempos históricos constituyó una parte fundamental de los cuidados dados a los enfermos y a otros usuarios de los antiguos hospitales medievales y modernos, contraponiendo su valor ante otro más secundario en los hospitales actuales. Ciertamente, y a pesar de la variabilidad en su práctica, existe consenso entre los investigadores en reconocer la importancia dada a la alimentación en la tradición médica hipocrático-galénica como medio para la conservación de la salud y como remedio para curar las enfermedades. Tanto la *díaita* del *Corpus Hippocraticum* como especialmente todo lo relativo al *cibus et potus* de las llamadas *sex res non naturales* galénicas tuvieron una gran importancia en los *regimina sanitatis* y en la terapéutica médica medieval y moderna (3), por lo que no resulta extraña la aplicación de estas medidas en el medio hospitalario. Es más, la cuidada observación del régimen alimenticio en los hospitales estuvo muy presente en los manuales enfermeros del siglo XVII (4,5), en las ordenanzas de hospitales generales (6) e incluso, a veces, aparecía recogida en las cartas fundacionales de pequeños hospitales rurales (7), pues el valor dado al alimento no solo se dio en los grandes hospitales con aspiraciones curativas sino también en los hospitalillos y alberguerías para pobres y peregrinos (8,9).

A pesar de estas evidencias sobre la importancia de la alimentación en los hospitales históricos, ha de advertirse que estas alusiones están referidas solo al alimento en cuanto nutriente; sin embargo, durante aquellos siglos, el uso de distintos alimentos con fines terapéuticos no nutricionales formó parte consustancial del arsenal médico galénico y, por tanto, no puede asumirse que toda mención alimenticia en la documentación hospitalaria tuviera necesariamente una finalidad nutritiva o solo nutritiva. En consecuencia, cabe preguntar razonablemente si no se estará generalizando y magnificando la alimentación en los hospitales históricos a expensas de considerar que todo alimento consignado en los libros de gastos, fuente documental común en la historiografía hospitalaria, iba destinado a la boca de los enfermos para un fin exclusivamente nutricional, cuando su destino a la botica era igual de razonable.

La cuestión es relevante pues, si se acepta indiscriminadamente toda alusión a alimentos en la documentación hospitalaria como parte de la dieta que recibía el enfermo, se puede concluir erróneamente (y el artículo referido al inicio es ejemplo) que, en los hospitales históricos, las dietas eran de auténtico lujo, cuando lo más probable es que fueran una “alimentación sobria pero reparadora [...] fundamentalmente energética para obtener la fuerza necesaria y, solo secundariamente, como nutrición” (10). Esto es, resulta creíble pensar que la dieta de los hospitales históricos pudiera ser superior a la habitual de las clases más desfavorecidas; por ejemplo, como se señalaba en el caso de Vitoria (Álava, España) a finales del siglo XVIII: “...la razón diaria de cada uno [de los asistidos] es enviada generalmente

de los labradores de todo este contorno, quienes después de el fatigoso trabajo, en que ocupan todo el día no logran semejante sustento” (11). Sin embargo, no es razonable creer que alimentos sumptuosos, extravagantes o exóticos para las mesas de los menestrales urbanos fueran a ser de uso frecuente, no digamos ya cotidiano, en la dieta de los hospitales simplemente porque consta su adquisición. Como tampoco lo es cuando se observan compras ingentes de alimentos comunes que sobrepasaban el consumo dietético esperable del número de enfermos. Menos aun cuando la mención de unos y otros pueda explicarse desde la terapéutica.

Para quienes investigamos el mundo hospitalario antiguo, no nos cabe duda en considerar que una gran parte del error de interpretación quizá provenga de las dificultades documentales, pues los libros económicos de los hospitales (gastos mayores y menores, ordinarios y extraordinarios, ingresos y altas de enfermos...) habitualmente han tenido mejor suerte en la conservación archivística que los libros asistenciales (dietas, botica, evolutivos...), que carecían de función una vez desaparecidos los enfermos. Además, en los libros de gastos, cuando se consignaban alimentos, no siempre se explicitaba su fin o se diferenciaba en libros diferentes el destino a la cocina o la botica. Trabajar con estas limitaciones en la fuente de datos genera, sin duda, incertidumbre sobre el uso dado a aquellos alimentos, que se ve desgraciadamente amplificada cuando a los investigadores les resulta desconocida la potencial finalidad no nutrimental de algunos productos que solo identifican como parte de la dieta.

Esto último, especialmente cuando los investigadores son ajenos a las disciplinas sanitarias, nos ha quedado manifestado en distintos contactos pluridisciplinares promovidos en nuestra Universidad (UPV/EHU), motivo por el que consideramos importante contribuir de manera práctica a su minimización con este trabajo.

Aprovechando la documentación de nuestro hospital histórico más relevante, el de Santiago Apóstol en la ciudad de Vitoria (Álava, España), con archivo histórico inventariado desde 1428 a 1976 (12), se propone como objetivo principal de este estudio el identificar los alimentos que fueron utilizados para una finalidad terapéutica no nutricional durante la edad moderna. Como objetivos secundarios se proponen: 1) describir el sistema de consignación de estos productos en la documentación del hospital; 2) identificar los elementos que ayudan a discriminar la finalidad del alimento; y 3) revisar y escoger la bibliografía coetánea del periodo a estudio que facilite la comprensión del uso terapéutico de los alimentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de documentación primaria y secundaria. La documentación primaria es la conservada del Hospital de Santiago Apóstol de la ciudad de Vitoria, acotando temporalmente la revisión a la edad moderna que, en el caso del hospital, viene definida por el intervalo entre 1556, fecha en la cual el edificio se reconstruye totalmente tras un incendio, y 1821, en que se

traslada a uno nuevo (6). Este periodo, además, constituye cierta unidad funcional pues, poco antes del inicio del periodo, el hospital, de fundación particular, pasa a manos del ayuntamiento y, poco después de su final, se harán cargo del mismo las Hijas de la Caridad, suponiendo ambos sucesos repercusiones evidentes en su funcionamiento y modo de recoger la información (6). La documentación secundaria está constituida por un conjunto de obras impresas en lengua castellana sobre terapéutica médica y atención enfermera de la edad moderna, cuya búsqueda obedece a criterios de oportunidad o que forman parte del bagaje personal de los autores.

El conjunto documental histórico del Hospital de Santiago Apóstol de la ciudad de Vitoria se encuentra depositado en un fondo especial del Archivo del Territorio Histórico de Álava (ATHA). Recoge la documentación conservada entre 1428 y 1976, repartida en 60 cajas más 363 libros, contando con un minucioso inventario que facilita una primera toma de contacto de manera muy eficiente (12). El fondo se encuentra clasificado en 4 partes (Fundación y gobierno, Administración de propiedades, Contabilidad, y Movimiento de enfermos), de cuyo desglose en el inventario puede advertirse que las adquisiciones de alimentos, medicinas y otros productos se encuentran en la parte de Contabilidad, correspondiendo al intervalo de fechas seleccionado (1556-1821) los libros de cuentas generales 52 a 57 (se inicia en 1592, no conservándose los previos entre 1504 y 1591) y los libros de cuentas de gastos menores 258 a 260 (se inician en 1743, no existiendo previamente, y se interrumpen en 1815).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La revisión del conjunto de libros de cuentas del hospital para el periodo definido evidencia que los libros de cuentas generales conservados se inician con la llegada de los hermanos de Juan de Dios, que gestionarán el hospital entre 1592 y 1595 y entre 1605 y 1608 (13), siendo también estos los períodos —especialmente el primero— de recogida más minuciosa de la contabilidad. Fuera de ellos, la calidad de la información es muy variable, con un declive a partir de 1694 (libro 53 de cuentas generales) que no se subsana hasta que aparecen en 1743 los libros de gastos menores. Esto nos sugiere que estos últimos libros debieron empezar en fecha previa, no conservándose ninguno. Así mismo, aunque los libros de gastos menores se interrumpen en 1815, ya antes se evidencian lagunas de importancia en probable relación con la guerra de independencia. Por tanto, dentro del periodo a estudio, de 1556-1821, los libros revisados que recogen información de interés se circunscriben a los períodos de 1592-1694 (libros 52 y 53 de cuentas generales) y 1743-1813 (libros 258 a 260 de gastos menores), teniendo ambos, a su vez, algunas soluciones de continuidad temporal y resultando, por tanto, engañosa la aparente continuidad temporal sugerida por el orden dado en la clasificación actual de los libros.

Tomando los objetivos propuestos como criterios de resultados, los principales hallazgos y su discusión son los siguientes:

DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA DE CONSIGNACIÓN DE ALIMENTOS ADQUIRIDOS PARA LA BOTICA

En ambos grupos de libros, la consignación de gastos es muy variable en cantidad y calidad, yendo desde anotaciones por cada compra y casi diarias —por ejemplo, con los hermanos de Juan de Dios— a resúmenes mensuales en la mayor parte de los casos. Los libros de cuentas generales recogen todo tipo de gastos, incluidos los alimentos y bebidas para ser destinados tanto a la cocina como a la botica, mientras que en los libros de gastos menores, estos se hacen más específicos, manteniéndose muchas expresiones de alimentos destinados a la botica y reduciéndose los de cocina solo a gastos extraordinarios u ocasionales. Los diferentes alimentos adquiridos se mencionan generalmente con poco o ningún detalle cuantitativo (“pan para emplasto”, por ejemplo, en junio de 1749), aunque ocasionalmente se concreta una cantidad (“por seis otanas de pan que se han gastado para emplastos”, por ejemplo, en septiembre de 1750).

Las anotaciones de compras de alimentos en los libros no distinguen su fin de una manera estructurada sino mediante términos aclaratorios añadidos con cierta frecuencia pero no sistemáticamente, que hacen referencia a algún aspecto culinario (caldos, cena, comer/comida, guisar, olla, ración, sopas...), religioso (alimentos especiales por festividades: “Por gallinas Jueves y Viernes Santo, las Pasquas y San Prudencio”, por ejemplo, en abril de 1792) o bien a alguno terapéutico (habitualmente para una preparación medicamentosa, para un enfermo concreto o para una dolencia específica). La impresión es que estas aclaraciones y su frecuencia varían según quién realiza la anotación, por lo que, probablemente, los alimentos destinados a la botica son más de los aquí recogidos y algunos muy reiterados, a veces sin mención a ningún fin, son en realidad para el mismo propósito terapéutico, especialmente los mencionados en los libros de gastos menores.

Esto último puede presumirse que es así porque se advierte que en estos libros de gastos menores (es decir, a partir de 1743) no se consignan (como sí se hacía en los anteriores) los gastos correspondientes a los productos que constituyan la dieta diaria del hospital, cuya composición nos es conocida ya que se especifica en las ordenanzas del centro, sino solo el número de raciones administradas de “caldo solo, huevo, racion, ó media racion de puchero” (14:21). Según las ordenanzas de 1764, que son las primeras redactadas que nos constan, la dieta era muy repetitiva y probablemente ceñida o con pocas variaciones a la expresada: “el desayuno que está en costumbre, como es el de las sopas de aceite, ó de caldo del puchero”, mientras que “las Raciones asignadas para cada Enfermo para medio día, que es la de un quarteron de Carnero, y otro de Baca con los garbanzos, aya de hacer guisar tantas medias libras, como enfermos huviese” y, para cenar, lo que sobrase del mediodía “las deberá reservar, disponiendo, que con él se haga gigote para la noche, y se dé á los enfermos [que se pudiera] omitiendo dár el huevo que se acostumbra [para cenar]” (14:21-2). No obstante esto, se aprecia una compra frecuente de aves para el puchero de

mediodía y, aunque no detallado en las ordenanzas, también la adquisición de diferentes verduras, en menor medida frutas (aunque el hospital tenía su propia huerta y árboles frutales) y, sobre todo, pan para la dieta diaria. Así mismo, y al margen de las compras especiales por festividades (se identifican hasta 20 al año), hay anotaciones como para sugerir un consumo relativamente frecuente de pescado fresco y seco, siendo ocasionalmente citadas compras de besugo y merluza.

El número de raciones que se administraba era anotado de forma triple e independiente por el mayordomo, el administrador y el síndico (hospitalero), cotejándose mensualmente para el libramiento del pago por el ayuntamiento. Por tanto, en cuanto que el precio de la ración por enfermo ya estaba prefijado, no era necesario indicar en los libros de cuentas, o al menos en los que han pervivido, la compra de estos productos alimenticios destinados a la cocina, salvo que fueran extraordinarios, caso de las festividades anuales que se contabilizan.

En consecuencia, puede afirmarse que, en el caso del Hospital de Santiago de Vitoria, los alimentos que aparecen consignados en los libros de cuentas, salvo casos extraordinarios, no iban destinados a la cocina sino a otros fines. Entre estos, sin duda, el uso terapéutico no nutritivo es el más importante, tal como se expresa en buena parte de los añadidos a las citas de alimentos, siendo la indicación para otros fines escasa. De hecho, la dinámica formal de las anotaciones sugiere que, de aquellos alimentos a los que no se añade ningún fin concreto en estos libros, podría incluso interpretarse que su destino fue la botica. No obstante, en aras de la evidencia, se han seleccionado exclusivamente las citas de alimentos a los que de manera indubitable se indica una finalidad terapéutica no nutritiva.

ELEMENTOS DE AYUDA A LA DISCRIMINACIÓN DE LA FINALIDAD TERAPÉUTICA DE LOS ALIMENTOS

Los añadidos aclaratorios o coletillas utilizados para reconocer el uso terapéutico no nutricional a lo largo del periodo son los siguientes (en orden alfabético. Aparecen tanto en singular como en plural. Generalmente les antecede la preposición para): agua (a secas o seguido de cocida o, mayormente, blanca o vegetal), alcanforar, almendradas, bizcocho, botica, brasero, cocer, cura/curar/curación, emplasto, enfermería, extracto, "jerepriega" (también escrito con g y "jerepriga", probablemente por jiraplega), medicina/medicamento, necesidad, lavativa, liviano, pasta, pócima, posca, purga, quemar, quina (por quinado), redaño, regalar (porregar), remedio, reparo, untura.

Algunos términos dudosos, como cocer o necesidad, se aclaran bien por el producto ("anis para agua cozida", en julio de 1597, o "almidon y azúcar para dos necesidades", en mayo de 1594, por ejemplo). En otros casos, en lugar de los términos descritos se identifica la finalidad terapéutica por la alusión al enfermo o cama que ocupa ("Huevos y vinagre para el de la pierna rompida", en septiembre de 1792, por ejemplo) o su dolencia ("una libra de manteca para sarna", en octubre de 1794,

por ejemplo). Estas últimas expresiones referidas a un enfermo concreto o su dolencia, y otras como "orden del médico" o la mención al nombre del médico o cirujano (mayor y menor), probablemente también debieran tomarse por finalidad terapéutica, pero ante la duda de una finalidad nutricional no se han tenido en cuenta salvo que el contexto u otras expresiones confirmaran otro uso terapéutico no nutritivo como, por ejemplo: "Dos huevos y haceyte pa una tortilla para ponerla en la boca del estomago á un enferma", es decir, como cataplasma, en abril de 1598. Otros términos, como purga, se emplean en doble sentido, bien aludiendo a un producto como purgante (terapia no nutritiva), bien aludiendo a un producto para compensar la pérdida esperada (terapia nutritiva) en un paciente purgado o que se va a purgar ("una gallina pa el soldado que se purga mañana", en abril de 1598, por ejemplo), lo que también se observa en alusiones a procesos gastroenteríticos ("Dos huevos ademas del ordinario al enfermo de las cámaras", en octubre de 1597).

Brasero, quemar oregar (vinagre y especias, mayormente) aluden generalmente al uso aromático del medio (como antimiasmático en la concepción galénica), pero en ocasiones están referidos a vahos (en junio de 1797, por ejemplo, se adquiere "una botella para tomar vapor de vinagre") y tisanas ("un cuartillo de vinagre para posca" en marzo de 1800, por ejemplo).

Bizcocho se ha incluido porque en ocasiones se adquieren productos para elaborarlos ("doce huevos pa los bizcochos", por ejemplo, en julio de 1597) con el fin de utilizarlos luego para emplastos, si bien la mayor parte de las veces se adquieren ya elaborados.

Algunos de los términos aparecen mencionados indistintamente como adverbio y como sustantivo; así, por ejemplo, aparece tanto azúcar para pasta como directamente pasta, o carnero para redaño como solo redaño, lo que puede dificultar la interpretación en algunos casos: si pone redaño, probablemente es que solo adquirieron el mesenterio del animal (presumiblemente de carnero si no se cita), pero si pone pasta, no sabemos su contenido exacto, pues existían diferentes formulaciones. De hecho, en ocasiones se adquieren diferentes productos conjuntamente que parecen aludir a un mismo fin: por ejemplo, "huevos, azúcar y canela para medezinas", en julio de 1746, o "pan, huevos, leche, azúcar y canela", en octubre del mismo año, que probablemente fueran para realizar una pasta o un emplasto como si se cita en otras ocasiones ("por azúcar, huevos y manteca para emplastos", en diciembre de 1749).

ALIMENTOS CITADOS EN EL HOSPITAL DE SANTIAGO SIN FINALIDAD NUTRITIVA

Teniendo en cuenta todo lo señalado anteriormente, se han identificado 331 citas correspondientes a 45 productos alimenticios que inequívocamente se adquirieron para una finalidad terapéutica no nutritiva. Los más recurrentes son distintos tipos de vino, citada su adquisición en 42 meses (m); los huevos, en 40; el pan, en 35; la leche, en 29; y el vinagre, citado en 23 m.

Entre 20 y 10 meses son citadas la compra de: carnero o alguna de sus partes en 16 m; distintos tipos de ave también du-

rante 16 m; azúcar, en 15; aguardiente, en 13; bizcochos, en 11, y guindas o cerezas durante 10 m. Distintas hortalizas se citan en 16 meses, de las que destacan las cebollas que se adquieren durante 7 para elaborar distintos remedios.

Por debajo de 10 meses se citan en 7 meses la adquisición de manteca; en 6, limones; en 5, azafrán, canela y miel; en 4, aceite para unturas, pasas y pescado; en 3, manzanas asadas; en 2, anís, chocolate y regaliz; y, finalmente solo en algún mes se citan agua de morcillas, almidón, arroz, cebada, higos, naranjas, pimienta, queso, sal, ternera, tomate y uvas.

En general, no se indican cantidades ("Por leche para emplasto" en julio de 1749) o no son muy específicas ("por una vejiga de manteca para curar", en diciembre de 1786, o "una olla de miel para remedios", en abril de 1789, por ejemplo). Entre los más citados, los que con mayor frecuencia se cuantifican son el pan, expresado en otanas, el vino y el aguardiente, en azumbres, cuartillos o pellejos, y los huevos en unidades. De todos los productos, los huevos y el pan son los más versátiles.

El uso mayoritario es abstracto (remedios, medicinas o reparos), siendo el preparado más recurrente el emplasto. A ellos se dedican la mayor parte de los alimentos, especialmente los más citados: huevos, pan, leche, los diferentes vinos y aguardientes, azúcar, etc., en una variedad de composiciones no detallada pero que solía tener como base el pan o los bizcochos (en el mes de enero de 1800, por ejemplo, concretan haber aplicado 281 emplastos a media libra de pan cada emplasto). La variedad de vinos utilizados en los emplastos, además de aguardientes y vinagres, da cierta idea de la complejidad de su elaboración, así como de la precisión terapéutica buscada, citándose de más a menos: vino de Valencia, blanco, generoso, tinto, rancio, de Tudela, de Málaga, clarete. Así mismo, como se ha señalado, la adquisición conjunta de diferentes productos podría sugerir composiciones específicas.

La leche (leche común en algunas citas) ha de entenderse que es de vaca, siendo esta la mayoritaria, pues no se cita al animal en ningún momento, mientras que sí se distingue cuando es de cabra o cuando es solo el suero lácteo.

BIBLIOGRAFÍA ESCOGIDA DE LA EDAD MODERNA CON INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ALIMENTOS

Los textos médicos, quirúrgicos, enfermeros y boticarios de la edad moderna son ricos en la inclusión de distintos preparados terapéuticos formados en todo o en parte por alimentos de uso común. La variedad de alimentos contenidos en ellos es tan amplia que puede afirmarse que cualquier alimento poseía alguna cualidad conocida, susceptible de ser utilizada para aliviar alguna dolencia. Por tanto, no debe extrañarnos el número de alimentos documentados en el Hospital de Santiago como destinados a la botica, sino más bien deberíase considerarse una relación bastante contenida.

Entre estos textos deben resaltarse por su claridad expositiva y su practicidad aquellos destinados a profesionales sanitarios no

académicos como enfermeros, hospitaleros y cirujanos menores (barberos y sangradores), siendo especialmente relevantes los elaborados por las congregaciones religiosas hospitalarias, cuyos hermanos habitualmente realizaban todas esas funciones. De estos, destacamos el de los obregones, atribuido a Andrés Fernández (4), y el de Juan de Dios, de Mathias de Quintanilla (15), especialmente por la variedad de remedios descritos y el detalle utilizado para describir los procedimientos más complejos, caso de la aplicación de pichones y otros animales o sus partes, como el mesenterio y otras vísceras (redaños y liviano, por ejemplo, en el Hospital de Santiago) para distintos fines. De parecida utilidad, aunque no consta impresión en su época, cabría citar el manual para enfermeros de Simón López, ya que cuenta con una edición comentada contemporánea (5). Finalmente, no le van a la zaga otros textos de religiosos destinados a los misioneros, caso del jesuita Juan de Esteineffer (16), o los destinados a poblaciones sin recursos sanitarios profesionales (17,18), cuyos contenidos contrastamos que son una aplicación simple, como remedios caseros, de las indicaciones recogidas en los libros para profesionales.

Por su parte, los textos para profesionales con formación académica tienen la virtud de evidenciar hasta qué punto el uso de alimentos como parte de la terapéutica estaba normalizado y normativizado profesionalmente, si bien su lectura resulta más exigente y requiere cierta perspectiva del galenismo. Entre ellos, y simplemente por la estructura de sus contenidos, los centrados en la farmacopea permiten un acercamiento más directo y sencillo que los textos médicos y quirúrgicos, además de que se explayan en las cualidades de los alimentos y en su preparación como diferentes formas medicamentosas. El texto del boticario Luis de Oviedo, de 1692 (19), resulta especialmente esclarecedor en lo relativo a la composición de emplastos y ungüentos tópicos, que son los más expresados en el Hospital de Santiago, sin desmerecer el conjunto de formas orales que, por contexto, puede inducirse que también se utilizaban en el hospital que estudiamos. Tras su lectura, por ejemplo, ya no resulta sorprendente la variedad de vinos que se adquirían en el hospital para su botica o la omnipresencia de pan y huevos en las composiciones.

Su correspondencia en la patología puede verse en distintos textos médico-quirúrgicos del periodo a estudio (20-22) y también en posteriores, ya del XIX, previos a los descubrimientos bacteriológicos, en los que sorprende el desarrollo de la química con la pervivencia del uso de alimentos en los preparados terapéuticos (23-26).

CONCLUSIONES

Se identifica un amplio y variado uso de alimentos como recursos terapéuticos sin finalidad nutricional en el Hospital de Santiago de Vitoria durante la edad moderna, que agrupamos en 42 conjuntos. Su asiento en los libros contables no distingue su finalidad con claridad, ni homogénea ni sistemáticamente, evi- denciando el riesgo de confusión en los investigadores no familiarizados, para cuya ayuda se recogen 27 vocablos utilizados en

la documentación y otros criterios a tener en cuenta para poder considerar inequívocamente cuándo un alimento se destina a la botica en lugar de a la cocina. La revisión de bibliografía sanitaria del periodo corrobora el uso normativizado de alimentos en la terapéutica médica, de cuyo conjunto se recomienda a los investigadores neófitos los manuales enfermeros del siglo XVII por su concreción y claridad expositiva.

El uso conjunto de las recomendaciones dadas resulta indispensable para una correcta valoración de las dietas hospitalarias históricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macías C. Los menús de los hospitales medievales: la dieta de los enfermos no fue lo que es ahora. *Elconfidencial.com*. Madrid: Titania Compañía Editorial S.L. 09/06/2022 [consultado el 09/06/2022]. Disponible en: https://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2022-06-09/historia-hospitales-medievales-dieta-enfermos_3437385/
2. Heggie V. Hospital food standards: did medieval hospitals do it better? *The guardian.com*. Londres: Guardian Media Group. 29/08/2014 [consultado el 09/06/2022]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/science/the-h-word/2014/aug/29/hospital-food-standards-did-medieval-hospitals-do-it-better>
3. Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Salvat; 1978. Disponible en: <https://www.cervantesvirtual.com/obra/historia-de-la-medicina/>
4. Fernandez A. Instrucción de enfermeros, y consuelo a los afligidos enfermos, y verdadera práctica de como se han de aplicar los remedios que ordenan los médicos. Madrid: Imprenta Real; 1617.
5. López S, García Martínez AC (ed.), García Martínez MJ (ed.). Directorio de Enfermeros y artífice de obras de caridad para curar las enfermedades del cuerpo, 1651-1668. Madrid: Enfermundi; 2001.
6. Ferreiro-Ardiós M, Lezaun-Valdubieco J. Historia de la Enfermería en Álava. Vitoria: Colegio Oficial de Enfermería de Álava; 2008. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10810/24749>
7. Ferreiro-Ardiós M, Lezaun-Valdubieco J. La asistencia hospitalaria en Álava durante la Edad Moderna. *Sancho el Sabio* 2015;38:219-42. DOI: 10.55698/ss.v0i38.37
8. Vázquez de Parga L, Lacarra JM, Uría Ríu J. Las peregrinaciones a Santiago de Compostela (3 tomos). Madrid: CSIC; 1948-1949.
9. Huidobro y Serna L. Las peregrinaciones jacobinas. Madrid: Publicaciones del Instituto de España; 1949-1951.
10. Alzate Echeverría AM. Comer en el hospital colonial: apuntes sobre la alimentación en tres hospitales neogranadinos a finales del siglo XVIII. *Historia crítica* 2012;46:18-42. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rhc/n46/n46a03.pdf>
11. Archivo Municipal de Vitoria. Sig. HOSP-CAR 18-5.
12. Corres Botella RM, Ruiz de Apodaca López de Letona MI. Hospital de Santiago: inventario de sus fondos (1428-1976). Disponible en: https://web.araba.eus/documents/105044/4464356/Hospital+de+Santiago++-+Inventario+del+fondo_.pdf/848e684e-07b3-980d-bc19-a857e-d7a9378?t=1609246057717
13. Ferreiro-Ardiós M, Lezaun-Valdubieco J. La fallida implantación de la Orden Juandiana en Vitoria en el siglo XVI. En: Fernández M, García AC, García MJ, coordinadores. Un siglo cuidando a la Sociedad, Centenario del reconocimiento oficial de la Enfermería en España. Santander: Colegio Oficial de Enfermería de Cantabria; 2015. p. 547-552. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10810/24772>
14. Ayuntamiento de Vitoria. Traslado notarial de los estatutos y ordenanzas para la gestión y buen gobierno del Hospital de Santiago de Vitoria que fueron realizadas a 18 de diciembre de 1764. Vitoria: no consta [probablemente Baltasar Manteli (imp.)]; 1765. Disponible en: http://www.araba.eus/arabado/doc?q=hospital+santiago+1764&start=4&rows=1&sort=score%20desc&fq=norm&fv=albala&fo=and&msstored_id90=399472
15. Quintanilla M de. Breve compendio de Cirugía. Valencia: layme de Bordazar (imp.); 1705. Disponible en: https://books.google.es/books/ucm?vid=UC-M5327382532&printsec=frontcover&redir_esc=y#v=onepage&q=&f=false
16. Esteyneffer J de. Florilegio medicinal de todas las enfermedades, sacado de varios, y clásicos autores, para bien de los pobres, y de los que tienen falta de Medicos, en particular para las Provincias Remotas, en donde administran los RR. PP. Misioneros de la Compañía de Jesus. Reducido a tres libros, el primero de Medicina, el segundo de cyrugia, con vn Appendix, que pertenece al modo de Sangrar, abrir, y curar fuentes, aplicar Ventolas, y sanguijuelas. El tercero contiene vn Catalogo de los Medicamentos vsuales que se hacen en la Botica, con el modo de componerlos. Madrid: Alonso Balvas (imp.); 1729. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/69748>
17. Santa María F de. Manual de Medicinas Caseras para consuelo de los pobres indios en las Provincias y Pueblos donde no hay médicos ni botica. Manila: Juan Cortada (imp.); 1863. Disponible en: https://books.google.es/books?id=MXdJmwKPlwgC&printsec=frontcover&hl=es&source=gb_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
18. Sanchez A. Despertador Medico, con su Botica de pobres. Madrid: Domingo Fernandez de Arrojo (imp.); 1729. Disponible en: <http://bdh.bne.es/bne-search/detalle/bdh0000125830>
19. Oviedo L de. Método de la colección y reposición de las medicinas simples, de su corrección y preparación, y de la composición de los letuarios, jaraves, pildoras, trociscos, y azequies que están en uso: va añadido en algunos lugares el tercer libro, y todo el quarto libro, en que se trata de la composición de los ungüentos, cerotos, y emplastos, que están en uso y las recetas. Madrid: Melchor Alvarez (imp.); 1692. Disponible en: <https://www.cervantesvirtual.com/obra/metodo-de-la-coleccion-y-reposicion-de-las-medicinas-simples-de-su-correccion-y-preparacion-y-de-la-composicion-de-los-letuarios-jaraves-pildoras-trociscos-y-azequies-que-estan-en-uso-va-anadido-en-algunos-lugares-el-tercer-libro-y-todo-el-quarto-libro-en-q/>
20. Porres M de. Medula de Cirugía y Examen de Cirujanos. Madrid: Pedro Joseph Alonso y Padilla (imp.); 1749. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=u0Z3mMAUHyOC&printsec=frontcover&hl=es&source=gb_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
21. Perez de Escobar A. Medicina Pátria ó Elementos de la Medicina práctica. Madrid: Antonio Muñoz (imp.); 1788. Disponible en: <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000081982&page=1>
22. Suarez de Ribera F. Reflexiones anticolicas, experimentos médico-prácticos chymico-galenicos, quinta essencia de los remedios contra la colica epidémica endémica. Madrid: Francisco del Hierro (imp.); 1723. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/38691>
23. Por los médicos de número de dichos establecimientos. Catálogo de los Medicamentos simples y compuestos y Formulario Medico para el uso de los Reales Hospitales General y Pasión de esta Corte. Madrid: Viuda de Aznar (imp.); 1827. Disponible en: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=ucm.m.5315027448&view=1up&seq=3&skin=2021>
24. Gerber de Robles J. Nuevo formulario general completo, ó Colección de las recetas mas usadas en la práctica médica. Valencia: Mallen y sobrinos (imp.); 1839. Disponible en: https://books.google.es/books?id=h6M0-m3oGLMC&printsec=frontcover&hl=es&source=gb_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
25. Trousseau A, Reveil PO, Sanchez de Bustamante A (trad.). Tratado completo del arte de recetar. Madrid: Monier (imp.); 1852. Disponible en: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=ucm.5323268755&view=1up&seq=3>
26. Baldiviélo M. Manual del Estudiante de Medicina. Madrid: Moya y Plaza; 1868. Disponible en: <https://play.google.com/books/reader?id=pMxmcmVl9T-8C&pg=GBS.PA2&hl=es&printsec=frontcover>



Otros

Trabajo Original

Effects of acute beta-alanine supplementation on post-exertion rating of perceived exertion, heart rate, blood lactate, and physical performance on the 6-minute race test in middle-distance runners

Efectos de la suplementación aguda con beta-alanina sobre el índice de esfuerzo percibido, la frecuencia cardíaca y el lactato sanguíneo posesfuerzo, y el rendimiento físico en la prueba de carrera de 6 minutos en corredores de media distancia

Guillermo Barahona-Fuentes¹, Álvaro Huerta Ojeda¹, Sergio Galdames Maliqueo¹, María-Mercedes Yeomans-Cabrera², Carlos Jorquera-Aguilera³

¹Núcleo de Investigación en Salud, Actividad Física y Deporte, ISAFYD. Universidad de Las Américas. Viña del Mar, Chile. ²Facultad de Educación. Universidad de Las Américas. Viña del Mar, Chile. ³Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias. Universidad Mayor. Santiago, Chile

Abstract

Background: the use of beta-alanine (BA) to increase physical performance in the heavy-intensity domain zone (HIDZ) is widely documented. However, the effect of this amino acid on the post-exertion rating of perceived exertion (RPE), heart rate (HR), and blood lactate (BL) is still uncertain.

Objectives: a) to determine the effect of acute BA supplementation on post-exertion RPE, HR, and BL in middle-distance athletes; and b) to determine the effect of acute BA supplementation on physical performance on the 6-minute race test (6-MRT).

Material and methods: the study included 12 male middle-distance athletes. The design was quasi-experimental, intrasubject, double-blind & crossover. It had two treatments (low-dose BA [30 mg·kg⁻¹] and high-dose BA [45 mg·kg⁻¹]) and a placebo, 72 hours apart. The effect of BA was evaluated at the end of the 6-MRT and post-exertion. The variables were RPE, HR and BL, and 6-MRT (m) distance. The statistical analysis included a repeated-measures ANOVA ($p < 0.05$).

Results: the analysis evidenced no significant differences at the end of 6-MRT for all variables ($p < 0.05$). However, both doses of BA generated a lower post-exertion RPE. The high dose of BA caused significant increases in post-exertion BL ($p < 0.05$).

Conclusion: acute supplementation with BA generated a lower post-exertion RPE. This decrease in RPE and the post-exertion BL increase could be related to an increase in physical performance in HIDZ.

Keywords:

Sports nutrition. Amino acid. Athletes.

Received: 07/09/2022 • Accepted: 21/01/2023

Funding: Universidad de Las Américas, under the competitive research funds N° PI-2020-27.

Acknowledgments: to Víctor Cepeda Salas for his disinterested contribution to the analysis of this study.

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

Barahona-Fuentes G, Huerta Ojeda A, Galdames Maliqueo S, Yeomans-Cabrera MM, Jorquera-Aguilera C. Effects of acute beta-alanine supplementation on post-exertion rating of perceived exertion, heart rate, blood lactate, and physical performance on the 6-minute race test in middle-distance runners. Nutr Hosp 2023;40(5):1047-1055

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04432>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Álvaro Huerta Ojeda. Núcleo de Investigación en Salud, Actividad Física y Deporte (ISAFYD). Universidad de Las Américas. Av. 7 Norte 1348. Viña del Mar, Chile
e-mail: achuertao@yahoo.es

Resumen

Introducción: el uso de beta-alanina (BA) para aumentar el rendimiento físico en zonas con dominio de alta intensidad (HIDZ) está ampliamente documentado. Sin embargo, el efecto de este aminoácido sobre el índice de esfuerzo percibido (RPE), la frecuencia cardíaca (HR) y el lactato sanguíneo (BL) aún es incierto.

Objetivos: a) determinar el efecto de la suplementación aguda de BA sobre el RPE, la HR y el BL posesfuerzo; y b) además del rendimiento en la prueba de carrera de 6 minutos (6-MRT), en atletas de media distancia.

Material y métodos: el estudio incluyó a 12 atletas masculinos de media distancia. El diseño fue cuasiexperimental, intrasujeto, doble ciego y cruzado. Incluyó dos tratamientos (BA en dosis baja [30 mg·kg⁻¹] y BA en dosis alta [45 mg·kg⁻¹] y placebo, con 72 horas de diferencia. El efecto de BA se evaluó al final de los 6-MRT y posesfuerzo. Las variables fueron RPE, HR y BL, y distancia en 6-MRT (m). El análisis estadístico incluyó un ANOVA de medidas repetidas ($p < 0,05$).

Resultados: el análisis no evidenció diferencias significativas al final de los 6-MRT para todas las variables ($p > 0,05$). Sin embargo, ambas dosis de BA generaron un menor RPE posesfuerzo. La dosis alta de BA generó incrementos significativos en el BL posesfuerzo ($p < 0,05$).

Conclusión: la suplementación aguda con BA generó un menor RPE posesfuerzo. Esta disminución del RPE y el aumento en el BL posesfuerzo podrían estar relacionados con un aumento del rendimiento físico en HIDZ.

Palabras clave:

Nutrición deportiva.
Aminoácidos. Atletas.

INTRODUCTION

There is evidence that ergogenic aids and the correct application of training loads induce better physiological responses and adaptations in athletes (1). Specifically, these ergogenic aids are a relevant factor in increasing the physical performance of athletes (2). Beta-alanine (BA) is among the most widely used ergogenic aids in sports (3,4). History shows that athletes have been ingesting BA to increase physical performance for several years (5,6). This ergogenic aid is based on extensive scientific support (5,7). Specifically, BA is a non-proteogenic amino acid (aa) produced endogenously in the liver. In addition, humans acquire BA by consuming poultry and meat. One of the effects of BA intake is increased intramyocellular carnosine (CA) levels (8). It increases the capacity to buffer the muscle's hydrogen ions (H⁺) (buffer effect). In this context, the buffering capacity of CA allows the stabilization of intramyocellular pH during high-intensity exercise, delaying the onset of fatigue (9).

Concerning the methods of BA intake in athletes, there are two forms of supplementation: one of extended duration (chronic) (10) and one of short duration (acute) (2). In this regard, it has been shown that most research has evaluated only the chronic effect of supplementation with BA on physical performance (8,11). Most of the studies that have reported an increase in physical performance have supplemented under the doses established in the position stand for tests—between 1-4 minutes (min) in duration, with a dose between 4-6 g·day⁻¹ of BA for 2-4 weeks (3). However, despite the existing evidence linking the use of BA to physical performance, information on the acute effect of BA supplementation on the heavy-intensity domain zone (HIDZ) is scarce (2,4,12).

At the same time, the perceived exertion (RPE) rating is one of the most widely used tools for intensity control in exercise and sports sciences (13). It is a fact that through RPE, athletes can manifest fatigue perceived during exercise (14). However, for this scale to increase its reliability, it must be trained during all training sessions since the perceived effort is conditioned by multiple peripheral afferent signals that reach the brain. It is the latter organ that determines the sensation of fatigue (15).

Likewise, because it presents a high correspondence, RPE is used as a complementary or alternative measurement of physiological parameters (16), including maximum oxygen uptake (VO_{2max}) (17), blood lactate (BL) (18), ventilatory thresholds, and heart rate (HR) (19). In addition, RPE allows quantification of exercise load (20), becoming an alternative to measure fatigue levels (21) and the state of post-exertion recovery (22). For example, a lower RPE value during exercise and post-training is associated with a possible metabolic adaptation of athletes (23).

Besides, the buffering effect of CA resulting from the intake of BA could cause a lower RPE during exercise and post-exertion recovery in athletes (on a scale of 1-20, 1 RPE point is equivalent to approximately ten beats per minute) (4). In this regard, some research has related the use of BA to the RPE (24,25). However, there is no history of using BA for maximal post-exertion recovery RPE in HIDZ. The HIDZ includes maximal aerobic speed (MAS) and VO_{2max} (4) for this study. In this context and to the best of our knowledge, only the research presented by Huerta Ojeda et al. (2) has studied the acute effect of 30 mg BA·kg⁻¹ on MAS performance. Specifically, in that study the researchers reported non-significant differences in term RPE when comparing the experimental group (EG) with placebo (PL) ($p > 0,05$), with no evidence of the post-exertion recovery RPE (2).

As has become evident, there is a conclusive history of chronic supplementation with BA and increased physical performance (26). However, the effect of acute BA supplementation on HIDZ is scarce and controversial, even more so on RPE (2,4,12). Despite this low evidence, and as previously described, a lower RPE value after acute supplementation with BA could be associated with a lower level of fatigue (4). However, considering the scarce information on this subject, it would be risky to assert this relationship. Therefore, this study's purpose was to determine the effect of acute BA supplementation, with low dose (30 mg·kg⁻¹) and high dose (45 mg·kg⁻¹), on the post-exertion RPE, HR, and BL in middle-distance athletes and to determine the effect of acute BA supplementation on physical performance on the 6-minute race test (6-MRT).

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

Twelve male middle-distance athletes volunteered to be part of this study (age: 21.8 ± 2.37 years, weight: 69.8 ± 4.36 kg, height: 174.8 ± 5.45 cm, body mass index [BMI]: 22.8 ± 1.63 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, body fat percentage: 9.3 ± 2.62 %). The inclusion criteria were: a minimum of two years of experience in middle-distance events, with knowledge of the RPE and familiarization trial with the 6-MRT. The exclusion criterion was the inability to perform the 6-MRT. Statistical software (G*Power, v3.1.9.7; Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany) was used to calculate the sample (27). The combination of tests used in the statistical software to calculate the sample size was as follows: a) F test, b) ANOVA: repeated measures, within factors, and c) a priori: compute required size – given α , power, and effect size. Tests considered effect size $f = 0.4$, α -error < 0.05, power ($1-\beta$ error) = 0.8, number of groups = 1, number of measurements = 3, correlation among repeated measures = 0.5 and non-sphericity correction = 1; the total sample size was 12 participants. All participants were informed of the aim of the study and the possible risks of the experiment. All subjects signed the informed consent before the application of the protocol. The study protocol and the informed consent were approved by the Ethical-Scientific Committee on Human Research of Universidad de Las Américas, Chile (registration number CEC_PI_2020005) following the ethical standards for exercise and sport sciences (28). This study was registered at ClinicalTrials.gov with identifier: NCT05096793.

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

Height (cm) was evaluated with a stadiometer from the feet to the vertex (Frankfort plane). Weight (kg) was assessed using a Tanita Inner Scan BC-554® digital scale. Weight and height were assessed with barefoot, shorts, and a light T-shirt. BMI was measured according to anthropometric standards to assess nutritional status (29).

RESEARCH DESIGN

The research had a quasi-experimental, intrasubject, double-blind, crossover study design. The study, including all assessments, was conducted within one week. All participants ($n = 12$) were asked to refrain from ingesting protein, caffeine, energy supplements, or any substance that would increase metabolism during the entire intervention week before the experiment. On day one of the intervention, anthropometric measurements were taken. Then, the 12 participants were divided into three subgroups of four participants each: group 1 (G1, $n = 4$), group 2 (G2, $n = 4$), and group 3 (G3, $n = 4$). On day two, all groups performed the first 6-minute race test (6-MRT): G1 with a low-dose BA ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), G2 with high-dose BA ($45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), and G3 with fast-absorbing carbohy-

drate PL ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). On day three, all groups performed the second 6-MRT: G1 with a high-dose BA ($45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), G2 with fast-absorbing carbohydrate PL ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), and G3 with low-dose BA ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). On the fourth and last day, all groups performed the third 6-MRT: G1 with fast-absorbing carbohydrate PL ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), G2 with low-dose BA ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), and G3 with high-dose BA ($45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Subgroups were evaluated at the same time during all interventions (G1: 09:00 a.m., G2: 09:30 a.m., and G3: 10:00 a.m.). The evaluations were separated by 72 hours. This time allowed a BA washout to be generated between evaluations (8,30). Also, participants did not exercise between assessment days (Fig. 1A).

LOW BETA-ALANINE DOSE

The high dose consisted of acute supplementation with $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of BA dissolved in 500 mL of distilled water. This supplementation was performed after 60 minutes of nutritional timing and 60 minutes before 6-MRT (Fig. 1A).

HIGH BETA-ALANINE DOSE

The low dose consisted of acute supplementation with $45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of BA dissolved in 500 mL of distilled water. This supplementation was performed after 60 minutes of nutritional timing and 60 minutes before 6-MRT (Fig. 1A).

PLACEBO

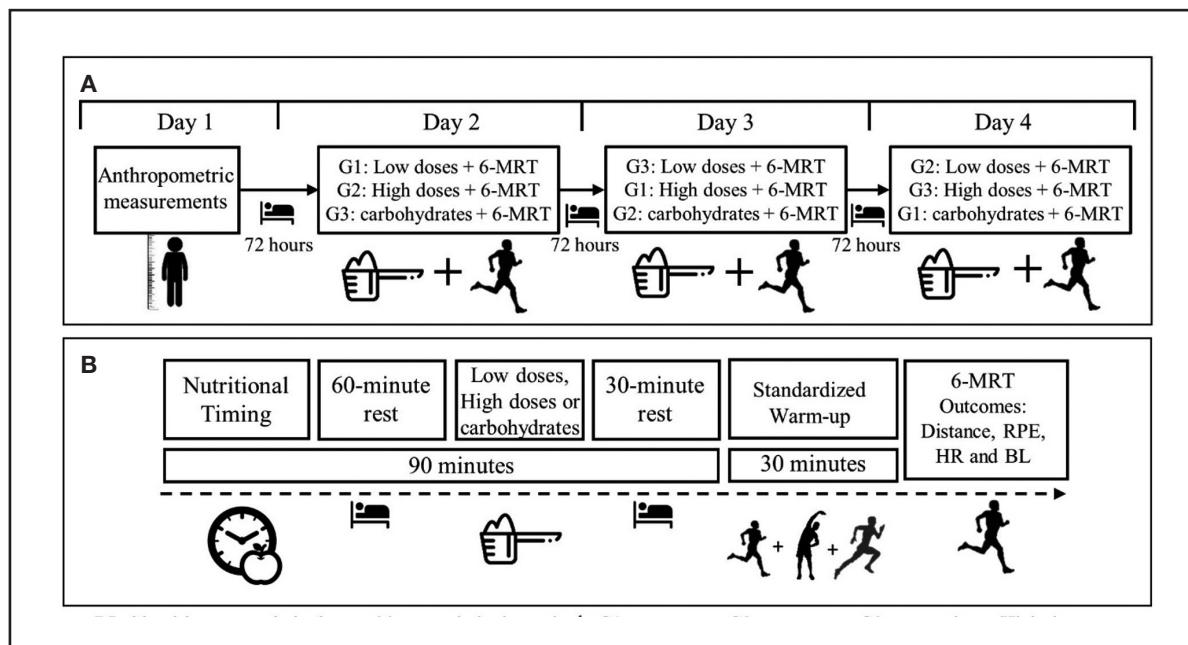
The PL consisted of ingesting $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of rapidly absorbed carbohydrates dissolved in 500 mL of distilled water. This intake was performed after 60 minutes of nutritional timing and 60 minutes before 6-MRT (Fig. 1A).

NUTRITIONAL TIMING

In order to avoid the presence of paresthesia, all participants were given a pre-exercise snack (2,4,12). The snack consisted of a carbohydrate load before the 6-MRT. For this purpose, all athletes were available to the researchers two hours before the tests under fasting conditions. The nutritional timing consisted of 2 g of rapidly absorbed carbohydrates per kg of body weight ($2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) (Fig. 1B).

STANDARDIZED WARM-UP

The standardized warm-up for all 6-MRT runs consisted of 10 minutes of jogging, five minutes of lower extremity ballistic movements (adduction, abduction, hip flexion and extension, and knee and ankle flexion and extension), and three 80-meter accelerations (Fig. 1B).

**Figure 1.**

Research design.

SIX-MINUTE RACE TEST

The 6-MRT is a maximal effort test aiming to estimate MAS in athletes. The test consists of covering the greatest possible distance in 6 minutes (31,32). The development of this test was performed on a 400-meter athletic track. Before the evaluation, the participants were instructed to cover the greatest possible distance in the 6 minutes the test lasted. During the test, participants received verbal incentives from the researchers. At the end of each 6-MRT, the distance covered in meters (m), RPE, HR, and BL were assessed.

RATING OF PERCEIVED EXERTION

The RPE was used to assess the intensity of the physical effort made by the subjects, which was evaluated through the modified Borg scale (1 to 10), where 1 was a very light effort, and 10 was a maximum effort (14). The RPE was evaluated immediately after 6-MRT and post-exertion (min 1, min 3, min 5, min 7, and min 9).

HEART RATE

A Polar Team® brand heart rate monitor was used to determine the HR per minute, while this data was stored through the Polar Beat® application. HR was assessed immediately after 6-MRT and post-exertion (min 1, min 3, min 5, min 7, and min 9).

BLOOD LACTATE

For the measurement of BL, capillary blood samples were collected from the fingertip. For this purpose, a lactometer (h/p/cosmos®) was used, which generates an enzymatic-amperometric lactate detection with an accuracy of $\pm 3\%$ (minimum standard deviation of 0.2 mmol/L^{-1}), a sample volume $0.2 \mu\text{L}$ and with a measuring range of $0.5\text{-}25.0 \text{ mmol/L}^{-1}$. BL was evaluated immediately after completing 6-MRT and post-exertion (min 1, min 3, min 5, min 7, and min 9).

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics were used to express the mean values, and standard deviations (SD) of the variables studied. The Shapiro-Wilk test was used for the normal distribution of the results. Comparison of RPE, HR, and BL at the end of 6-MTR, post-exertion min 1, min 3, min 5, min 7, and min 9, in addition to the 6-MRT performance (m) among the three conditions (low dose, high dose, and PL), was performed by repeated-measures ANOVA. This analysis was complemented with a *post hoc* through Tukey's multiple comparisons tests.

The analysis of RPE, HR and BL was performed for the three conditions independently (low dose, high dose, and PL) at the end of the 6-MRT, min 1, min 3, min 5, min 7, and min 9 post-exertion, was performed by one-way repeated-measures ANOVA. This analysis was complemented with a *post hoc* Tukey's multiple comparisons tests.

The association between the study variables for the two treatments and the PL, independently, was quantified through the Pearson's correlation coefficient (r) and according to the following scale: trivial (0.00-0.09), small (0.10-0.29), moderate (0.30-0.49), large (0.50-0.69), very large (0.70-0.89), almost perfect (0.90-0.99) and perfect (1.00) (33). All other statistical analyses were performed with the Prism version 7.00 for Windows® software. The significance level for all statistical analyses was $p < 0.05$.

RESULTS

The first analysis showed a normal distribution ($p > 0.05$). The second analysis showed that the RPE, HR, and BL on the completion of the 6-MTR (post-exertion min 1, min 3, min 5, min 7, and min 9), in addition to the 6-MRT performance (m) among the three conditions (low dose, high dose, and PL), did not evidence significant differences ($p > 0.05$). The distances achieved in 6-MRT and RPE, HR, and BL post-exertion kinetics are reported in figure 2.

When analyzing the RPE and HR of the two treatments and PL, significant decreases were observed from the end of 6-MRT to

min 9 post-exertion ($p < 0.001$). In parallel, only for the high dose there were significant increases in BL from the end of 6-MRT to min 9 post-exertion ($p = 0.027$). When analyzing the different post-exertion times (post hoc analysis), RPE and HR showed significant differences between the 6-MRT term and min 1, min 3, min 5, min 7, and min 9 ($p < 0.01$). The BL only presented significant differences between term and min 5 at high doses ($p < 0.05$). The kinetics of RPE, HR, and BL post-stress are reported in figure 3.

When analyzing the relationship between RPE and HR between the end of 6-MRT and min 9 post-exertion, a practically perfect correlation ($r > 0.9$, $p < 0.05$) was observed for the two treatments and PL. However, when correlating HR with BL from the end of 6-MRT to min 9 post-exertion, a trivial correlation ($r < 0.1$, $p > 0.05$) was evident for PL. At the same time, a very high correlation ($r 0.7-0.9$, $p > 0.05$) was observed for low and high-dose BA. On the other hand, when correlating RPE with BL from the end of 6-MRT to min 9 post-stress, PL obtained a moderate correlation ($r 0.3-0.5$), while low dose BA evidenced a high correlation ($r 0.5-0.7$), and high dose BA a very high correlation ($r 0.7-0.9$). The correlation data, lines, and linear regression equation for each treatment are reported in figure 4.

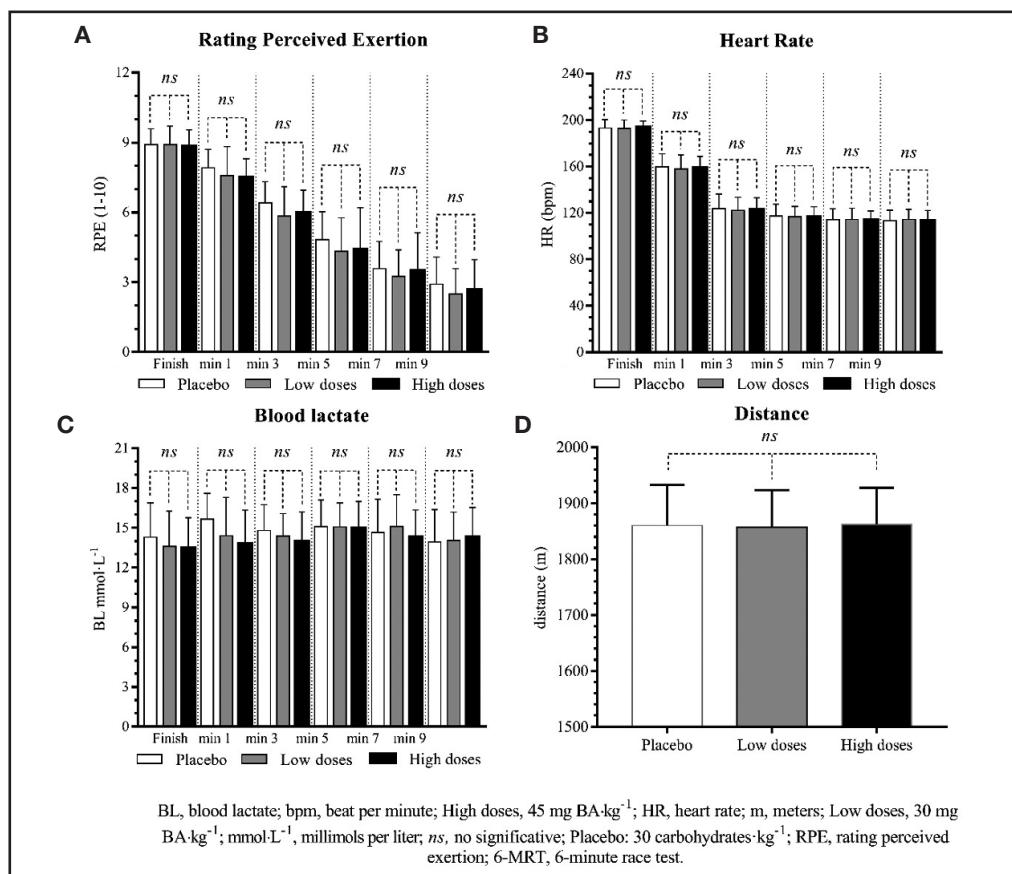
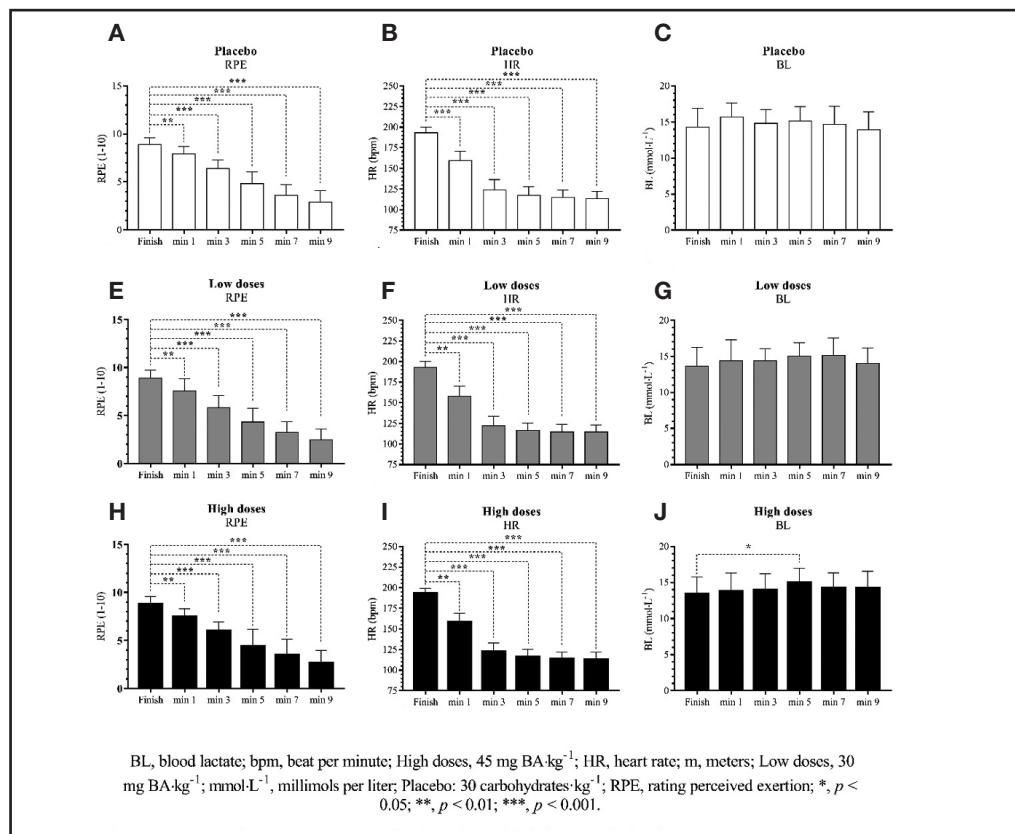
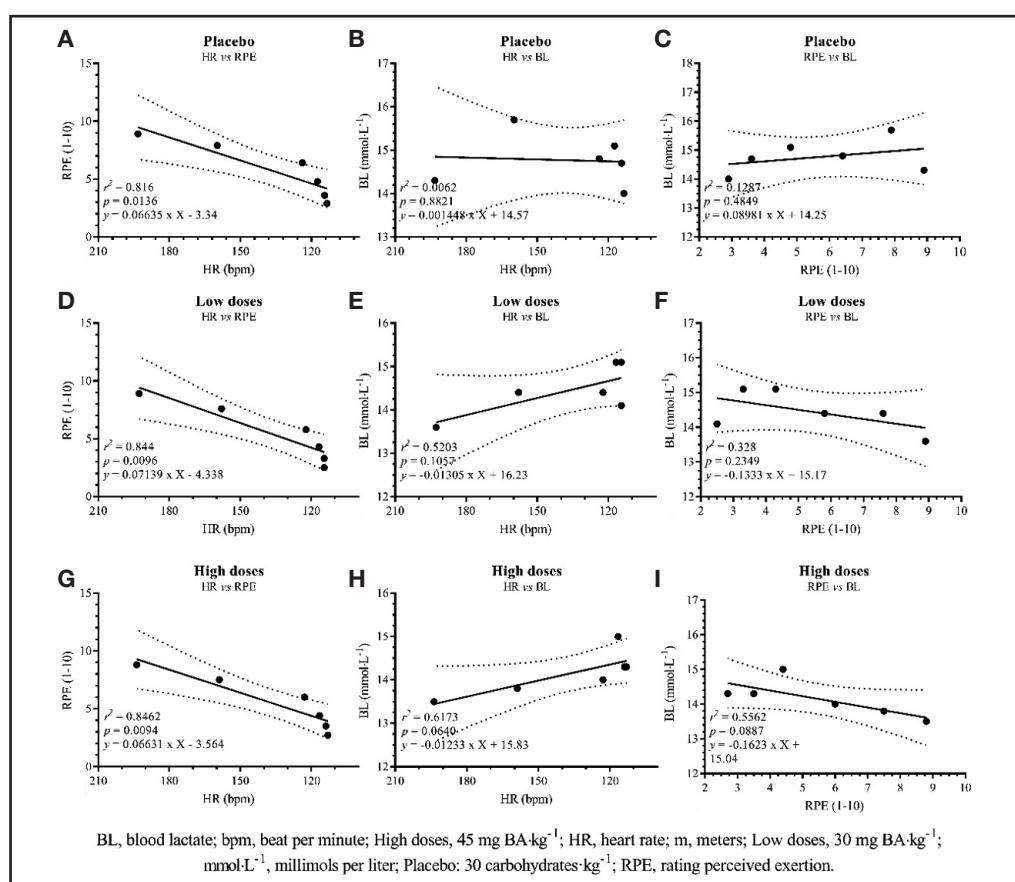


Figure 2.

Repeated-measures ANOVA for RPE, HR, BL, and distance in 6-MRT.

**Figure 3.**

Repeated-measures ANOVA for low doses, high doses and placebo.

**Figure 4.**

Linear regression for each variable in low doses, high doses and placebo.

DISCUSSION

RATING OF PERCEIVED EXERTION

Concerning the main objective of this study, the results indicate that the term RPE and post-exertion recovery RPE do not present significant differences between the two treatments and the PL ($p > 0.05$). As a first analysis, it can be mentioned that, after maximum efforts, such as 6-MRT, it is expected to observe maximum values in the RPE (15,19,34). These peak perceptions at maximum effort are independent of gender, age, exercise modality, or physical activity level (19). Likewise, maximum values have been observed in the RPE at maximum effort, including cognitive loads in addition to physical effort (15). Also, maximum values in RPE have been observed when comparing groups with and without the intake of ergogenic aids (34). Therefore, the RPE values observed in the present investigation show that the participants exerted their maximum effort in each of the 6-MRT runs, independent of the treatment used.

In a second analysis, it can be mentioned that both ingestion of 30 mg BA·kg⁻¹ and 45 mg BA·kg⁻¹ generate a decrease in RPE from min 1 to min 9 post-exertion when compared to PL after the 6-MRT. In this context, our results allow us to infer that a lower RPE post maximal effort, with both acute doses, could be associated with a positive metabolic response to exercise in HIDZ (35). In this sense, Conde (15) describes that the perception of effort comprises two-thirds of physiological responses and one-third of psychological factors. In turn, this same author explains that fatigue perceived during exercise, from a complex systems model, is a consequence of the complex interaction of multiple peripheral systems that act as afferent signals to the brain, with the higher centers of this organ processing the information and generating a sensation of fatigue (15). Likewise, evidence shows that the ingestion of BA stabilizes pH during exercise and exertion (36). This pH stabilization could generate less noxious afferents to the brain, with a consequent decrease in post-peak recovery RPE. However, the physiological pathway that explains this decrease in post-peak recovery RPE following acute BA intake needs further exploration.

HEART RATE

Our results showed non-significant differences between the two treatments and the PL ($p > 0.05$) concerning term HR and post-maximal effort recovery. In this sense, Huerta Ojeda et al. (2) found higher term HR in subjects supplemented with 30 mg BA·kg⁻¹ compared to the PL group ($p < 0.05$). This increase in term HR observed by Huerta Ojeda et al. (2) may be conditioned to an increase in intramyocardial CA after BA intake. Indeed, the cardiac influx during the action potential after increased CA levels has been demonstrated, thus facilitating cardiac contraction and HR (37). However, the term HR depends on the intensity of the exercise (38). Therefore, in this study, it was expected that the term HR for both treatments and PL would

not present significant differences. Despite this, at the end of 6-MRT, high-dose BA generated a slightly higher HR than low-dose and PL ($p > 0.05$).

BLOOD LACTATE

On the other hand, our results show no significant differences between the BL of term and post-exertion recovery between the two treatments and the PL ($p > 0.05$). However, when analyzing the BL of each treatment separately, it is observed that the group supplemented with 45 mg BA·kg⁻¹ shows significant increases between the 6-MRT term and post-exertion recovery ($p = 0.027$). This increase in post-exertion BL may be related to the increase in intramyocellular CA (due to BA supplementation) (39). In this sense, it has been observed that a high concentration of intramyocellular CA could buffer H⁺, increasing the possibility of a more prolonged and intense physical effort (36). Consequently, it is a physical effort at a higher intensity, associated with pH stabilization, responsible for increased BL at the end of 6-MRT and post-exertion recovery. Therefore, in light of the results, it is possible to infer that supplementation with 45 mg BA·kg⁻¹ increases physical performance in middle-distance athletes, allowing better performance in HIDZ.

BA USAGE AND PERFORMANCE IN HIDZ

Concerning the distance obtained in the 6-MRT by the three intervention groups, "excellent" performance was observed in physically active males between 18-25 years of age (32). From these results, the high dose of BA (45 mg BA·kg⁻¹) stands out, evidencing the highest performance in the 6-MRT (1,861.8 ± 65.9 m), with no significant differences between treatments ($p > 0.05$). Despite the slight differences found between treatments, we suggest the dose of 45 mg BA·kg⁻¹ since a coefficient of variation of 0.1 % can generate a significant difference in sports performance in middle-distance athletes (e.g., a performance of 2 min 10 s in 800 m flat, could improve 0.13 s with the intake of 45 mg BA·kg⁻¹ 60 min before the race). However, individual analysis is needed to determine whether BA supplementation can improve training and competition performance in HIDZ (40).

RELATION BETWEEN RPE AND HR

When analyzing the relationship between RPE and HR from the end of the 6-MRT until min 9 post-exertion, our results show an almost perfect correlation for all treatments ($r > 0.9$, $p < 0.05$). Several studies report a strong relationship between RPE and HR during exercise (19) and post-exertion (2). Consequently, these antecedents show that RPE is a reliable and low-cost method for establishing physiological stress (41) and workload during and after exercise (42).

RELATION BETWEEN RPE AND BL

In parallel, when analyzing the relationship between RPE and BL from the end of 6-MRT to min 9 post-exercise, our results indicate that low dose and high dose BA present a high and very high correlation between RPE and BL, respectively. In this context, in an investigation by Scherr et al. (19), a very high correlation between RPE and BL during exercise is observed ($r = 0.83$, $p < 0.001$). Unfortunately, the researchers do not report the relationship between both variables during post-exertional recovery. This scarce information makes this analysis and discussion difficult. However, thanks to the data collected in our study, it can be inferred that the group supplemented with $45 \text{ mg BA} \cdot \text{kg}^{-1}$ presents kinetics in the BL of post-exertion recovery inverse to the RPE ($r = -0.745$, $p > 0.05$). Likewise, with this treatment ($45 \text{ mg BA} \cdot \text{kg}^{-1}$), a peak in BL was observed at min 5 post-exertion, differing significantly from term BL (13.47 ± 2.31 vs. $14.99 \pm 2.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $p < 0.05$). In this sense, in an investigation developed by Huerta Ojeda et al. (2), which aimed to determine the acute effect of supplementation with $30 \text{ mg BA} \cdot \text{kg}^{-1}$, a significant increase in the BL at min 3 post-exertion was observed, differing significantly from the BL of the PL group (13.60 ± 3.67 vs. $16.80 \pm 3.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $p < 0.05$). The increase in post-exertion BL observed in the present study (min 5), as in other investigations (min 3) (2), may be associated with increased bioavailability of intramyocellular CA (product of BA supplementation) (43). Likewise, in several studies that included maximum-intensity exercise, it is evident that BL increases progressively after the end of exercise (44). Indeed, lactate values close to $15\text{--}25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ at 3–8 minutes post-exertion have been observed (45). Based on these results, both the use of a low dose of BA ($30 \text{ mg BA} \cdot \text{kg}^{-1}$) and a high dose of BA ($45 \text{ mg BA} \cdot \text{kg}^{-1}$) may generate a peak in BL between 3–5 min post-exertion; this post-exertion BL kinetics could be evidence of a greater H^+ buffering capacity within skeletal muscle (buffer effect) (8), delaying the onset of fatigue during high-intensity exercise (9) and allowing better performance in HIDZ.

In summary, a lower post-maximal effort RPE generated by the acute intake of BA or another ergogenic aid would allow better manipulation of training loads and, eventually, enable better results in HIDZ (4). For example, a faster post-exertion recovery could reduce the rest time between repetitions, optimizing training sessions. Consequently, it has been shown that RPE can be a helpful tool to prescribe and control training intensity practically and economically since it reliably represents physiological parameters involved in exercise (16,46). Furthermore, RPE allows the quantification of exercise load (19,20), becoming an alternative to measure fatigue levels (21) and the state of post-exertion recovery (22).

CONCLUSIONS

Our findings show that acute supplementation with BA, with low and high doses, generates a lower post-maximal effort RPE in middle-distance athletes. This decrease in post-peak RPE and

the increase in post-exertion BL, mainly with the high dose of BA, could be related to an increase in physical performance in HIDZ.

PRACTICAL APPLICATIONS

Coaches and middle-distance athletes seeking an ergogenic aid to enhance physical performance in HIDZ should consider BA supplementation. Based on our findings, we suggest a $30\text{--}45 \text{ mg BA} \cdot \text{kg}^{-1}$ 60 min before training or competition. However, the first step is to consult qualified professionals about each reality's most appropriate dosing formats. Also, athletes should be educated about RPE. Finally, it is advisable to observe the individual responses of each athlete to determine the actual effect of BA supplementation (40).

REFERENCES

- Forbes SC, Candow DG, Smith-Ryan AE, Hirsch KR, Roberts MD, Vandusseldorp TA, et al. Supplements and nutritional interventions to augment high-intensity interval training physiological and performance adaptations — A narrative review. *Nutrients* 2020;12(2). DOI: 10.3390/nu12020390
- Huerta Ojeda Á, Contreras-Montilla O, Galdames Maliqueo S, Jorquera-Aguilera C, Fuentes-Kloss R, Guisado-Barrilao R. Efectos de la suplementación aguda con beta-alanina sobre una prueba de tiempo límite a velocidad aeróbica máxima en atletas de resistencia [Effects of acute supplementation with beta-alanine on a limited time test at maximum aerobic speed on endurance]. *Nutr Hosp* 2019;36(3):698–705. DOI: 10.20960/nh.02310
- Trexler ET, Smith-Ryan AE, Stout JR, Hoffman JR, Wilborn CD, Sale C, et al. International society of sports nutrition position stand: beta-alanine. *J Int Soc Sports Nutr* 2015;12(20):1–14. DOI: 10.1186/s12970-015-0090-y
- Huerta Ojeda Á, Tapia Cerdá C, Salvatierra Poblete MF, Barahona-Fuentes G, Aguilera Jorquera C. Effects of beta-alanine supplementation on physical performance in aerobic–anaerobic transition zones: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12(9):1–20. DOI: 10.3390/nu12092490
- Hill C, Harris R, Kim H, Harris B, Sale C, Boobis L, et al. Influence of β-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids* 2007;32:225–33. DOI: 10.1007/s00726-006-0364-4
- Cardoso H, Condeixa J, de Sousa M. A suplementação de beta-alanina na performance esportiva: Uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva* 2022;16(98):169–79
- Spelnikov D, Harris RC. A kinetic model of carnosine synthesis in human skeletal muscle. *Amino Acids* 2019;51(1):115–21. DOI: 10.1007/s00726-018-2646-z
- Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M, Boobis L, Coakley J, Kim HJ, et al. The absorption of orally supplied b-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino Acids* 2006;30:279–89. DOI: 10.1007/s00726-006-0299-9
- Hobson RM, Saunders B, Ball G, Harris RC, Sale C. Effects of β-alanine supplementation on exercise performance: A meta-analysis. *Amino Acids* 2012;43(1):25–37. DOI: 10.1007/s00726-011-1200-z
- Hoffman JR, Stout JR, Harris RC, Moran DS. β-Alanine supplementation and military performance. *Amino Acids* 2015;47(12):2463–74. DOI: 10.1007/s00726-015-2051-9
- Hoffman JR, Stout JR, Harris RC, Moran DS. β-Alanine supplementation and military performance. *Amino Acids* 2015;47(12):2463–74. DOI: 10.1007/s00726-015-2051-9
- Huerta Ojeda Á, Barahona-Fuentes G, Galdames Maliqueo S, Guzmán Solis M, Yeomans Cabrera MM, Jorquera-Aguilera C. Acute supplementation with Beta-Alanine improves performance in aerobic-anaerobic transition zones in endurance athletes. *J Am Coll Nutr* 2022;1–8. DOI: 10.1080/07315724.2021.2020183.
- Halperin I, Emanuel A. Rating of Perceived Effort: Methodological concerns and future directions. *Sports Medicine* 2020;50(4):679–87. DOI: 10.1007/s40279-019-01229-z

14. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health* 1990;16(SUPPL. 1):55-8. DOI: 10.5271/sjweh.1815
15. Conde J. La interacción de la carga de trabajo física y mental en la percepción de la fatiga física durante y después de un ejercicio físico hasta el agotamiento. Universidad de Granada, 2011.
16. Alsamir Tibana R, de Sousa N, Prestes J, da Cunha Nascimento D, Ernesto C, Falk Neto JH, et al. Is perceived exertion a useful indicator of the metabolic and cardiovascular responses to a metabolic conditioning session of functional fitness? *Sports* 2019;7(7):161. DOI: 10.3390/sports7070161
17. Coquart JB, Garcin M, Parfitt G, Tourny-Chollet C, Eston RG. Prediction of maximal or peak oxygen uptake from ratings of perceived exertion. *Sports Medicine* 2014;44(5):563-78. DOI: 10.1007/s40279-013-0139-5
18. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2013;113(1):147-55. DOI: 10.1007/s00421-012-2421-x
19. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2013;113(1):147-55. DOI: 10.1007/s00421-012-2421-x
20. Foster C, Boullosa D, McGuigan M, Fusco A, Cortis C, Arney BE, et al. 25 years of session rating of perceived exertion: Historical perspective and development. *Int J Sports Physiol Perform* 2021;16(5):612-21. DOI: 10.1123/ijspp.2020-0599
21. Barahona-Fuentes G, Ojeda ÁH, Jerez-Mayorga D. Effects of different methods of strength training on indicators of muscle fatigue during and after strength training: a systematic review. *Motriz The Journal of Physical Education* 2020;26(3):e10200063. DOI: 10.1590/S1980-6574202000030063
22. Utter AC, Kang J, Nieman DC, Dumke CL, McAnulty SR, McAnulty LS. Carbohydrate attenuates perceived exertion during intermittent exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(5):880-5. DOI: 10.1249/mss.0b013e31803174a8
23. Ekblom B, Goloborg AN. The influence of physical training and other factors on the subjective rating of perceived exertion. *Acta Physiol Scand* 1971;83(3):399-406. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1971.tb05093.x
24. Ducker KJ, Dawson B, Wallman KE. Effect of beta-alanine supplementation on 800-m running performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2013;23(6):554-61. DOI: 10.1123/ijsnem.23.6.554
25. Roveratti MC, Jacinto JL, Oliveira DB, da Silva RA, Andraus RAC, de Oliveira EP, et al. Effects of beta-alanine supplementation on muscle function during recovery from resistance exercise in young adults. *Amino Acids* 2019;51(4):589-97. DOI: 10.1007/s00726-018-02686-y
26. Domínguez R, Lougedo JH, Maté-Muñoz JL, Garnacho-Castaño MV. Efectos de la suplementación con β-alanina sobre el rendimiento deportivo. *Nutr Hosp* 2015;31(1):155-69. DOI: 10.3305/nh.2015.31.1.7517
27. Faul F. G*Power 2020. Available from: <https://www.psychologie.huu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>
28. Harris DJ, MacSween A, Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research: 2020 update. *Int J Sports Med* 2019;40(13):813-7. DOI: 10.1055/a-1015-3123
29. Barrera A, Gladys M. Estandáres antropométricos para evaluación del estado nutritivo. INTA. Santiago, Chile: 2004.
30. Salatto RW, McGinnis GR, Davis DW, Carrier B, Manning JW, DeBeliso M, et al. Effects of acute Beta-Alanine ingestion and immersion-plus-exercise on connectedness to nature and perceived pain. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(15):8134. DOI: 10.3390/ijerph18158134
31. Ojeda ÁH, Maliqueo SG, Pizarro JP, Kloss RF. Validation of the 6-minute race test as a predictor of maximal aerobic speed in university endurance athletes. *Isokinetics Exerc Sci* 2020;28(4):383-90. DOI: 10.3233/IES-192229
32. Ojeda ÁH, Barahona-Fuentes G, Maliqueo SG. A qualitative scale of the 6-minute race test to evaluate maximum aerobic speed in physically active people from 18 to 25 years. *J Phys Ther Sci* 2021;33(4):316-21. DOI: 10.1589/jpts.33.316
33. Hopkins W, Marshall S, Batterham A, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(1):3-12. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31818cb278
34. Demura S, Nagasawa Y, Kitabayashi T, Matsuzawa J. Effect of amino acid mixture intake on physiological responses and rating of perceived exertion during cycling exercise. *Percept Mot Skills* 2003;96:883-95. DOI: 10.2466/pms.2003.96.3.883
35. Ekblom B, Goloborg AN. The influence of physical training and other factors on the subjective rating of perceived exertion. *Acta Physiol Scand* 1971;83(3):399-406. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1971.tb05093.x
36. Santesteban Moriones V, Ibáñez Santos J. Ayudas ergogénicas en el deporte [Ergogenic aids in sport]. *Nutr Hosp* 2017;34(1):204-15. DOI: 10.20960/nh.997
37. Bountra C, Vaughan-Jones RD. Effect of intracellular and extracellular pH on contraction in isolated, mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 1989;418(1):163-87. DOI: 10.1113/jphysiol.1989.sp017833
38. Zakynthinaki MS. Modelling heart rate kinetics. *PLoS One* 2015;10(4):e0118263. DOI: 10.1371/journal.pone.0118263
39. Artioli GG, Gualano B, Smith A, Stout J, Lancha Jr AH. Role of beta-alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(6):1162-73. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181c74e38
40. Bellinger PM. β-alanine supplementation for athletic performance: an update. *J Strength Cond Res* 2014;28(6):1751-0. DOI: 10.1519/JSC.0000000000000327
41. Crawford DA, Drake NB, Carper MJ, DeBlauw J, Heinrich KM. Validity, reliability, and application of the session-RPE method for quantifying training loads during high intensity functional training. *Sports* 2018;6(3):84. DOI: 10.3390/sports6030084
42. Falk Neto JH, Tibana RA, de Sousa NMF, Prestes J, Voltarelli FA, Kennedy MD. Session rating of perceived exertion is a superior method to monitor internal training loads of functional fitness training sessions performed at different intensities when compared to training impulse. *Front Physiol* 2020;11:919. DOI: 10.3389/fphys.2020.00919
43. Hill CA, Harris RC, Kim HJ, Harris BD, Sale C, Boobis LH, et al. Influence of β-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids* 2007;32:225-33. DOI: 10.1007/s00726-006-0364-4
44. Zignoli A, Fornasiero A, Bertolazzi E, Pellegrini B, Schena F, Biral F, et al. State-of-the art concepts and future directions in modelling oxygen consumption and lactate concentration in cycling exercise. *Sport Sci Health* 2019;15(2):295-310. DOI: 10.1007/s11332-019-00557-x
45. Goodwin ML, Harris JE, Hernández A, Gladden LB. Blood lactate measurements and analysis during exercise: a guide for clinicians. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1(4):558-69. DOI: 10.1177/193229680700100414
46. Coquart JB, Garcin M, Parfitt G, Tourny-Chollet C, Eston RG. Prediction of maximal or peak oxygen uptake from ratings of perceived exertion. *Sports Medicine* 2014;44(5):563-78. DOI: 10.1007/s40279-013-0139-5



Nutrición Hospitalaria



Revisión

Bebidas de soja y salud femenina. Revisión de la evidencia y opinión de expertos *Soy beverages and women's health: evidence review and experts opinion*

René Bailón-Uriza¹, José Antonio Ayala-Méndez², Cuauhtémoc Celis-González³, Jesús Chávez-Brambila⁴, Imelda Hernández-Marín⁵, Juan de Dios Maldonado-Alvarado⁶, Javier Montoya-Cossío⁷, Fernanda Molina-Segui⁸, Abraham May-Hau⁸, Pilar Riobó-Serván⁹, Eduardo Neri-Ruz¹⁰, Antonio Peralta-Sánchez¹¹, Eduardo Reyes¹², Roger Rosado-López¹³, Martín Tulio Santa Rita-Escamilla¹⁴, Gilberto Tena-Alavez¹⁵, Hugo Laviada-Molina⁸

¹Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México. ²Servicio de Ginecología y Obstetricia. Medicina Materno-Fetal. Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México. ³Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE). Hospital de Ginecología y Obstetricia. Ciudad de México, México. ⁴Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ⁵Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México. ⁶Ejercicio profesional privado. ⁷Hospital Henri Dunant. Cuernavaca, México. ⁸Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Mérida, Yucatán. México. ⁹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ¹⁰Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Ciudad de México, México. ¹¹Ejercicio profesional privado. Puebla, México. ¹²Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México. ¹³Centro Médico de las Américas. Mérida, México. ¹⁴Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México. ¹⁵Hospital Ángeles del Pedregal. Ciudad de México, México

Resumen

Las bebidas vegetales de soja constituyen una alternativa dentro de la dieta habitual. Sin embargo, existe la preocupación de potenciales efectos en la salud reproductiva de la mujer por mecanismos de disrupción endocrína.

En esta revisión se evalúan documentos científicos en el área de la Ginecología y la Obstetricia bajo el tamiz de la medicina basada en la evidencia, respondiendo preguntas estructuradas. La metodología se apegó a las guías establecidas por la declaración PRISMA 2020.

Los estudios evaluados descartan un riesgo incrementado de pubertad precoz o cáncer de mama; incluso se aprecia un efecto protector frente a dicha neoplasia. Se ha reportado el paso transplacentario de isoflavonas de soja y su presencia en la leche materna, sin que ello implique una relación con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas. La exposición a productos de soja no parece influir sobre el peso corporal y la salud ósea de la mujer.

Los estudios en adultos indican que la soja favorece un mínimo incremento de tirotropina (TSH) en personas con antecedente de hipotiroidismo subclínico.

El impacto de los alimentos basados en soja sobre la microbiota intestinal parece ser favorable para su diversidad, particularmente al consumir productos fermentados.

Muchos de los estudios en humanos han sido realizados con suplementos de isoflavonas o con productos que contienen proteínas aisladas o texturizadas de soja. Por tanto, los resultados y las conclusiones deben interpretarse con cautela ya que no son totalmente extrapolables a las bebidas comerciales de soja.

Palabras clave:

Bebidas vegetales de soja. Isoflavonas. Salud reproductiva. Función estrogénica. Riesgo obstétrico. Salud de la mujer.

Recibido: 26/07/2022 • Aceptado: 05/02/2023

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

Bailón-Uriza R, Ayala-Méndez JA, Celis-González C, Chávez-Brambila J, Hernández-Marín I, Maldonado-Alvarado JD, Montoya-Cossío J, Molina-Segui F, May-Hau A, Riobó-Serván P, Neri-Ruz E, Peralta-Sánchez A, Reyes E, Rosado-López R, Santa Rita-Escamilla TT, Tena-Alavez G, Laviada-Molina H. Bebidas de soja y salud femenina. Revisión de la evidencia y opinión de expertos. Nutr Hosp 2023;40(5):1056-1067

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04372>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Hugo Laviada Molina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Periférico Norte. Tablaje catastral 13941, ctra. Mérida-Progreso. 97300 Mérida, Yucatán. México
e-mail: hlaviada@marista.edu.mx

Abstract

Soy drinks are an increasingly consumed option within the Western diet. However, there are concerns about potential endocrine disruptor effects and possible impact on women's reproductive health.

This review evaluates scientific documents in gynecology and obstetrics under an evidence-based medicine approach. All methods adhered to PRISMA 2020 declaration guidelines.

The evaluated studies do not support a positive association between soy intake and early puberty or breast cancer; instead, a protective effect against such neoplasm was observed. Transplacental passage of soy isoflavones and their presence in breast milk has been reported without any maternal-fetal complications nor congenital malformations.

Exposure to soy-derived products appears to have a neutral effect on body weight and bone health. Studies performed in adults indicate that soy may promote a minimal increase in thyrotropin (TSH) in subjects with subclinical hypothyroidism. The impact of soy-based foods on gut microbiota appears favorable, especially when consuming fermented products.

Many of the human studies have been conducted with isoflavones supplements, isolated or textured soy proteins. Therefore, the results and conclusions should be interpreted cautiously, as these are not entirely applicable to commercial soy beverages.

Keywords:

Soy vegetable drinks.
Isoflavones. Reproductive health. Estrogenic function. Obstetric risk. Women's health.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se han introducido en el mercado bebidas vegetales que frecuentemente son asumidas por el consumidor como sustituto de la leche de vaca o como una alternativa saludable dentro de la dieta habitual. Estos productos se utilizan eventualmente por personas intolerantes a la lactosa o alérgicas a la proteína de la leche de vaca.

La denominación *leche* es exclusiva para la sustancia secretada por glándulas mamarias de los mamíferos (1). Sin embargo, a estas presentaciones líquidas incorrectamente se les conoce como "leches" (*v. g.* de soja, de almendra, de coco) (2), aunque en realidad deben denominarse bebidas vegetales, ya que estas presentan una composición muy diferente a la de la leche (3).

Dentro del espectro de las bebidas vegetales, destaca la de soja por su calidad nutricional. Aunque su introducción al mundo occidental es más reciente, ha sido un alimento básico en poblaciones asiáticas durante milenios (4).

JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN EN EL CONTEXTO DEL CONOCIMIENTO EXISTENTE

Dado el creciente consumo de bebidas de soja, es de interés evaluar sus efectos en la salud de la mujer.

La soja es una fuente de proteína que posee la mayoría de los aminoácidos esenciales de origen vegetal. Es rica en lípidos e hidratos de carbono, aportando ácidos grasos poliinsaturados y fibra, respectivamente. Adicionalmente, contiene ácido fólico y otras vitaminas del complejo B, así como minerales, entre los

que destacan calcio, hierro, zinc, fósforo y magnesio (5). La tabla I presenta un comparativo de la composición de las bebidas vegetales de soja con respecto a la leche entera de vaca.

Las isoflavonas son los flavonoides más abundantes y pertenecen al grupo de los fitoestrógenos. Estas moléculas tienen una estructura similar al estrógeno. La mayoría se encuentra en leguminosas, particularmente en la soja, y pertenecen a la familia de los polifenoles. La mayor parte de ellos son precursores inactivos, por lo que es necesaria su biotransformación en el intestino a su forma activa.

Las bebidas de soja no fermentadas, como la mayoría en uso comercial, contienen isoflavonas en su forma de glucósidos conjugados (genistina, daidzina y glicitina), que tienen menor actividad biológica estrogénica y requieren ser metabolizadas en el tubo digestivo a su forma activa no conjugada o aglicona: genisteína, daidzeína y gliciteína (6).

Solo un porcentaje de las isoflavonas de soja permanece en su estado activo después de atravesar los procesos de tecnología de alimentos, debido a que estas son fácilmente alteradas durante la extracción, el procesamiento y la cocción para la elaboración de un producto comercial. Adicionalmente, los glucósidos conjugados sufren daños estructurales al ser expuestos al calor. Los estudios bromatológicos han mostrado gran variabilidad en el contenido y la proporción de isoflavonas en los diferentes tipos de semillas de soja y sus productos derivados, por lo que se espera que su efecto clínico sea atenuado y heterogéneo (7).

Aunque con gran variabilidad, cada gramo de proteína de soja contiene aproximadamente 3,5 mg de isoflavonas. Lo anterior se traduce en que una taza de bebida de soja aporta aproximadamente 25 mg de isoflavonas predominantemente en forma conjugada, lo que implica una menor bioactividad (8).

Tabla I. Comparación nutricional de bebida de soja y leche de vaca

| Tipo de bebida (240 ml) | Calorías (g) | Proteína (g) | Lípidos (g) | Hidratos de carbono (g) | Fibra dietética (g) | Calcio (% de la IDR) | Hierro (% de la IDR) | Vitamina A (% de la IDR) |
|-------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Leche entera de vaca | 148 | 7,9 | 8 | 11,2 | - | 286,2 mg | 1,25 µg | 74,8 µg |
| Bebida de soja | 80 | 7 | 4 | 4 | 1 | 30 | - | 10 |

IDR: ingesta diaria recomendada. Adaptado de Sethi y cols. 2016 (9) y Pérez Lizaur y cols. 2014 (10).

La microbiota intestinal puede metabolizar la daidzeína y sintetizar varios compuestos bioactivos, incluido el isoflavonoide equol (7-hidroxiisoflavaona). Debido a las diferencias en las poblaciones bacterianas entre diferentes individuos, la producción de equol ocurre en aproximadamente uno de cada tres consumidores de soja. La microbiota intestinal también es sensible a factores ajenos a la dieta: pH intestinal, clima, tiempo de tránsito intestinal, patrones de sueño y de alimentación y determinantes genéticos, entre otros (9).

En la literatura que analiza el consumo de bebidas de soja o sus componentes en humanos, una proporción considerable de los estudios se construye bajo diseños observacionales, lo que solo permite establecer asociaciones. Nuestra revisión evalúa el diseño y la metodología y pretende contextualizar el alcance clínico de cada trabajo.

MÉTODOS

Este documento fue generado por especialistas de diversas instituciones, líderes de opinión en Ginecología y Obstetricia de México, junto con especialistas nacionales e internacionales en Nutrición y Endocrinología. Se realizó una búsqueda de la literatura científica para responder preguntas estructuradas previamente validadas por el grupo de trabajo sobre el consumo de bebidas de soja, con enfoque en la salud de la mujer. Por su naturaleza, esta revisión no requirió registro ni protocolo previo. Se sintetizó el resultado del trabajo grupal, a modo de respuestas a las preguntas planteadas.

El consumo de bebidas vegetales de soja comparadas con otras bebidas (agua, leche de vaca, placebo o ninguna) en mujeres:

1. ¿Produce alteraciones en la función estrogénica cuando se consumen durante la gestación?
2. ¿Produce alteraciones en el embarazo o la lactancia o malformaciones congénitas?
3. ¿Produce alguna modificación hormonal en la etapa del climaterio o la menopausia?
4. ¿Produce modificaciones en la función tiroidea?
5. ¿Aumenta el peso corporal? ¿Se asocia con obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular?
6. ¿Modifica el riesgo de cáncer de mama?
7. ¿Genera cambios en la microbiota intestinal?
8. ¿Modifica la densidad mineral ósea?

FUENTES DE INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se realizó una búsqueda estructurada en la plataforma Medline. Se encontraron 1,127 artículos, de los cuales se incluyeron finalmente 66 estudios, eliminando 1,061 trabajos que no contestaban directa o indirectamente a las preguntas estructuradas. Asimismo, se descartaron artículos de revisión narrativa o editoriales, estudios duplicados y aquellos que incluían poblaciones del género masculino. Se incluyeron estudios publicados hasta

antes del 30 de julio de 2021, ubicados a través de las siguientes palabras clave: *soy beverages, soy drinks, soy milk, isoflavones, women's health, estrogenic activity, reproductive health, obstetric risk, breastfeeding, lactation, congenital malformations, menopause, breast cancer, bone health, osteopenia, osteoporosis, overweight, obesity, cardiovascular risk, thyroid function, gut microbiota, microbiome*. Se utilizó el filtro de ensayos clínicos controlados/aleatorizados y/o estudios de cohorte que incluyeran las palabras clave previamente descritas.

Los productos o bebidas fermentadas (10) solo serán objeto de esta revisión si se incluyen en estudios en los que también se analizan bebidas o productos no fermentados, o bien en relación a su impacto en la microbiota en contraste con las no fermentadas.

Los desenlaces evaluados para contestar las preguntas de investigación contemplaron los siguientes: disrupción hormonal, acción estrogénica, reproducción, fertilidad, comportamiento sexual y salud reproductiva; afectaciones en el embarazo o la lactancia o malformaciones congénitas asociadas con bebidas de soja; desenlaces favorables o desfavorables para el climaterio o la menopausia; aumento o disminución del riesgo de cáncer de mama en cualquier etapa de la vida; riesgo de osteopenia, osteoporosis o disminución de este; riesgo de adiposidad o de factores de riesgo cardiovascular; alteraciones en cualquiera de los elementos de las pruebas de funcionamiento tiroideo; y modificaciones en la composición bacteriana.

Para llevar a cabo el proceso de selección de estudios y extracción de datos, se conformaron ocho grupos de trabajo independientes conformados por dos autores. A cada uno se le asignó una pregunta de investigación para discernir si los estudios encontrados en la búsqueda sistematizada cumplían con los criterios de selección. En caso de discrepancia, el autor de correspondencia definió el diferendo.

Existen metodologías que permiten calificar la evidencia analizada en función de su diseño y potenciales sesgos, evaluando la calidad y la certeza de la evidencia agrupada (11). Sin embargo, el objetivo de esta revisión requirió de un análisis minucioso de diversos diseños (por ejemplo, ensayos clínicos y estudios de cohorte), realizados en modelos animales y en humanos, así como políticas públicas y regulaciones. La heterogeneidad de los estudios incluidos imposibilita la síntesis de la calidad de la evidencia (Fig. 1).

Para generar las conclusiones de cada sección se tabularon y sintetizaron los resultados de los estudios correspondientes a cada pregunta. Para obtener los consensos del pleno del grupo se realizaron rondas de votación en apego al método Delphi y las guías CREDES (12). Estas se efectuaron de forma anónima para evaluar las respuestas elaboradas por cada uno de los ocho grupos de trabajo de acuerdo con la mejor evidencia disponible, proyectadas al pleno. La calificación más alta en acuerdo fue de 10 y la de menor acuerdo, de 1, tabulando y proyectando las puntuaciones grupales en Excel. Ante discrepancias, se realizaron nuevas rondas de votación presentando una reformulación de las conclusiones tras nueva discusión y retroalimentación, hasta obtener un total acuerdo en diez puntos para las conclusiones acordadas. Al final de cada sección se presenta la posición consensuada obtenida a través de dicho procedimiento (Tabla II).

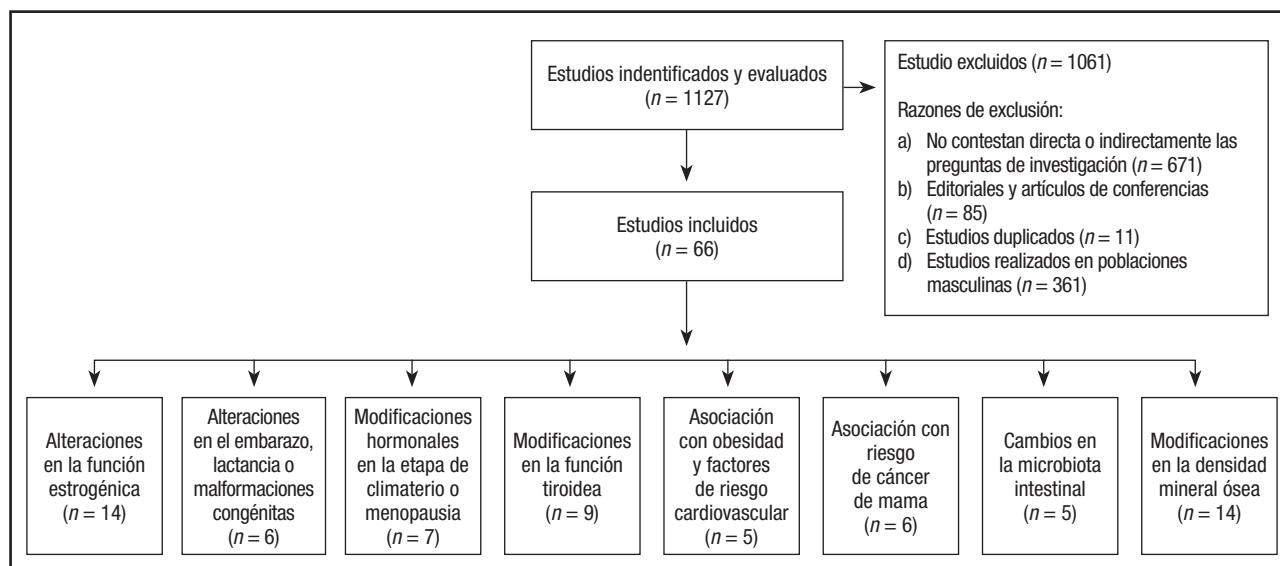
**Figura 1.**

Diagrama de flujo para los estudios incluidos. Las *n* corresponden al número de estudios incluidos en cada fase.

Tabla II. Conclusiones basadas en la evidencia disponible para cada una de las preguntas de investigación

| El consumo de bebidas vegetales de soja comparadas con otras bebidas (agua, leche de vaca, placebo o ninguna) en mujeres se asocia con: | Estudios analizados | Síntesis de las conclusiones |
|---|---------------------|---|
| Alteraciones en la función estrogénica durante la gestación | 14 | No se relaciona con efectos estrogénicos adversos |
| Alteraciones en el embarazo o la lactancia o malformaciones congénitas | 6 | Se ha reportado paso transplacentario de isoflavonas de la soja y su presencia en la leche materna. Esto no se ha asociado con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas |
| Modificaciones hormonales en la etapa de climaterio o menopausia | 7 | Algunos beneficios discretos en sintomatología propia de climaterio y menopausia Evidencia inconsistente |
| Modificaciones en la función tiroidea | 9 | Elevaciones mínimas de TSH asociadas con suplementos de soja, particularmente en personas con hipotiroidismo subclínico. Únicamente se recomienda distanciar el consumo de productos de soja de la administración oral de hormonas tiroideas |
| Asociación con obesidad y factores de riesgo cardiovascular | 5 | Asociación entre productos con proteína de soja y discreto aumento de peso corporal No se encuentra efecto al aislar isoflavonas ni diferencias entre bebidas comerciales de soja y leche de vaca El efecto sobre el peso no parece tener relevancia clínica |
| Asociación con riesgo de cáncer de mama | 6 | Asociación entre productos a base de soja y disminución del riesgo de cáncer de mama La mayoría de la evidencia proviene de productos o suplementos de isoflavonas y no de bebidas comerciales |
| Cambios en la microbiota intestinal | 5 | No se asocia con alteraciones desfavorables en la microbiota intestinal Sus efectos de prebióticos y probióticos se han inferido a partir de modificaciones en algunas cepas microbianas, sin determinar su relevancia clínica en todos los casos. Esto se ha determinado principalmente a partir de bebidas fermentadas de soja |
| Modificaciones en la densidad mineral ósea | 14 | Resultados contradictorios e inconsistentes debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios La evidencia disponible no permite establecer si las isoflavonas contenidas en los alimentos o bebidas de soja pueden contribuir a mejorar la salud ósea |

GENERALIDADES DE LAS BEBIDAS VEGETALES

MARCO REGULATORIO

En México, las bebidas vegetales están enmarcadas por la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010 (13), que regula las especificaciones generales para etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasadas, en la cual se enuncian aspectos relativos a la información comercial, sanitaria y de propiedades nutrimentales. Otra norma aplicable es la NOM-218-SSA1-2011 (14), relacionada con bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Asimismo, la NOM-086-SSA1-1994 (15) se aplica a alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Sin embargo, estas regulaciones abordan los procesos de fabricación, preparación, conservación, envase y etiquetado, pero no incluyen aspectos relacionados con el consumo de bebidas vegetales en mujeres en diversas etapas de la vida.

La norma general del *Codex Alimentarius* relacionada con el uso de términos lácteos sugiere no utilizar la denominación "leche de soja" y recomienda que se use "bebida a base de soja" como nombre genérico (16).

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN ESTROGÉNICA E IMPACTO EN LA SALUD REPRODUCTIVA

Existe la preocupación en cuanto a que el consumo de bebidas de soja pudiera desencadenar disrupción endocrina (17).

La Agencia de Protección al Ambiente de Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) define el término "disruptor hormonal" como un agente externo que interfiere con la síntesis, la secreción, el transporte, el metabolismo y/o la eliminación de hormonas endógenas responsables de los procesos de homeostasis, reproducción y desarrollo en el ser humano (18).

El mecanismo de acción sugerido para las isoflavonas es la interferencia con los receptores de estrógeno (RE), activando la transcripción en ambos tipos de receptores (RE α y RE β), con mayor afinidad de unión en el RE β . Ambos receptores regulan diferentes vías, incluida la vía neuroendocrina, donde se coordina la función reproductiva. Los RE β son expresados en su mayoría en el hipocampo y la corteza cerebral en adultos, mientras que en edad fetal juegan un papel importante en la morfogénesis, regulando la migración neuronal (19). En humanos, a nivel del eje hipófisis-adrenal no se cuenta con evidencia de algún efecto sobre la actividad enzimática esteroidogénica relacionada con isoflavonas.

Pocos trabajos han evaluado los efectos a largo plazo del consumo de bebidas de soja o la exposición a isoflavonas en la reproducción, la fertilidad y el comportamiento sexual de la mujer. Los estudios disponibles tienen ciertas limitaciones metodológicas, como un tamaño de muestra reducido y alta hetero-

rogeneidad en la composición y dosis de los productos de soja analizados (20).

Además, gran parte de los estudios existentes que evalúan la salud reproductiva como desenlace se realizaron en modelos animales o *in vitro*, por lo que su extrapolación al contexto clínico no es aplicable (17,21). Otro elemento de complejidad para interpretar su acción en diferentes etapas de la vida es que, en períodos de altas concentraciones de estradiol, la ocupación parcial del receptor por las isoflavonas generaría un leve efecto antiestrogénico. Sin embargo, en etapas de privación estrogénica como la menopausia, su efecto sería proestrogénico, lo que explica su potencial utilidad para mitigar síntomas como los bochornos característicos de esta etapa.

Un conjunto de estudios mostró que la exposición a la genisteína purificada puede inducir efectos reproductivos adversos en roedores hembra. Estos incluyen alteraciones en el desarrollo ovárico, aumento en el porcentaje de folículos (multioocitos), alteraciones de la apertura vaginal y ciclicidad intensa por alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario con repercusión en la fertilidad de las animales (20). Dichos ensayos fueron realizados con dosis altas (50 mg/kg/día de genisteína), por lo que no son aplicables a los alimentos y, en particular, a las bebidas de soja comerciales. Otro estudio mostró que cuando se logró la preñez en ratones expuestos a genisteína, a mayor tiempo y dosis de exposición, mayor frecuencia de pérdidas fetales (21).

En el pasado ha existido la preocupación de que tanto los productos lácteos como los derivados de soja se relacionen con una reducción de la fertilidad. La evidencia en humanos es limitada; sin embargo, no sugiere efectos desfavorables en la salud reproductiva de las mujeres. Un análisis con evaluación retrospectiva de la dieta de 4.476 mujeres encontró que el consumo en mayor proporción de isoflavonas de soja se asoció en un 13 % (IC 95 %: 2-26 %) con no haber estado embarazadas (22). No obstante, estos hallazgos no establecen una relación causal entre el consumo de isoflavonas de soja con una menor tasa de fertilidad debido a la presencia de factores de confusión residuales. De hecho, un estudio de cohorte prospectivo no encontró relación entre marcadores de consumo (isoflavonas urinarias femeninas) y fecundidad (23). Además, los estudios que evalúan la ingestión de soja o de suplementos derivados de fitoestrógenos entre las parejas que se someten a tratamientos de fertilidad han encontrado efectos favorables en el grosor del endometrio, la tasa de embarazos y la tasa de nacimientos de fetos vivos. El conjunto de la evidencia parece disipar la hipótesis de que el consumo de productos de soja conlleva un riesgo de infertilidad; incluso parecía indicar beneficios en la salud reproductiva (24).

Otros estudios observacionales han mostrado que la ingestión total de proteína, independientemente de su fuente, se asocia a un inicio más temprano del desarrollo puberal (19). Hasta ahora, no se cuenta con suficientes pruebas para establecer una asociación entre fitoestrógenos de soja y telarquia prematura, o bien pubertad precoz. Estudios tanto epidemiológicos como ensayos clínicos, e incluso en poblaciones asiáticas con alto consumo de soja, no han encontrado una asociación que sugiera adelanto de la pubertad comparada con otras fuentes de proteína, ni

tampoco modificaciones en los niveles hormonales evaluados en ambos géneros y en diferentes edades (19,24-29).

Un estudio de cohorte retrospectivo tuvo por objetivo examinar la relación entre el consumo de bebidas derivadas de soja en niñas con la salud reproductiva en etapas tempranas de la adultez (30). Se concluyó que la exposición temprana a fórmulas de soja parecía no generar diferencias en la salud reproductiva en comparación con quienes consumen leche de vaca. Los autores de este trabajo enfatizan la seguridad de la ingestión de bebidas de soja durante la infancia.

Existen escasos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan el consumo de bebidas de soja con desenlaces relacionados con el comportamiento reproductivo. Nourozi y cols. evaluaron la calidad de vida de mujeres posmenopáusicas que consumían 500 ml de bebida de soja vs. leche de vaca baja en grasa durante ocho meses. Los autores encontraron una ligera mejoría en la percepción del ámbito sexual (libido y resequedad vaginal durante el coito) de las participantes a través de una encuesta de calidad de vida (31).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

La mayoría de los trabajos en humanos muestran que, en concentraciones propias de la dieta e incluso con ingestas altas de productos de soja, no parecen producirse efectos estrogénicos adversos en el humano. Algunos estudios publicados en décadas pasadas que sugieren alteraciones en la salud reproductiva en mujeres han sido superados por otros más recientes que no sustentan preocupaciones acerca de su seguridad. Debido a la naturaleza del fenómeno estudiado, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios observacionales.

ALTERACIONES EN EL EMBARAZO O LA LACTANCIA Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Un estudio con diseño transversal realizado en 1.745 mujeres embarazadas entre la semana 5 y 39 evaluó la relación entre el consumo de isoflavonas de soja y síntomas depresivos a través de cuestionarios. Los autores encontraron que un mayor nivel de consumo de soja se asoció inversamente con la prevalencia de síntomas depresivos durante el embarazo ($PR = 0,53$, IC 95 %: 0,40-0,71, $p < 0,0001$). Sin embargo, segmentando por tipo de producto, el consumo de bebidas de soja no demostró dicha asociación. Tras la interpretación de los ajustes estadísticos, los autores atribuyen los beneficios observados a las isoflavonas ($PR = 0,63$, IC 95 %: 0,47-0,85, $p = 0,002$) (32).

A pesar de lo anterior, existe la preocupación de que la exposición a los fitoestrógenos de las bebidas de soja pueda tener un efecto de disruptor hormonal durante los procesos de embarazo y lactancia. Weber y cols. estudiaron los efectos de los fitoestrógenos de origen dietético en el cerebro de roedores durante la gestación, la lactancia y en sus crías lactantes, y no hallaron

modificaciones en los niveles de aromatasa en regiones del cerebro sensibles a la actividad estrogénica (33). Los estudios de exposición humana a bebidas de soja durante estas etapas fisiológicas son escasos (34).

Coincidientemente con el estudio de Weber en roedores (33), el cual mostró el paso transplacentario de las isoflavonas y su presencia en la leche materna, un trabajo publicado en 2012 (35), realizado en mujeres embarazadas con indicación de amniocentesis, reportó que la presencia de genisteína y daidzeína se correlacionaba con el nivel de ingesta de productos de soja, particularmente en las madres con consumo cotidiano de dicho vegetal. Los niveles de fitoestrógenos se encontraron más elevados en el fluido amniótico de los fetos femeninos comparado con los masculinos. También se encontraron niveles detectables de fitoestrógenos en el suero y en la leche materna, aunque en estos líquidos no se apreció diferencia por género del feto. Sin embargo, la presencia y las concentraciones de daidzeína y genisteína no mostraron tener relación con alguna complicación propia del embarazo o con problemas preexistentes de infertilidad. Se desconoce si lo anterior pudiera tener implicaciones en la vida extrauterina, aunque no existe evidencia que sustente dicha preocupación.

Otro estudio corroboró la presencia de isoflavonas derivadas de soja en la leche materna (36). Esto ha generado la hipótesis del probable efecto protector en las madres contra el cáncer de mama y de ovario, así como la disminución de cáncer en los bebés, asociado a la exposición temprana a genisteína y daidzeína. En ese sentido, las tasas más bajas de cáncer observadas en las poblaciones asiáticas con alto consumo de soja podrían deberse no solamente a la exposición a isoflavonas de la soja en la edad adulta o la infancia, sino a su consumo a través de la leche materna.

Algunos informes prospectivos mencionan que la fórmula de soja administrada a lactantes mostraba en ellas un epitelio vaginal estrogénico que no se observó en las que recibieron lactancia materna o fórmula de leche de vaca (20). Ello ha generado algunas preocupaciones acerca de implicaciones posteriores en la vida reproductiva. Sin embargo, no se ha encontrado más que algunos estudios que reportan una prolongación del período menstrual en mujeres que recibieron fórmula a base de soja durante la infancia.

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Se ha documentado el paso transplacentario de isoflavonas provenientes de la soja y su presencia en la leche materna, sin que hasta el momento ello implique una relación con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas.

Algunos especialistas mantienen cierta preocupación sobre el uso excesivo de alimentos a base de soja durante el período mala partición perinatal. Sin embargo, aunque existen limitaciones metodológicas de la evidencia disponible, en ella incluso se advierten algunos efectos protectores en relación con ciertos tipos de neoplasias y la mayoría de los estudios no sustenta dicha preocupación.

CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

Uno de los síntomas más comunes de la menopausia son los bochornos. Se estima que alrededor del 75 % de las mujeres en esta etapa los experimentan (37).

La especulación sobre si las isoflavonas de soja ayudarían a contrarrestar los síntomas de bochornos en la menopausia surgió debido a la baja incidencia de estos síntomas en la población de mujeres japonesas.

Desde hace dos décadas se han realizado varios ensayos clínicos que evalúan el impacto de la soja en los bochornos y otros síntomas propios del climaterio. Sin embargo, la mayoría han sido intervenciones con suplementos de isoflavonas de soja, y no de alimentos que las contengan. Ello ha derivado en resultados inconsistentes.

Un ensayo clínico realizado en 58 mujeres posmenopáusicas (30-70 años) administró harina de soja o harina de trigo durante 12 semanas a manera de bebida o en forma de pan o cereal. Despues de 12 semanas, los síntomas vasomotores disminuyeron en ambos grupos sin diferencia estadística entre ellos. El índice de maduración vaginal no tuvo cambios en ninguno de los grupos (38).

En otro ensayo con una duración de 12 semanas, 145 mujeres en etapa de menopausia recibieron una dieta rica en soja vs. una dieta sin alimentos basados en soja. La dieta de intervención consistió en que una cuarta parte de las calorías totales provenían de alimentos con alto contenido de soja. Al finalizar, se les realizó la encuesta de síntomas de la menopausia. Ambos grupos reportaron una disminución en los bochornos y en la sequedad vaginal (39).

Un estudio evaluó los efectos de una dieta rica en soja en el epitelio vaginal de 187 mujeres menopáusicas durante seis meses. Las participantes fueron aleatorizadas a una dieta alta en soja, a terapia estrogénica o continuar con su dieta habitual. El objetivo se centró en administrar de 20 a 30 mg de isoflavonas de soja al día, pidiéndole a ese grupo de participantes agregar una porción de alimentos tales como bebida de soja, miso o tofu y algún alimento rico en fitoestrógenos dos veces a la semana. Las participantes aleatorizadas a consumir ~47 mg/isoflavonas mostraron una concentración mayor de daidzeína en la orina. El mayor incremento de maduración vaginal e índice cariopícnotico se observó en el grupo que recibió terapia estrogénica. En el grupo de la dieta alta en soja estos índices fueron menores, pero estadísticamente significativos. No se observaron cambios en el grupo control (40).

En otro ensayo clínico realizado en mujeres menopáusicas ($n = 99$) se evaluó la frecuencia y gravedad de bochornos en consumidoras de soja. Las participantes fueron aleatorizadas en tres grupos y recibieron un panecillo diario de harina de soja, trigo o linaza, respectivamente. Los panecillos de soja contenían 25 g de harina de soja, con lo que suministraban 42 mg de isoflavonas diariamente. Entre las 87 mujeres que completaron el ensayo no hubo diferencias significativas intergrupales en cuanto a la frecuencia y gravedad de los bochornos (41).

En contraste, otro estudio con diseño cruzado realizado en 82 mujeres con menstruaciones irregulares o amenorrea y bo-

chornos por al menos 12 meses fueron aleatorizadas a una dieta con soja o a una dieta libre de soja. El grupo de intervención recibió media taza de frijoles de soja (25 g de proteína de soja y 101 mg de isoflavonas) al día. De acuerdo con el cuestionario de calidad de vida, específico para la menopausia, cuando se evaluaron los sofocos, el grupo que consumió los frijoles de soja informó una disminución del 19 % en la puntuación vasomotora ($p = 0,004$) (42).

Los estudios que evalúan el consumo de productos de soja y menopausia o climaterio como desenlace presentan algunas limitaciones metodológicas. Algunas de ellas son la evaluación aguda de diferentes alimentos de soja con cantidades heterogéneas de isoflavonas, variaciones en los rangos de edad y duración de la privación estrogénica de las participantes, lo cual puede generar resultados desiguales al cuantificar el número y la gravedad de los síntomas de la menopausia. Ello explica que los resultados de los estudios que evalúan la eficacia de los alimentos de soja para mejorar los síntomas de la menopausia sean contradictorios.

En 2012, una evaluación realizada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) concluyó que "la evidencia es insuficiente para establecer una relación de causa-efecto entre el consumo de isoflavonas de soja y la reducción de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia" (43).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Algunos ensayos apuntan a beneficios discretos en los síntomas y molestias propios de la menopausia y el climaterio al consumir productos de soja. Sin embargo, no todos los estudios muestran efectos consistentes y en todo caso, comparados con la terapia estrogénica, parecerían de mucho menor impacto.

FUNCIÓN TIROIDEA

Diversos autores han analizado la interacción de las isoflavonas, componente de las bebidas de soja, y su efecto en la función tiroidea. Las enfermedades tiroideas son mucho más prevalentes en la mujer, en proporción de 7:1 con respecto a su frecuencia en el sexo masculino.

En 1930, un estudio asoció la presencia de bocio en ratas con el consumo de soja, sugiriendo que las isoflavonas pueden disminuir los niveles de hormonas tiroideas (44). El mecanismo disruptor sugerido es la inhibición de la peroxidasa necesaria para catalizar la síntesis de hormonas tiroideas por el ácido metanólico (45), así como también la inhibición de las desyodinasas (46).

Crawford y cols. (47) reportaron una serie de casos de alteración tiroidea transitoria en adultos asociada con el consumo de bebidas de soja con alto contenido de yodo. Por otro lado, algunos estudios han mostrado que la soja es uno de los componentes de la dieta que pudiera interferir con la absorción de hormonas tiroideas sintéticas utilizadas para el tratamiento del hipotiroidismo (48).

En virtud del efecto inhibitorio de los alimentos a base de soja en la absorción del reemplazo hormonal tiroideo, se ha sugerido que los pacientes deben distanciar la ingesta de su hormona sustitutiva de cualquier tiempo de comida, sobre todo si esta contiene soja, y en general, de cualquier comida rica en fibra y fitoquímicos (49,50). Esta situación no contraindica alimentos con contenido de soja en personas bajo sustitución tiroidea, únicamente sugiere su distanciamiento temporal de la dosis de hormona tiroidea y, en su caso, podría justificar ajustes mínimos en la dosis de levotiroxina.

Un reciente metaanálisis (51), que incluyó 18 estudios, no encontró cambios en los niveles de T3 libre y T4 libre, pero sí reportó un mínimo incremento en las concentraciones de TSH (diferencia de medias de 0,248 mIU/l, $p = 0,049$). Dicho incremento se observó únicamente en el subgrupo de sujetos con hipotiroidismo subclínico, detectado desde la etapa basal de los estudios. Es de señalarse que solamente uno de entre todos los estudios incluidos en el metaanálisis se realizó con bebidas comerciales de soja (52). En este estudio en particular no se encontró modificación alguna en los niveles de TSH u otra hormona del perfil tiroideo.

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Algunos indicios sugieren elevaciones mínimas en los niveles de TSH en individuos que consumen suplementos con soja o sus derivados, particularmente en personas con hipotiroidismo subclínico previo y en productos o suplementos diferentes a las bebidas comerciales de soja. Sin embargo, el conjunto de la evidencia no sugiere la necesidad de contraindicar alimentos o productos de soja sino, únicamente, de distanciar su consumo de la administración oral de hormonas tiroideas.

OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Un metaanálisis de 2017 (53) evaluó los efectos potenciales por separado de las isoflavonas y de la proteína de soja sobre el peso corporal, la circunferencia de la cintura y la masa grasa. Se analizaron 24 ensayos con soja, 17 de ellos en mujeres. La gran mayoría de estos estudios no se efectuó con bebidas comerciales de soja sino con otros productos derivados. Solamente dos de todos los ensayos se identificaron como intervenciones exclusivamente a base de bebidas de soja (54,55).

Los ensayos que fueron realizados con isoflavonas de soja se efectuaron con dosis y presentaciones variadas, afectando su comparabilidad. El conjunto de estudios con proteínas de soja mostró en algunos subgrupos una muy ligera ganancia de peso (diferencia de medias para sujetos con obesidad: 0,80 kg; $p = 0,02$). Por el contrario, el metaanálisis de los estudios que evaluaron las intervenciones con isoflavonas de soja aisladas mostró una reducción mínima de peso al compararlas con controles (diferencia de medias: -0,26; IC 95 %: -0,55, 0,04;

$p = 0,085$). En este caso, la magnitud del efecto parece sumamente discreta y los intervalos de confianza para dicha diferencia cruzan la neutralidad, por lo que la dirección del efecto con respecto al estudio anterior es contradictoria y parecerían irrelevantes desde el punto de vista clínico. Adicionalmente, el grupo de trabajo identificó dos estudios con bebidas de soja comparadas con leche de vaca, realizados en mujeres dentro de programas de reducción, sin que se apreciaran diferencias en el cambio de peso entre ambas intervenciones (56,57).

Algunos estudios sugieren discretas modificaciones favorables en el perfil de lípidos con el uso de bebidas de soja, sin embargo, estos efectos no se han corroborado en todos los estudios, por lo que dicha mejoría lipídica parece controversial (58).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Los estudios que evalúan diversos productos con contenido de proteína de soja y el peso corporal sugieren una tendencia hacia un discreto incremento. Cuando se analizan ensayos con isoflavonas, parece no existir un efecto en la reducción ponderal. Al revisar los trabajos realizados exclusivamente con bebidas comerciales de soja no se aprecia una diferencia con respecto a la leche de vaca.

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

La hipótesis sobre el consumo temprano de soja y la reducción del riesgo de cáncer de mama deriva de trabajos inicialmente realizados en animales. Se ha observado que las isoflavonas estimulan la diferenciación de la mama, ya que en ratas la genisteína reduce la tumorogénesis mamaria e incrementa su diferenciación, así como la expresión del gen supresor de tumores BCRA1 (59).

En otro estudio en roedores se les administró genisteína a edad temprana y, posteriormente, se les suministró una dieta libre de soja, así como un carcinógeno de mama. El grupo tratado desarrolló un 50 % menos de neoplasias que sus controles (60).

Algunos estudios observacionales en humanos asocian el consumo temprano de soja con la disminución de riesgo de cáncer de mama. En un estudio de casos y controles, que incluyó a 1.495 mujeres, se observó que la ingesta de soja durante la adolescencia se asoció inversamente al riesgo de cáncer (OR = 0,51; IC 95 %: 0,4-0,65) (61). Otro trabajo realizado en 2009 con el mismo diseño encontró que la ingesta de soja en niñas, adolescentes y mujeres adultas se asoció con un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama a medida que el consumo de soja era mayor (62).

En el mismo año se publicaron los resultados de una cohorte que evaluó la ingesta de soja en adolescentes y adultos asiáticos, con relación al riesgo de cáncer de mama. Se observó que la ingesta de soja durante la adolescencia se asoció inversamente con neoplasia al llegar a la etapa premenopáusica (RR = 0,57; IC 95 %: 0,34-0,97) (63).

En otro estudio publicado en 2016 se incluyeron 70.578 mujeres chinas, con un promedio de seguimiento de 13,2 años, y se identificaron 1.034 casos de cáncer. La ingesta de soja en adolescentes y adultos se asoció inversamente al riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres premenopáusicas ($HR = 0,53$; IC 95 %: 0,32-0,88) (64).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Los estudios observacionales no permiten establecer limitantes para el consumo de alimentos con soja en relación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, e incluso se aprecia un factor de protección contra dicha neoplasia. La mayor parte de la evidencia no proviene de bebidas de soja, sino de otros productos o suplementos de isoflavonas.

MODIFICACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

La dieta es el principal factor modulador de la microbiota intestinal. El consumo de alimentos de soja puede modificar la composición de la población microbiana.

De manera general, la evidencia proveniente principalmente de estudios en modelos animales indica que la ingestión de alimentos derivados de la soja puede aumentar los niveles de bifidobacterias y lactobacilos, modificando favorablemente la relación *Firmicutes-Bacteroidetes* (65).

Diversos nutrientes presentes en las bebidas de soja contribuyen a la modulación de la microbiota intestinal. Tal es el caso de la proteína de soja, que aporta bases nitrogenadas como fuente de crecimiento bacteriano.

Se sabe que los oligosacáridos y la fibra provenientes de la soja poseen propiedades prebióticas. Estos pueden alcanzar intactos el colon. Se ha demostrado que las bifidobacterias y los lactobacilos metabolizan los oligosacáridos de soja estaquiosa y rafinosa, que parecen promover un efecto prebiótico estimulando el crecimiento y la diversidad de la microbiota colónica (66).

En un ensayo con diseño cruzado, 28 participantes consumieron 500 ml de bebida fermentada de soja o bebida regular de soja al día. La duración del estudio fue de dos semanas, con un periodo de lavado de otras dos semanas. Si bien se observó un aumento de *Lactobacillus* spp. en ambos grupos, adicionalmente, en los consumidores de bebidas fermentadas se apreció una disminución en la población de *Clostridium perfringens* (67).

Consistente con lo anterior, otro estudio en diez adultos jóvenes también comparó el consumo de bebida fermentada vs. no fermentada de soja y halló cambios favorables en la microflora intestinal en el grupo de la bebida fermentada. Este estudio tuvo una duración de dos semanas y el consumo de bebida fue de 100 ml al día (66).

Los pocos estudios existentes que evalúan de forma aislada bebidas de soja no fermentadas en humanos no muestran resultados consistentes en cuanto a las modificaciones de la mi-

crobiota intestinal. Ejemplo de lo anterior es lo encontrado en el estudio realizado por Fernández-Raudales en 2012, en el que se halló, tras el consumo de 500 ml de bebida de soja convencional por un periodo de tres meses, un aumento en el recuento total de bacterias, atribuido principalmente a *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Ello favoreció un mejor cociente *Bacteroidetes-Firmicutes*, pero adversamente disminuyó la población de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, lo cual ejemplifica la dificultad para interpretar si los cambios observados tendrían un saldo favorable para la salud.

Estudios prospectivos observacionales han atribuido a los productos derivados de la soja efectos favorables en relación con la salud cardiovascular, la obesidad y beneficios en el perfil de lípidos. Sin embargo, es difícil establecer si esos beneficios son modulados a través de modificaciones de la microbiota (68).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

No se encontró sustento para limitar el consumo de bebidas de soja por alteraciones desfavorables en la microbiota. El efecto de los prebióticos en este tipo de alimentos no se ha determinado a través de desenlaces clínicos, sino que se ha inferido a partir de resultados indirectos tales como modificaciones aparentemente favorables en la diversidad de la microbiota intestinal. Ello se ha demostrado en particular con las bebidas fermentadas de soja, que no son las más consumidas comercialmente en la dieta occidental.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Al disminuir los niveles de estrógenos en la menopausia, las mujeres pueden perder masa ósea, con lo que se incrementa el riesgo de presentar fracturas (69).

La presunción de que las bebidas de soja pudieran mejorar la salud ósea en mujeres posmenopáusicas se basa en que las isoflavonas poseen una estructura similar a la de los estrógenos. De ahí su posible acción anabólica sobre el hueso (70).

Dos estudios con diseño observacional y prospectivo realizados en mujeres encontraron una asociación positiva entre la ingestión de proteína e isoflavonas provenientes de alimentos de soja y la reducción del riesgo de presentar fracturas (para proteína RR = 0,52, IC 95 %: 0,38-0,70 en mujeres menopáusicas; 0,71, IC 95 %: 0,56-0,89 en mujeres posmenopáusicas; y para isoflavonas $\geq 15,4$ mg/100 kcal/día, HR = 0,76, IC 95 %: 0,61-0,93; $p = 0,004$) (71,72).

Si bien se aprecia tanto para isoflavonas como para proteína de soja una relación inversa entre el consumo y la disminución del riesgo de fractura, la reducción del cociente de riesgo no presenta un gradiente lineal de dosis-respuesta (72). Ello se traduce en que, a mayor consumo, no necesariamente se espera menor riesgo.

Otro estudio longitudinal (73) encontró que, en mujeres posmenopáusicas, el consumo de bebidas comerciales de soja se

asoció a un menor riesgo de desarrollar osteoporosis ($OR = 0,44$, CI 95 %: 0,20-0,98; $p = 0,04$). Sin embargo, el consumo de lácteos también mostró esta asociación ($OR = 0,38$, CI 95 %: 0,17-0,86; $p = 0,02$). Por lo cual, el efecto protector en relación con la densidad mineral ósea (DMO) podría atribuirse más bien al calcio que a las isoflavonas de la bebida de soja. En ambos casos, pareciera no haber un efecto lineal de dosis-respuesta, lo cual sugiere que pudiera haber otros factores confusores propios de los estudios observacionales.

Existen metaanálisis que sintetizan estudios de intervención a corto plazo (6-12 meses), los cuales muestran que las isoflavonas (a dosis superiores a 80 mg) mejoran la densidad mineral ósea en la columna vertebral (y no en otras regiones óseas), mejorando el recambio óseo en mujeres posmenopáusicas (74,75). Por otro lado, un ensayo clínico a largo plazo en el que se incluyó a mujeres con osteopenia encontró un aumento del 7,6 % en la retención de calcio óseo al consumir 105,23 mg de isoflavonas de soja (IC 95 %: 4,9 a 10,2 %; $p < 0,0001$) (76).

Sin embargo, tres de cuatro estudios a largo plazo (≥ 2 años) que evaluaron el efecto de las isoflavonas y la DMO en mujeres (77-79) no mostraron algún efecto favorable. El único de estos cuatro estudios con resultados positivos fue realizado en Italia, en mujeres con osteopenia (80). Se encontró que después de tres años hubo un aumento significativo en la DMO en la columna y la cadera tras el consumo de 54 mg de genisteína al día, mientras que en el grupo de placebo disminuyó.

En 2017, Lambert y cols. realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de 26 ECA, en la que incluyeron 2.652 mujeres en etapa peri-posmenopáusica. Encontraron que el tratamiento con isoflavonas tuvo efecto favorable con significancia estadística sobre la DMO femoral y de espina lumbar, comparado con el placebo. Sin embargo, cuando se subanalizaron los datos, el beneficio del tratamiento solamente se observó cuando se administraba de forma aglicona y el efecto se disipó cuando se administraba como isoflavonas glicosiladas (81).

De una evaluación realizada por EFSA en 2012, se concluye de manera relevante que no existe suficiente consistencia en los estudios para poder extraerlos a los alimentos derivados de soja los beneficios observados en los ensayos clínicos con isoflavonas exclusivamente (82).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

La evidencia que sugiere un efecto de los alimentos y bebidas a base de soja sobre la densidad mineral ósea proviene fundamentalmente de estudios observacionales, equiparando dichos beneficios a los que proporcionan los lácteos. Los resultados son contradictorios e inconsistentes. Muchos de los estudios se realizan con extractos o suplementos de isoflavonas y no con bebidas o alimentos de soja. Se requieren más estudios de intervención para poder establecer si las isoflavonas contenidas en los alimentos o bebidas de soja pueden contribuir a mejorar la salud ósea.

CONCLUSIONES FINALES

Entre las bebidas vegetales, destacan las elaboradas a base de soja por su aporte de macronutrientos y su importante contribución proteica. Es relevante señalar que estas bebidas son tan solo una variante de las múltiples maneras, procesadas o no, en las que la soja se puede preparar y presentar. Entre los consumidores son seleccionadas como alternativa a fuentes proteicas de origen animal, o como una opción en personas alérgicas o intolerantes a la proteína de la leche de vaca.

Muchos de los estudios en humanos no han sido realizados específicamente con bebidas de soja sino con suplementos de isoflavonas, proteínas aisladas o texturizadas. Por tanto, los resultados y las conclusiones deben interpretarse con cautela ya que no son totalmente extrapolables a las bebidas.

Muchas de las preocupaciones derivan de la posibilidad de que las isoflavonas, por su analogía con los estrógenos, pudieran generar efectos disruptores endocrinos. Los estudios en niñas y adolescentes no han mostrado riesgo incrementado de pubertad precoz o cáncer, particularmente de mama, en esta o en otras etapas posteriores de la vida. Incluso se aprecia un factor protector contra dicha neoplasia a partir de estudios observacionales.

No se han corroborado alteraciones reproductivas en humanos, ni se ha hallado suficiente evidencia para afirmar categóricamente un efecto benéfico en la salud ósea.

Se ha reportado el paso transplacentario de isoflavonas provenientes de la soja, así como su presencia en la leche materna, sin que ello implique una relación con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas.

Tampoco se ha encontrado un efecto apreciable sobre el peso corporal.

En estudios en adultos se ha encontrado cierto efecto de alimentos derivados de la soja que favorecen un mínimo incremento de TSH, únicamente en el segmento de personas que ya presentan antecedentes de hipotiroidismo subclínico.

El impacto de los alimentos y bebidas derivados de soja sobre la microbiota intestinal y la función digestiva se ha considerado favorable. Sin embargo, esa impresión proviene de resultados indirectos tales como modificaciones aparentemente benéficas en la diversidad de la flora bacteriana, pero sin haberse demostrado desenlaces de salud que los corroboren. Dentro del espectro de las bebidas, existen diferencias entre las no fermentadas y las fermentadas. Estas últimas son las que parecen tener efectos más favorables.

Gran parte de la evidencia publicada en relación a las bebidas de soja es indirecta y presenta elementos que en conjunto generan una gradación de calidad baja, lo cual es frecuente cuando se evalúan fenómenos de alta complejidad como la nutrición humana, en los que es difícil aislar las intervenciones y los factores de confusión. Por ello, destacamos la importancia de desarrollar investigación enfocada exclusivamente a bebidas comerciales de soja y realizada específicamente en mujeres en diferentes etapas de la vida.

FINANCIACIÓN

La agenda científica, la discusión y las conclusiones emitidas en este documento fueron determinadas con autonomía y redactadas de manera independiente por los integrantes del grupo de expertos. Para fines estrictamente logísticos, el grupo de expertos en ginecología obtuvo financiamiento no condicionado del Instituto de Bebidas de Coca-Cola de México, sin que esto implicara participación u opinión en el contenido de este documento. El grupo de expertos no recibió ningún tipo de honorario por participar en el desarrollo de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-155-SCFI-2012. Leche - Denominaciones, especificaciones fisicoquímicas, información comercial y métodos de prueba. Diario Oficial de la Federación; 2012.
2. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernández JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements* 2010;27(2):1-27.
3. Vázquez-Frias R, Icaza-Chávez ME, Ruiz-Castillo MA, Amieva-Balmori M, Argüello-Arévalo GA, Carmona-Sánchez RI, et al. Posición técnica de la Asociación Mexicana de Gastroenterología sobre las bebidas vegetales a base de soya. *Rev Gastroenterol México* 2020;85(4):461-71. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.07.005
4. Rizzo G, Baroni L. Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. *Nutrients* 2018;10(1):43. DOI: 10.3390/nu10010043
5. Vanegas Pérez LS, Restrepo Molina DA, López Vargas JH. Características de las bebidas con proteína de soya. *Rev Fac Nac Agron Medellín* 2009;62(2):5165-75.
6. González Cañete N, Durán Agüero S. Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection. *Nutr Hosp* 2014;29(6). DOI: 10.3305/nh.2014.29.6.7047
7. Murphy PA, Barua K, Hauck CC. Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2002;777(1-2):129-38. DOI: 10.1016/S1570-0232(02)00342-2
8. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55(1):1-12. DOI: 10.1207/s15327914nc5501_1
9. Franke AA, Custer LJ, Wang W, Shi CY. HPLC analysis of isoflavonoids and other phenolic agents from foods and from human fluids. *Exp Biol Med* 1998;217(3):263-73. DOI: 10.3181/00379727-217-44231
10. Qiao Y, Zhang K, Zhang Z, Zhang C, Sun Y, Feng Z. Fermented soybean foods: a review of their functional components, mechanism of action and factors influencing their health benefits. *Food Res Int* 2022;158:111575. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.111575
11. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp* 2014;92(2):82-8. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002
12. Niederberger M, Köberich S. Coming to consensus: the Delphi technique. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2021;20(7):692-5. DOI: 10.1093/eucjn/zvab059
13. Norma Oficial Mexicana Nom-051-SCFI/SSA1-2010. Vol. 1. Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015. Diario Oficial de la Federación; 2020.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-218-SSA1-2011. Productos y servicios. Bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Especificaciones y disposiciones sanitarias. Métodos de prueba. Diario Oficial de la Federación; 2012.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-086-ssa1-1994. Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales. Diario Oficial de la Federación; 1996.
16. Codex Alimentarius. Norma regional para los productos de soja no fermentados. 2015. pp. 1-8.
17. Bar-El Dadon S, Reifen R. Soy as an endocrine disruptor: cause for caution? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(9). DOI: 10.1515/jpem.2010.138
18. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293-342. DOI: 10.1210/er.2009-0002
19. Patisaul HB. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proc Nutr Soc* 2017;76(2):130-44. DOI: 10.1017/S0029665116000677
20. Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355(2):192-200. DOI: 10.1016/j.mce.2011.05.049
21. Nardi J, Moras PB, Koeppe C, Dallegrave E, Leal MB, Rossato-Grando LG. Prepubertal subchronic exposure to soy milk and glyphosate leads to endocrine disruption. *Food Chem Toxicol* 2017;100:247-52. DOI: 10.1016/j.fct.2016.12.030
22. Jacobsen B, Jaceldo-Siegl K, Knutson SF, Fan J, Oda K, Fraser GE. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2. *Int J Womens Health* 2014;377. DOI: 10.2147/IJWH.S57137
23. Mumford SL, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Barr DB, Rybak ME, et al. Higher urinary lignan concentrations in women but not men are positively associated with shorter time to pregnancy. *J Nutr* 2014;144(3):352-8. DOI: 10.3945/jn.113.184820
24. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(4):379-89. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.010
25. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, et al. Age at menarche in a Korean population: secular trends and influencing factors. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):89-94. DOI: 10.1007/s00431-009-0993-1
26. Klein KO. Isoflavones, Soy-based infant formulas, and relevance to endocrine function. *Nutr Rev* 2009;56(7):193-204. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01748.x
27. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TIA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008;121(Suppl 3):S172-91. DOI: 10.1542/peds.2007-1813D
28. Setchell KDR. Guest editorial: assessing risks and benefits of genistein and soy. *Environ Health Perspect* 2006;114(6). DOI: 10.1289/ehp.114-a332
29. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutr Rev* 2003;61(1):1-33. DOI: 10.1301/nr.2003.janr.1-33
30. Strom BL. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA* 2001;286(7):807. DOI: 10.1001/jama.286.7.807
31. Nourozi M, Haghollahi F, Ramezanzadeh F, Hanachi P. Effect of soy milk consumption on quality of life in Iranian postmenopausal women. *J Fam Reprod Health* 2015;9(2):93-100.
32. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Furukawa S, Arakawa M. Soy isoflavone intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Eur J Nutr* 2018;57(2):441-50. DOI: 10.1007/s00394-016-1327-5
33. Weber KS, Setchell KD, Lephart ED. Maternal and perinatal brain aromatase: effects of dietary soy phytoestrogens. *Dev Brain Res* 2001;126(2):217-21. DOI: 10.1016/S0165-3806(00)00138-3
34. Mayer-Davis E, Leidy H, Mattes R, Schneeman B, Kingshipp J, Butera G, et al. Beverage consumption during pregnancy and birth weight: a systematic review. US Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, Center for Nutrition Policy and Promotion; 2020. DOI: 10.52570/NESR.DGAC2020. SR0402
35. Jarrell J, Foster WG, Kinniburgh DW. Phytoestrogens in human pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:1-7. DOI: 10.1155/2012/850313
36. Franke AA, Custer LJ, Tanaka Y. Isoflavones in human breast milk and other biological fluids. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6):1466S-73S. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1466S
37. Ee C, Xue C, Chondros P, Myers SP, French SD, Teede H, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Ann Intern Med* 2016;164(3):146. DOI: 10.7326/M15-1380
38. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21(3):189-95. DOI: 10.1016/0378-5122(95)00899-V
39. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rosier A, Shmueli A, Tanos V, et al. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4(2):89-94. DOI: 10.1097/00042192-19970402-00005
40. Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, Schiavelli MP, Cisternino AM, Carriero C. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial. *Maturitas* 2003;45(4):241-6. DOI: 10.1016/S0378-5122(03)00080-X
41. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of

- life and hot flashes during menopause. *Menopause* 2006;13(4):631-42. DOI: 10.1097/01.gme.0000191882.59799.67
42. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nasca M, Zhou J-R. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *J Womens Health* 2007;16(3):361-9. DOI: 10.1089/jwh.2006.0207
 43. The North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health. *Menopause* 2011;18(7):732-53. DOI: 10.1097/gme.0b013e-31821fc8e0
 44. Fitzpatrick M. Soy formulas and the effects of isoflavones on the thyroid. *N Z Med J* 2000;113(1103):24-6.
 45. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean. *Biochem Pharmacol* 1997;54(10):1087-96. DOI: 10.1016/S0006-2952(97)00301-8
 46. Bitto A, Polito F, Atteritano M, Altavilla D, Mazzaferro S, Marini H, et al. Genistein aglycone does not affect thyroid function: results from a three-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):3067-72. DOI: 10.1210/jc.2009-2779
 47. Crawford BA, Cowell CT, Emder PJ, Learoyd DL, Chua EL, Sinn J, et al. Iodine toxicity from soy milk and seaweed ingestion is associated with serious thyroid dysfunction. *Med J Aust* 2010;193(7):413-5. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03972.x
 48. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid* 2006;16(3):249-58. DOI: 10.1089/thy.2006.16.249
 49. Conrad SC. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004;89(1):37-40. DOI: 10.1136/adc.2002.009365
 50. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(6):781-92. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.006
 51. Otun J, Sahebkar A, Östlundh L, Atkin SL, Sathyapalan T. Systematic review and meta-analysis on the effect of soy on thyroid function. *Sci Rep* 2019;9(1):3964. DOI: 10.1038/s41598-019-40647-x
 52. Ryan-Borchers T, Chew B, Park JS, McGuire M, Fournier L, Beerman K. Effects of dietary and supplemental forms of isoflavones on thyroid function in healthy postmenopausal women. *Top Clin Nutr* 2008;23(1):13-22. DOI: 10.1097/j.tcn.0000312076.38329.55
 53. Akhlaghi M, Zare M, Nouripour F. Effect of soy and soy isoflavones on obesity-related anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Adv Nutr An Int Rev J* 2017;8(5):705-17. DOI: 10.3945/an.117.015370
 54. Faghih S, Abadi AR, Hedayati M, Kimiagar SM. Comparison of the effects of cows' milk, fortified soy milk, and calcium supplement on weight and fat loss in premenopausal overweight and obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(7):499-503. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.11.013
 55. Moriguchi EH, Yamori Y, Mori M, Sagara M, Mori H, Sakuma T, et al. New beverage for cardiovascular health, proposal based on Oriental and Occidental food culture from a world-wide epidemiological study. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:S3-7. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2007.00398.x
 56. Nourieh Z, Keshavarz SA, Attar MJH, Azadbakht L. Effects of soy milk consumption on inflammatory markers and lipid profiles among non-menopausal overweight and obese female adults. *J Res Med Sci* 2012;17(1 SPL.1):7-12.
 57. Azadbakht L, Nurbakhsh S. Effect of soy drink replacement in a weight reducing diet on anthropometric values and blood pressure among overweight and obese female youths. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20(3):383-9.
 58. Eslami O, Shidfar F. Soy milk: a functional beverage with hypocholesterolemic effects? A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019;42:82-8. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.11.001
 59. Vanhees K, de Bock L, Godschalk RWL, van Schooten FJ, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB. Prenatal exposure to flavonoids: implication for cancer risk. *Toxicol Sci* 2011;120(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/kfq388
 60. Peng J-H, Zhu J-D, Mi M-T, Li F-J, Cai L, Dong J-Z, et al. Prepubertal genistein exposure affects erbB2/Akt signal and reduces rat mammary tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(2):110-9. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e-3283362a3e
 61. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):483-8.
 62. Korde LA, Wu AH, Fears T, Nomura AMY, West DW, Kolonel LN, et al. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1050-9.
 63. Lee S-A, Shu X-O, Li H, Yang G, Cai H, Wen W, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1920-6.
 64. Baglia ML, Zheng W, Li H, Yang G, Gao J, Gao Y-T, et al. The association of soy food consumption with the risk of subtype of breast cancers defined by hormone receptor and HER2 status. *Int J Cancer* 2016;139(4):742-8.
 65. Lee SM, Han HW, Yim SY. Beneficial effects of soy milk and fiber on high cholesterol diet-induced alteration of gut microbiota and inflammatory gene expression in rats. *Food Funct* 2015;6(2):492-500.
 66. Inoguchi S, Ohashi Y, Narai-Kanayama A, Aso K, Nakagaki T, Fujisawa T. Effects of non-fermented and fermented soybean milk intake on faecal microbiota and faecal metabolites in humans. *Int J Food Sci Nutr* 2012;63(4):402-10.
 67. Cheng I-C. Effect of fermented soy milk on the intestinal bacterial ecosystem. *World J Gastroenterol* 2005;11(8):1225.
 68. Huang H, Krishnan HB, Pham Q, Yu LL, Wang TTY. Soy and gut microbiota: interaction and implication for human health. *J Agric Food Chem* 2016;64(46):8695-709.
 69. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):861-8.
 70. Rogers M. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9(32):2643-58.
 71. Zhang X, Shu X-O, Li H, Yang G, Li Q, Gao Y-T, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1890.
 72. Koh W-P, Wu AH, Wang R, Ang L-W, Heng D, Yuan J-M, et al. Gender-specific associations between soy and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2009;170(7):901-9.
 73. Matthews VL, Knutson SF, Beeson WL, Fraser GE. Soy milk and dairy consumption is independently associated with ultrasound attenuation of the heel bone among postmenopausal women: the Adventist Health Study-2. *Nutr Res* 2011;31(10):766-75.
 74. Ma D-F, Qin L-Q, Wang P-Y, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27(1):57-64.
 75. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):33-42.
 76. Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP, McCabe L, Jackson GS, Peacock M, et al. Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102(3):695-703.
 77. Lewis S. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms. *Arch Intern Med* 2011;171(15):1363.
 78. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, Hanson LN, Stewart JW, Hanson KB, et al. The Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss (SIRBL) Study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010;91(1):218-30.
 79. Tai TY, Tsai KS, Tu ST, Wu JS, Chang CI, Chen CL, et al. The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012;23(5):1571-80.
 80. Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di Stefano V, et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4787-96.
 81. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2017;ajcn151464.
 82. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather-Tait S, Flynn A, Golly I, Korhonen H, et al. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and maintenance of bone mineral density (ID 1655) and reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 1704, 2140, 3093, 3154, 3590) (further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2012;10(8):1-36.



Revisión

Modelos de composición corporal basados en antropometría: revisión sistemática de literatura

Body composition models based on anthropometry: systematic literature review

Francisco Eraso-Checa^{1,2}, Ricardo Rosero^{2,3}, Carlos González^{2,4}, David Cortés^{3,5}, Eder Hernández^{6,7}, Juan Polanco⁸, Carolina Díaz-Tribaldos³

¹Programa de Ingeniería Electrónica. Universidad CESMAG. Pasto, Colombia. ²Grupo de investigación RAMPA. Universidad CESMAG. Pasto, Colombia. ³Clinica de Obesidad y Metabolismo KyloGrammo. Bogotá D.C., Colombia. ⁴Programa de Ingeniería de Sistemas. Universidad CESMAG. Pasto, Colombia. ⁵Facultad de Medicina Universidad Antonio Nariño. Bogotá D.C., Colombia. ⁶Departamento de Medicina Interna. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia. ⁷Clinica de Obesidad y Control Metabólico. Centro de Investigación. Hospital Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia. ⁸AUNA-Clinica Las Américas. Medellín, Colombia

Resumen

La determinación de la composición corporal se realiza a través de métodos de medición que requieren el uso de equipos especializados de difícil adquisición y manipulación. Por esta razón, diferentes autores han desarrollado modelos matemáticos para su cálculo. El objetivo de esta revisión fue analizar los trabajos realizados en modelos matemáticos para la determinación de variables de composición corporal a partir de medidas antropométricas, respondiendo las siguientes preguntas: ¿cuál es la variable corporal que el modelo predice?, ¿cuáles son las variables de entrada para el desarrollo del modelo?, ¿cómo es la tipificación de pacientes en cada modelo?, ¿qué método de análisis de datos es utilizado? y ¿cómo se evaluó el modelo? Se limitó la búsqueda a las revistas que se encuentran en los repositorios de las áreas de Medicina, Enfermería, Bioquímica, Biología, Salud, Farmacología, Inmunología, Ingeniería y Matemáticas. Se encontraron 424 artículos que se redujeron a 30 al aplicar el proceso de revisión sistemática de literatura. Se observa que los estudios analizados se orientan a la predicción de variables relacionadas con la masa grasa corporal. Los resultados de evaluación encontrados para masa libre de grasa, masa grasa y tasa metabólica basal difieren dependiendo de la técnica de comparación y los segmentos corporales analizados. La evaluación se basa principalmente en correlación intraclass, correlación de Pearson y el coeficiente de determinación (r^2) y se denota una buena correlación para la población objeto de estudio.

Abstract

The body composition determination is carried out through measurement methods that require the use of specialized equipment that is difficult to acquire and manipulate. Therefore, different authors have developed mathematical models for its calculation. The target of this review was to analyze the work carried out on mathematical models of body composition variables from different anthropometric measurements, answering the following questions: what is the corporal variable that the model predicts?, what are the input variables for model development?, how is the patients typification in each model?, what data analysis method has been used?, and how has been the model evaluated? The search was limited to journals found in repositories in the areas of Medicine, Nursing, Biochemistry, Biology, Health, Pharmacology, Immunology, Engineering, and Mathematics. Four hundred and twenty-four articles were found, which were reduced to 30 by applying the systematic literature review process. The analyzed studies are oriented to the prediction of variables related to body fat mass. The evaluation results found for fat-free mass, fat mass and metabolic rate differ according to the comparison technique and the body segments analyzed. The evaluation is mainly based on the intraclass correlation, the Pearson correlation and the coefficient of determination (r^2), and they present a good correlation for the population under study.

Keywords:

Antropometría. Body composition. Body composition models

Recibido: 27/07/2022 • Aceptado: 12/02/2023

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

Eraso-Checa F, Rosero R, González C, Cortés D, Hernández E, Polanco J, Díaz-Tribaldos C. Modelos de composición corporal basados en antropometría: revisión sistemática de literatura. Nutr Hosp 2023;40(5):1068-1079

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04377>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Francisco Eraso-Checa. Grupo de investigación RAMPA. Universidad CESMAG. Ctra. 20a, 14-54. Pasto, Colombia
e-mail: feraso@unicesmag.edu.co

INTRODUCCIÓN

El análisis de la composición corporal constituye una parte fundamental en la valoración del estado nutricional de los seres vivos. Para llevar a cabo un adecuado análisis es necesario delimitar los diferentes componentes, fraccionamiento del que resultarán distintos modelos de composición corporal. El primero de ellos, propuesto por Matiegka en 1921, desarrolla un modelo tetracompartimental (1), basado en cuatro componentes básicos: la masa grasa, la masa muscular, la masa ósea y la masa residual. Posteriormente, Behnke (2) postula el análisis de la composición corporal bicompartmental basado en la aplicación del principio de Arquímedes, en el cual el peso corporal estaba representado por dos componentes fundamentales, la masa grasa y la masa libre de grasa. A partir de este, se desarrolla el modelo de Keys y Brozek (3), quienes dividen la composición corporal en cuatro componentes básicos: masa grasa, masa ósea, agua y proteína. Estos modelos cambiarían en los noventa, cuando Berral (4) desarrolla el modelo pentacompartimental, que cuenta con un primer *nivel atómico* o elemental (O^2 , Ca^{2+} , H^- , N^+); un segundo nivel, conocido como *molecular* o químico, compuesto por agua, lípidos, proteínas, glucógeno y minerales; el tercer nivel o *celular*, que se refiere a masa celular, líquidos extracelulares, sólidos extracelulares y grasa; el cuarto nivel, conocido como *histológico* o tisular, que contempla elementos como músculo esquelético, músculo no esquelético, tejidos blandos, el tejido adiposo y el hueso; y finalmente, el quinto nivel, que se conoce como nivel corporal total o global.

Al determinar los compartimientos corporales, y clasificar al individuo según su morfotipo y fenotipo corporal, se debe realizar una adecuada valoración del estado nutricional, pues esta permite cuantificar las reservas corporales y, por tanto, detectar y corregir problemas en los que existe un exceso de grasa indistintamente del índice de masa corporal (IMC) o condiciones donde se puede observar masa muscular disminuida (sarcopenia). Así, a través del estudio de la composición corporal, contextualizada con los datos clínicos y metabólicos del paciente, se pueden evaluar y sugerir opciones nutricionales que podrían mejorar los hallazgos observados, además de optimizar la actividad física con una prescripción de ejercicio más individualizada según compartimentos corporales.

Los métodos de análisis de composición corporal pueden ser directos, indirectos y doblemente indirectos (5). Los directos están relacionados con la manipulación de tejidos en una práctica que solo puede ser realizada con cadáveres, mientras que los indirectos corresponden a la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la absorciometría dual de rayos X (DEXA), la hidrodensitometría y la pletismografía. Estos métodos tienen la desventaja de requerir equipos especializados y ser de alto costo. Los métodos doblemente indirectos son los más utilizados, y corresponden a los métodos de análisis por impedancia bioeléctrica (BIA) y antropometría (6).

El TAC determina el área muscular de sección transversal y grasa abdominal mediante el uso de un escáner de emisión de rayos X (7) y tiene una precisión r^2 de 0,99 y un coeficiente

de variación entre 1,2 % y 4,3 % (8). La RMN permite la acción de un campo magnético en núcleos atómicos de hidrógeno aplicados a los tejidos del cuerpo, de tal forma que se generan imágenes relacionadas con la distribución del tejido musculoesquelético y adiposo (9). La DEXA estima masa muscular, masa grasa y densidad mineral ósea mediante la aplicación del efecto fotoeléctrico y el efecto Compton, debido a la modificación de la longitud de onda de un fotón de rayos X (8,10). La hidrodensitometría permite medir el volumen corporal de acuerdo al principio de Arquímedes, mediante el desplazamiento del volumen de agua generado cuando un cuerpo se sumerge en un depósito de agua. El cuerpo del individuo se pesa antes de ser sumergido y, una vez sumergido, se mide el volumen residual corporal. La densidad corporal se calcula dividiendo el peso corporal por el volumen corporal ajustado (11,12). La pletismografía utiliza la ley de Boyle para determinar la relación entre presión y volumen y, por medio de la densitometría, establece la composición corporal; cuenta con una precisión r^2 de entre 0,84 y 0,9 (13,14).

La BIA mide la resistencia o impedancia del cuerpo a una corriente eléctrica pequeña, indetectable para el sujeto. Debido a que el tejido magro contiene un alto nivel de agua y electrolitos, actúa como un conductor eléctrico, mientras que el tejido graso actúa como aislante. A partir de esta diferencia, se logra estimar compartimientos como la masa libre de grasa restando la masa grasa del peso corporal total (15).

Todas las técnicas de medición indirecta dependen de equipos cuyo costo puede ser elevado, con acceso restringido y requerimiento de entrenamiento para su adecuada operación. En el caso del TAC y la DEXA, no es factible su uso continuo en un mismo paciente para hacer múltiples mediciones en cortos períodos de tiempo, dado el riesgo de afectar la salud por radiación. Aunque la BIA es de bajo o nulo riesgo en salud, requiere un mínimo nivel de entrenamiento e interpretación para su realización. En el mercado se dispone de diferentes marcas de dispositivos BIA, sin embargo, su uso en el contexto médico requiere de equipos con comprobada validación para la medición de los diferentes compartimentos, sumado a un número suficiente de frecuencias y canales de corriente que permitan discriminar la distribución del agua intracelular y extracelular como estimadora de la integridad celular.

Las técnicas basadas en antropometría, mediante la medición de las dimensiones corporales como peso, talla, pliegues cutáneos y circunferencias, sumado al cálculo de índices como el IMC, el índice cintura-cadera (ICC) y el índice cintura-altura (ICA), permiten una cuantificación de los compartimentos que, aunque menos precisa, es económica y no es compleja ni riesgosa para los pacientes (16). El grosor de pliegues cutáneos, que puede medirse en más de 19 lugares, es un predictor de obesidad debido a que entre el 40 % y el 60 % de la grasa se encuentra en la región subcutánea (17). La medición de circunferencia se puede realizar en más de 17 lugares y estiman la masa musculoesquelética (MME) y la distribución de grasa. La medición del ancho de los huesos no es tan utilizada, pero permite evaluar crecimiento en niños y tamaño del marco corporal (17).

Existen modelos de composición corporal basados en antropometría que utilizan ecuaciones o sistemas de ecuaciones

matemáticas para determinar una variable corporal no medible, específicamente masa grasa y muscular, a partir de las mediciones antropométricas como el índice de conicidad o índice cadera-cintura (18). Para el desarrollo de estos modelos, los diferentes autores correlacionan los valores antropométricos con los resultados de los métodos indirectos y doblemente indirectos, para luego hacer validaciones en poblaciones específicas, lo-grando mejorar la confiabilidad del modelo en estas poblaciones.

El presente artículo presenta un proceso de revisión sistemática de literatura de 30 artículos que desarrollan modelos de composición corporal basados en antropometría, para determinar variables específicas como porcentaje de grasa corporal (PGC), masa grasa corporal (MGC), masa libre de grasa (MLG), masa musculoesquelética (MME) y tasa metabólica basal (TMB), comparados con alguna de las técnicas directas o indirectas y evaluados mediante el test Bland-Altman, análisis de correlación de Pearson, índice de correlación intraclass, coeficiente de Lin, t de Student, los coeficientes de determinación (r^2) y el error relativo.

MÉTODOS

Este trabajo utiliza la metodología de revisión sistemática de literatura (RSL) de la Universidad de Keele, la cual permite resumir la evidencia existente de los modelos de composición corporal basados en antropometría, proporcionando un marco de entendimiento y una delimitación de la evidencia empírica, identificando las brechas en la literatura actual que permitan sugerir áreas para futuras investigaciones en este campo (19).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para la selección de los estudios científicos fueron: a) estudios observacionales descriptivos (estudios de correlaciones, serie de casos, estudios poblacionales; estudios analíticos: estudio de casos y controles y pruebas diagnósticas; y estudios experimentales; b) literatura que diera respuesta a cinco preguntas: 1. ¿cuál es la variable corporal que el modelo predice? 2. ¿cuáles son las variables de entrada para el desarrollo del modelo?, 3. ¿cómo es la tipificación de pacientes en cada modelo?, 4. ¿qué método de análisis de datos es utilizado en cada estudio? y 5. ¿cuál es la métrica de evaluación utilizada en cada uno de los modelos?; c) estudios en humanos, independiente de su peso; y e) sujetos adultos (mayores de 18 años).

Por otro lado, como criterios de exclusión se establecieron: a) estudios científicos publicados en forma de resumen, comunicaciones cortas y/o cuyos datos no estuviesen publicados; b) reportes de caso; c) estudios sin resultados publicados; d) estudios en infantiles; e) estudios en animales; y f) estudios con pacientes con otras enfermedades que puedan afectar la composición corporal, como anorexia, enfermedades oncológicas o reumatológicas y población con limitaciones en movilidad por amputaciones, entre otros.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda de artículos se realizó en bases de datos informatizadas *on-line* relevantes en áreas de Medicina, Enfermería, Bioquímica, Biología, Salud, Farmacología, Inmunología, Ingeniería y Matemáticas, hasta 2022, en idiomas inglés, español, francés y portugués. Las bases usadas fueron: PubMed, Scopus, Science Direct e IEEE Xplore. La cadena de búsqueda contiene palabras y frases clave acompañadas de sinónimos, expresiones alternativas y operadores booleanos. La búsqueda y la cadena de palabras utilizada fue la siguiente: *(body AND composition AND models OR body AND index) AND (anthropometric AND equations OR kineanthropometric)*. El no modificar la cadena de búsqueda, en los diferentes repositorios, asegura una revisión imparcial de resultados y el uso de diferentes repositorios asegura una búsqueda exhaustiva (20,21).

EXTRACCIÓN DE DATOS

Todas las variables metodológicas fueron extraídas, registradas y analizadas en todos los artículos por los investigadores. Aquellos artículos que no especificaron explícitamente alguna de las variables anteriores recibieron la categorización en dicha sección de "no encontrado", sin ser eliminados del proceso de análisis por este hecho. Este método de extracción de datos ha sido recomendado por Cochrane Collaboration Back Review Group para la realización de revisiones sistemáticas (20).

SELECCIÓN Y ESPECIFICACIÓN DE ARTÍCULOS SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En la primera búsqueda se encontró un total de 424 artículos, y al aplicar criterios de inclusión y exclusión se redujo la cifra a 216 documentos. De estos artículos preseleccionados, se descartaron 144 por estar repetidos o por revisión de título y resumen.

A continuación, se procedió a descargar los documentos resultantes y se empleó la escala Physiotherapy Evidence Database (PEDro) (23) para analizar la calidad metodológica de todos los artículos seleccionados. La escala PEDro es una herramienta diseñada para evaluar la calidad metodológica de los diseños clínicos y empleada en numerosas revisiones bibliográficas. La escala PEDro presenta un total de once ítems. El ítem 1 hace referencia a la validez externa del estudio, mientras que los ítems 2-9 hacen referencia a la validez interna y los ítems 10 y 11 indican si la información estadística aportada por los autores permite interpretar los resultados de forma adecuada. Todos los ítems de esta lista están dicotomizados como "sí", "no" o "no informa". Cada ítem contestado como "sí" suma un punto, mientras que los ítems contestados como "no" o "no informa" no reciben puntuación alguna. Esto permitió realizar una selección más específica, corroborando que los artículos respondieran las preguntas

de investigación, principalmente las preguntas 1, 2 y 5. De esta forma, se llegó a una selección de un total de 72 artículos, es decir, un 16,9 % del material original.

EVALUAR LA CALIDAD DE LOS RESULTADOS

Los criterios de calidad para la evaluación de los artículos seleccionados corresponden a la claridad de la respuesta a las preguntas formuladas en el literal a, especialmente las preguntas 1, 2 y 5.

Se realizó la lectura completa de los 72 artículos, teniendo en cuenta el rigor en el análisis e interpretación de los datos para la elaboración de los modelos, la metodología utilizada, el método de análisis de datos y la validación. De esta forma, se obtuvieron 38 artículos y de estos, se descartaron ocho debido a que su población corresponde a menores de 18 años. El repositorio final es de 30 artículo analizados.

INTERPRETAR, ANALIZAR Y DESARROLLAR UNA SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Los documentos filtrados y depurados se organizaron teniendo en cuenta los metadatos correspondientes a autores, título, año de publicación y resumen. El análisis se realiza a partir de las respuestas a los elementos del literal a, organizando los artículos por variables de salida, específicamente de carácter muscular

o graso; variables de entrada, teniendo en cuenta la cantidad o complejidad de las medidas; tipo de población, debido a que los modelos pueden ser válidos únicamente para poblaciones con características particulares; el método de análisis numérico, generalmente estadístico; y la forma de evaluación de estos proyectos, que se relacionan con herramientas cuantitativas como el Test Bland-Altman, análisis de correlación de Pearson, índice de correlación intraclass, coeficiente de Lin, t de Student, los coeficientes de determinación (r^2) y el error relativo. Esta evaluación se realiza comparando los resultados obtenidos por las ecuaciones y los valores de la variable de salida medidos por la técnica indirecta utilizada en cada uno de los trabajos.

RESULTADOS

GENERALIDADES

Los documentos analizados presentan dos tipos de metodología: la primera corresponde al desarrollo de ecuaciones a partir de valores encontrados por los métodos de análisis de composición corporal basados en equipos médicos y la segunda permite la validación de ecuaciones, desarrolladas por otros autores, en contextos específicos. La figura 1 presenta de manera cuantitativa el total de documentos resultantes de cada etapa y denota que solo el 7 % del total artículos encontrados se determinó apto para análisis de datos.

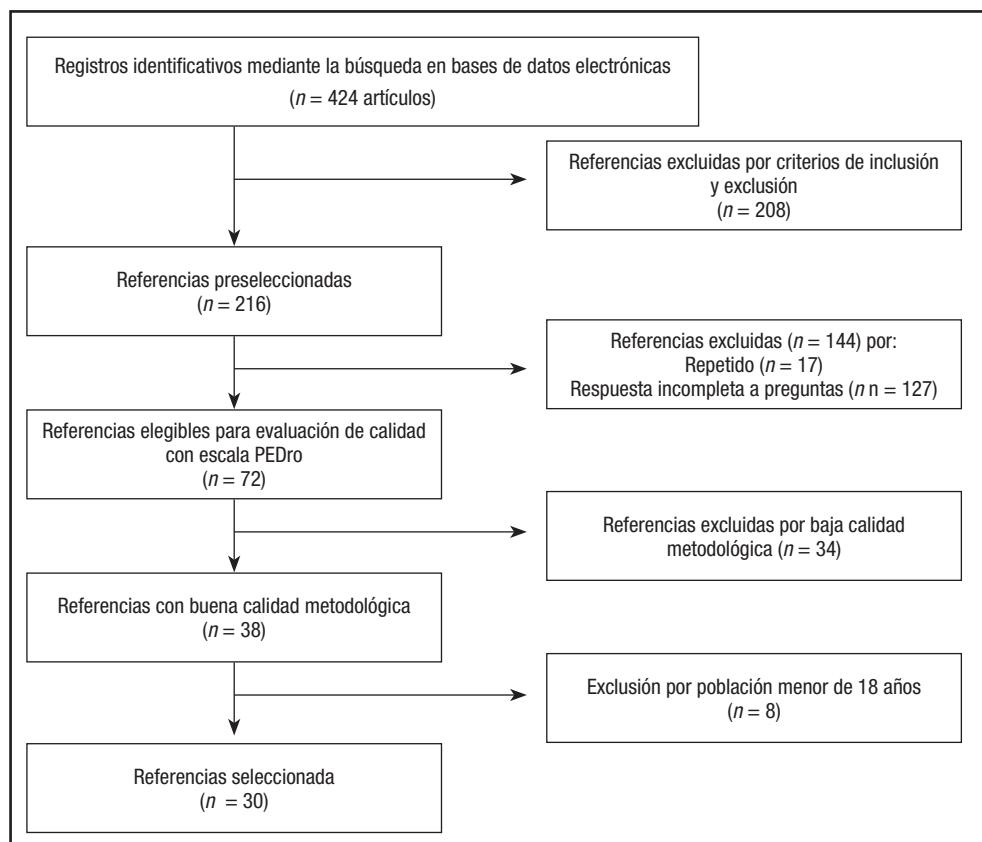


Figura 1.

Diagrama de flujo de PRISMA para selección de artículos.

VARIABLE DE PREDICCIÓN

Analizadas las 30 fuentes, se observa una tendencia general orientada al cálculo de grasa corporal, bien sea MGC o PGC. El 66 % de los artículos revisados predice una de estas variables, 14 de ellos (47 %) calculan PGC, 13 lo hacen de manera exclusiva y uno incluye la variable MGC. Siete calculan MGC (23 %), cuatro de ellos lo hacen de manera exclusiva, dos incluyen la predicción de músculo representado por MME y el restante incluye PGC. Ocho artículos (27 %) elaboran ecuaciones para determinar músculo (MME) y cinco de estos lo hacen de manera exclusiva. Un artículo calcula MLG en conjunto con MME. Finalmente, solo dos artículos (7 %) se enfocan en el cálculo de energía representada en la tasa metabólica basal (TMB).

La tabla I presenta el resumen cuantitativo de las variables de predicción por artículo. Estas se agrupan de acuerdo al conjunto de variables que procesa cada documento.

Tabla I. Resultados variables de predicción

| Variable que predice | Cantidad | Referencia |
|----------------------|----------|------------------|
| MGC | 4 | (27-30) |
| MGC MME | 2 | (24,31) |
| MLG | 2 | (22,25) |
| MLG MME | 1 | (32) |
| MME | 5 | (33-37) |
| PGC | 13 | (11,12,26,38-47) |
| PGC MGC | 1 | (23) |
| TMB | 2 | (21,48) |
| Total general | 30 | |

MGC: masa grasa corporal; MME: masa musculoesquelética; MLG: masa libre de grasa; PGC: porcentaje de grasa corporal; TMB: tasa metabólica basal.

VARIABLES DE ENTRADA

Las variables de entrada o variables independientes utilizadas por los artículos para el desarrollo de sus sistemas de ecuaciones fueron disímiles entre sí. A pesar de que los documentos predicen una misma variable, los parámetros utilizados para su cálculo no necesariamente fueron los mismos.

Las variables independientes utilizadas para el desarrollo de los modelos varían de acuerdo con la variable de predicción y los procesos metodológicos propios de cada proyecto.

Las variables encontradas se clasifican según sexo, edad, raza y medidas antropométricas como: peso, talla, circunferencias, pliegues, ancho de huesos y otras medidas como impedancia, volumen corporal, agua, contenido mineral y disolución isotópica.

La tabla II detalla la cantidad de documentos que incluyen una determinada variable. La talla es el elemento que más se repite en las ecuaciones revisadas, pero no corresponde a un 100 % de inclusión; 23 de los 30 la utilizan en sus ecuaciones, lo que corresponde a un 77 %. La segunda variable más usada fue el peso (63 %) y el 43 % de los estudios incluyen la edad. La medida antropométrica de pliegues de tríceps también tuvo una participación significativa dentro documentos, con un 30 %, al

Tabla II. Cuantificación de variables de entrada por proyecto

| Variables de entrada | Total documentos que la usan |
|------------------------|------------------------------|
| Sexo | 8 |
| Edad | 13 |
| Raza | 2 |
| <i>Antropometría</i> | |
| Peso | 19 |
| Talla | 23 |
| <i>Circunferencias</i> | |
| Antebrazo | 2 |
| Brazo | 5 |
| Cadera | 6 |
| Pantorrilla | 4 |
| Cintura | 13 |
| Cuello | 1 |
| Muslo | 5 |
| Pierna | 1 |
| Glúteo | 1 |
| Muñeca | 1 |
| Pecho | 1 |
| <i>Pliegues</i> | |
| Pecho | 1 |
| Axila | 3 |
| Tríceps | 9 |
| Bíceps | 7 |
| Subescapular | 6 |
| Abdominal | 2 |
| Muslo | 3 |
| Pantorrilla | 4 |
| Suprailiaco | 6 |
| Ancho de huesos | 1 |
| <i>Otros</i> | |
| Impedancia | 4 |
| Volumen corporal | 2 |
| Agua corporal | 2 |
| Contenido mineral | 2 |

igual que la de circunferencia de cintura, con un 43,3 %; el sexo se registra ocho veces (26,7 %), pero las demás variables son utilizadas por menos de diez documentos.

Además de las variables antropométricas, cuatro de los referentes (21-25) incluyen dentro de sus ecuaciones medidas de impedancia o resistencia. Se observó que dos artículos (26,27) basan sus cálculos en el modelo de cuatro componentes de Fuller 4C, que incluye datos de volumen corporal, agua y contenido mineral.

Once de 18 estudios que predicen grasa, bien sea a nivel de masa en kilogramos o porcentaje, se apoyan en la medida de circunferencias para la realización de sus cálculos y cuatro referentes que calculan músculo hacen uso de estas mediciones. Ocho estudios de 18 que predicen grasa utilizan las medidas de pliegues y solo uno que predice músculo utiliza los pliegues en sus ecuaciones. En la tabla VI se encuentran las ecuaciones por referente.

TIPIFICACIÓN DE PACIENTES

La población analizada total suma 13.130 pacientes, sin embargo, las poblaciones entre los estudios no son comparables entre sí, dadas las diferencias en las características demográficas y las condiciones físicas y de morbilidad de cada grupo poblacional.

La tabla III contiene la tipificación de pacientes de cada uno de los 30 estudios analizados: siete de ellos solo analizan mujeres, siete solo analizan hombres, cuatro no especifican el sexo y el resto incluyen información de ambos sexos. El estudio que menos participantes reclutó corresponde a una población de 34 individuos italianos con obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$). La mayor densidad de población de los estudios revisados fue de 2.225 pacientes italianos con obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Tabla III. Caracterización población estudios revisados

| Referencia | Población | Hombres | Mujeres | Edades | Raza | País | Condición |
|------------|-----------|---------|---------|------------|-----------|----------------|---|
| (32) | 498 | 166 | 332 | > 50 | NE | Taiwán | Sana |
| (31) | 257 | 257 | 0 | 34,8-53,8 | Caucásica | Suiza | Atletas de alto rendimiento |
| (11) | 74 | 74 | 0 | 20,3-48,5 | NE | Reino Unido | NE |
| (38) | 1.031 | 0 | 1.031 | NE | Caucásica | Italia | Sana - Clasificados por nivel de obesidad |
| (48) | 101 | 0 | 101 | 26,3-46,3 | NE | Brasil | Obesidad clase III ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$) |
| (39) | 700 | 398 | 302 | 20-62 | NE | Israel | Sana |
| (40) | 810 | 283 | 527 | 18-59 | Asiática | Japón | Sana |
| (41) | 40 | 15 | 25 | 61-84 | Caucásica | Italia | NE |
| (33) | 986 | 611 | 375 | > 65 | NE | Australia | NE |
| (34) | 763 | 345 | 418 | 18-69 | Asiática | China | NE |
| (30) | 600 | 292 | 308 | 18-65 | Asiática | Indonesia | NE |
| (26) | 78 | 25 | 53 | 18-20,4 | NE | Estados Unidos | Sana |
| (35) | 34 | 0 | 34 | 39,7-54,9 | Caucásica | Italia | Obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) |
| (21) | 2.225 | 797 | 1.428 | 18-65 | NE | Italia | Obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) |
| (22) | 72 | 35 | 37 | 60-83 | NE | NE | NE |
| (23) | 102 | 45 | 57 | 30-45 | NE | Italia | Diabetes |
| (24) | 115 | 32 | 83 | 18-60 | NE | NE | Obesidad severa ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$) |
| (25) | 116 | 61 | 55 | 49,3-82,25 | NE | Georgia | 86 problemas crónicos corazón, 30 sanos |
| (42) | 132 | 52 | 80 | > 60 | NE | Brasil | NE |
| (43) | 127 | NE | NE | 60-91 | NE | Brasil | NE |
| (44) | 78 | 29 | 49 | 35-68 | NE | Brasil | Sobrepeso y obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) |
| (28) | 416 | 194 | 222 | 18-88 | NE | Escocia | NE |
| (36) | 1.262 | 837 | 425 | > 40 | NE | Japón | NE |
| (12) | 151 | 0 | 151 | 18-59 | NE | Colombia | NE |

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (Cont.). Caracterización población estudios revisados

| Referencia | Población | Hombres | Mujeres | Edades | Raza | País | Condición |
|------------|-----------|---------|---------|-----------|--|----------------|--|
| (45) | 642 | 234 | 408 | 18-80 | NE | Grecia | NE |
| (29) | 196 | 0 | 196 | | | Grecia | Posmenopausia |
| (46) | 130 | 0 | 130 | 18-35 | NE | Brasil | NE |
| (47) | 1.136 | 518 | 618 | 18-81 | Asiática Caucásica | Irlanda | NE |
| (37) | 131 | 131 | 0 | 18-36 | NE | Brasil | Estudiantes universitarios Educación física |
| (27) | 127 | NE | NE | 26,4-45,2 | Caucásica (104) Afroamericana (19) Hispánica (3) | Estados Unidos | NE |

NE: no especificada.

En cuanto a particularidades, los estudios no son específicos en ellas, de manera explícita: cuatro estudios trabajan con población completamente sana; dos, con atletas en formación o de alto rendimiento; dos, con población que padece algún tipo de morbilidad; y cinco estudios se enfocan en población con sobrepeso y obesidad.

MÉTODOS DE ANÁLISIS

Todos los estudios desarrollan un comparativo cuantitativo con alguno de los métodos de análisis de composición corporal, directos, indirectos o doblemente indirectos, e incluso se observan trabajos que comparan con más de un método. De los 30 trabajos analizados, 20 utilizan DEXA; 15 lo hacen de manera exclusiva, pero cinco lo utilizan en conjunto con otros métodos como BIA (5), pleismografía (1) e hidrodensitometría (1). En once artículos se correlacionan los resultados de las ecuaciones con el método de impedancia bioeléctrica; seis lo hacen de manera exclusiva y cinco lo combinan con DEXA. Los cuatro artículos restantes utilizan otros métodos, como se observa en la tabla IV.

MÉTRICA DE EVALUACIÓN

La tabla V, presenta las métricas de evaluación de cada uno de los documentos consultados. Las técnicas utilizadas pueden ser muy diferentes entre sí, pero todos los trabajos parten del análisis de Bland-Altman para comparación de técnicas de medición sobre una misma variable o para verificación de reproducibilidad y la evaluación la realizan mediante diversas técnicas como el índice de correlación intraclass (ICC) (cinco estudios lo utilizan), el coeficiente (r) de correlación de Pearson (nueve estudios), el coeficiente de determinación (r^2) (14 estudios), el error relativo (SEE) (cinco estudios), la distribución de probabilidad p de la t de Student (cuatro estudios), el coeficiente de Lin (tres estudios) y el área bajo la curva (un estudio). Dos documentos no reportan la técnica de evaluación utilizada.

Los resultados de evaluación encontrados difieren dependiendo de la técnica de comparación y la variable de salida. Los valores del índice de correlación intraclass reportados por los

Tabla IV. Herramientas de análisis de composición corporal, directos, indirectos o doblemente indirectos, usadas como comparador cuantitativo

| Etiquetas de fila | Total documentos |
|--|------------------|
| DEXA | 15 |
| DEXA BIA | 3 |
| DEXA BIA Hidrodensitometría | 1 |
| DEXA BIA Pleismografía | 1 |
| Hidrodensitometría | 1 |
| BIA | 6 |
| Pesaje bajo el agua | 1 |
| RMN | 1 |
| Técnica de dilución de óxido de deuterio | 1 |
| <i>Total general</i> | 30 |

DEXA: absorciometría rayos x; BIA: impedancia bioeléctrica;

RMN: resonancia magnética nuclear.

estudios analizados se encuentran entre 0,62 y 0,976. Los índices de correlación de Pearson revisados se encuentran entre 0,7 y 0,96, pero la mayoría de los estudios sitúan esta métrica por encima de 0,8, es decir, que la correlación encontrada es significativamente acertada. En cuanto al coeficiente de determinación (r^2), sus valores son diversos para cada estudio, pero principalmente son mayores de 0,7 y menores de 0,93. En la mayoría de los casos se realiza una segregación por sexo, de tal forma que la métrica de evaluación para una misma técnica difiere para hombres y mujeres.

La tabla VI sintetiza las ecuaciones resultantes en cada uno de los estudios analizados. Para aquellos estudios que trabajan con ecuaciones de terceros, se presenta el nombre de la ecuación utilizada con mejor evaluación.

Tabla V. Evaluación de modelos

| Referencia | ICC Índice correlación intraclass | PCC Coeficiente relación Pearson (r) | Coeficiente de determinación (r^2) | Error relativo (SEE) | t de Student (p) | Coeficiente de Lin |
|------------|--|--|--|---|------------------------------------|---|
| (32) | | | Mujeres 0,9 Hombres 0,85 | | | |
| (31) | Ec. Ball 0,62 Ec. Lee 0,53 | | | | | |
| (11) | | $\geq 0,7$ | 0,85 | | $\geq 0,05$ | |
| (38) | | | 0,758 | | | |
| (48) | | | 0,8 | | | |
| (39) | | | Hombres 0,78 Mujeres 0,65 | | | Hombres 0,89 Mujeres 0,86 |
| (49) | | Peterson 0,88 | | | | Peterson 0,8 |
| (49) | | DEXA Ec. CunBAE 0,93 Ec. BAI 0,9 BIA 0,74 ADP Ec. CunBAE 0,4 Ec. BAI 0,9 | | | | |
| (33) | | | | | | |
| (34) | | | 0,9-0,93 | | 0,05 | |
| (30) | | 0,82-0,86 | 0,67-0,74 | 4,7-5,4 % | | |
| (26) | | | | 3,40 % | | |
| (35) | | | 0,123-0,504 | 4-11 % | | |
| (21) | | | Modelo 1: Hombres 0,621 Mujeres 0,688 Modelo 2: Hombres 0,647 Mujeres 0,707 | | | |
| (22) | | Ec. 1. 0,94 Ec. 2. 0,96 | | | | |
| (23) | | Ec. 1. 0,87 Ec. 2. 0,94 | | | Ec. 1. < 0.0001 Ec. 2. < 0.0001 | |
| (24) | | DEXA MME 0,864 | | | | |
| (25) | | | | | | |
| (42) | | | | | | DEXA Ec. D&W Hombres 0,861 Mujeres 0,726 |
| (43) | | | | Hombres Lean 11,48 % Mujeres Ec. Deurenberg 22,88 % | | |

(Continúa en página siguiente)

Tabla V (Cont.). Evaluación de modelos

| Referencia | ICC Índice correlación intraclass | PCC Coeficiente relación Pearson (r) | Coeficiente de determinación (r ²) | Error relativo (SEE) | t de Student (p) | Coeficiente de Lin |
|------------|--|---|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| (44) | | Deurenberg 0,865 Lean 0,862 CunBae 0,905 | | | | |
| (28) | | | Hombres 0,79 mujeres 0,84 | | | |
| (36) | | DEXA 0,969 BIA Hombres 0,907 Mujeres 0,795 | DEXA 0,938 BIA Hombres 0,843 Mujeres 0,634 | | < 0,001 | |
| (12) | Ec. 1 0,77 Ec. 2 0,76 | | | | | |
| (45) | Ec. 1 0,955 Ec. 2 0,976 | | | | | Ec. 1 0,914 Ec. 2 0,0951 |
| (29) | | | 0,835 | | | |
| (46) | | 0,768 | 0,591 | | | |
| (47) | Hombres 0,92 Mujeres 0,86 | | | Hombres 3,4 % Mujeres 4,1 % | | |
| (37) | 0,85 | | 0,73 | | | |
| (27) | | | | | | |

Tabla VI. Ecuaciones desarrolladas por los estudios revisados

| Referencia | Ecuaciones | Observaciones |
|------------|---|--|
| (32) | MLG = 27,479 + 0,726*peso - 3,383*sexo - 0,672*IMC + 0,514*circunferencia antebrazo - 0,245*circunferencia cadera MME = -4,287 + 0,202*peso - 0,166*circunferencia cadera - 1,484*sexo + 0,173*circunferencia pantorrilla + 0,096*talla + 0,243*circunferencia antebrazo | Masa en kg Medidas en cm Sexo: hombre = 1, mujer = 2 |
| (31) | MGC = 0,465 + 0,180*(S7SF) - 0,0002406*(S7SF) ² + 0,0661*edad MME = Talla*(0,00744*CAG ² + 0,00088*CTG ² + 0,00441*CCG ²) + 2,4*sexo - 0,048*edad + raza + 7,8 | Raza: caucásico = 0, Afro = 1 |
| (38) | PGC = 0,920*peso - 0,004*peso ² - 0,326*talla + 0,263*cadera + 147,110*log(cintura) - 32,309*sqrt(cintura) - 332,116 | |
| (43) | TMB = -139,947 - 586*edad - 12,195*peso + 7316*talla + 3856*cintura + 12,639*MLG + 24,475*MGC | |
| (39) | PGCh = 10,1 - 0,239*talla + 0,808*circunferencia abdomen - 0,518*circunferencia cuello PGCm = 19,2 - 0,239*talla + 0,808*circunferencia abdomen - 0,518*cuello | |
| (40) | PGC = 10,558*sexo + 0,069*edad + 0,667*IMC + 0,314*circunferencia abdomen - 35,881 | Sexo: hombre = 1, mujer = 2 |
| (41) | PGC = -44,988 + 0,503*edad + 10,689*sexo + 3,172*IMC - 0,026*IMC ² + 0,181*IMC*sexo - 0,02*IMC*edad - 0,005*IMC ² *sexo + 0,00021*IMC ² *edad | |
| (33) | MME = 10,047427 + 0,353307*peso - 0,621112*IMC - 0,022741*edad + 5,096201 (si es hombre) | |
| (30) | PGC = 17,026 + 0,509*pliegue tríceps + 0,342*pliegue cresta iliaca - 5,594*sexo | Sexo: hombre = 1, mujer = 0 |
| (26) | MGC = [(2,747*VC) - (0,710*ACT)] + [(1,460*CMO) - (2,050*peso)] | |

(Continúa en página siguiente)

Tabla VI (Cont.). Ecuaciones desarrolladas por los estudios revisados

| Referencia | Ecuaciones | Observaciones |
|------------|---|--|
| (21) | Modelo 1 Hombres TMB = 13,3*peso - 2,54*edad + 866 Mujeres TMB = 13,5*peso - 2,40*edad + 584 Modelo 2 Hombres TMB = 11,5*peso - 3,32*edad + 6,15*BI-Index + 46,1*PhA + 313 Mujeres TMB = 12,3*peso - 2,10*edad + 4,96*BI-Index + 42,7*PhA + 143 | |
| (22) | MLG = 0,671*10 ⁴ *talla ² /Resistencia + 3,1*genero + 3,9 MLG = 0,360*10 ⁴ *talla ² /Resistencia) + 0,359*peso + 4,5*genero - 20*circunferencia muslo + 7,0 | |
| (23) | PGC = 22,3*R*IMC - 2,2 MGC = 1,1*talla ² /R - 3,1 | |
| (24) | MME = 13,861 + 0,259*talla ² /Z - 0,085*edad - 3,983*sexo | Sexo: hombre = 0, mujer = 1 |
| (25) | MLG = 11,78 + 0,499*talla ² /R + 0,134 *peso + 3,449*sexo | Sexo: hombre = 1, mujer = 0 |
| (42) | Dhombres = 1,1765 - 0,0744 log ΣSF Dmujeres = 1,1339 - 0,0645 log ΣSF PGC = (4,95/D) - 4,50)*100% | |
| (43) | Deurenberg: PGC = 1,2*IMC + 0,23*edad - 10,8*sexo - 5,4 Lean: PGChombres = 1,33*IMC + 0,236*edad - 20,2 | Sexo: hombre = 1, mujer = 0 |
| (44) | Deurenberg: PGC = 1,2*IMC + 0,23*edad - 10,8*sexo - 5,4 Lean: PGChombres = 1,33*IMC + 0,236*edad - 20,2 PGCmujeres = 1,21*IMC + 0,262*edad - 6,7 CunBae: PGC = -44,988 + 0,503*edad + 10,689*sexo + 3,172*IMC - 0,026*IMC ² + 0,181*IMC*sexo - 0,02*IMC*edad - 0,005*IMC ² *sexo + 0,00021*IMC ² *edad | Deurenberg: Sexo: hombre = 1, mujer = 0 CunBae: Sexo: Hombre = 0, mujer = 1 |
| (28) | MGChombres = 0,198*peso + 0,478*cintura - 0,147*talla - 12,8 MGC mujeres = 0,789*peso + 0,0786*edad - 0,342*talla + 24,5 | |
| (36) | MME = 2,955*sexo + 0,255*peso - 0,130*circunferencia cintura + 0,308*circunferencia pantorrilla + 0,081*talla - 11,897 | Sexo: hombre = 1, mujer = 0 |
| (12) | PGC1 = 11,76 + 0,324*pliegue tríceps + 0,133*pliegue pantorrilla media + 0,347*pliegue abdomen + 0,068*edad - 0,135*talla PGC2 = 11,37 + 0,404*pliegue tríceps + 0,153*pliegue axilar + 0,264*pliegue abdomen + 0,069*edad - 0,099*talla | |
| (45) | Ec 1 PGC = -0,615 - 10,948*sexo + 0,321*circunferencia cintura + 0,502*circunferencia cadera - 0,39*circunferencia antebrazo - 19,768*talla Ec 2, PGC = -27,787 - 5,515*sexo - 8,419*talla + 0,145*circunferencia cintura + 0,27*circunferencia caderas + 7,509 log(pliegue muslo) + 20,09 log(ΣSF pliegues bíceps, tríceps, suprailiaco, subescapular) - 0,445 circunferencia antebrazo | Sexo: hombre = 1, mujer = 0 |
| (29) | MGC = -31,913 + 0,333*circunferencia cintura + 0,840*IMC + 0,064*(pliegues bíceps + tríceps) | |
| (46) | PGC = -11,85 + 0,2394*circunferencia cintura + 0,713*circunferencia brazo - 0,676*circunferencia antebrazo + 0,502*circunferencia cadera - 0,357*circunferencia muslo - 0,121*peso | |
| (47) | PGChombres = 0,1*edad + 7,6 log(pliegue tríceps) + 8,8 log(pliegue axila) + 11,9 log(pliegue supraespinal) - 11,3 PGCmujeres = 0,1*edad + 39,4 log(circunferencia cintura) + 4,9 log(pliegue axila) + 11 log(pliegue bíceps) + 9,1 log(pliegue pantorrilla) - 73,5 | |
| (37) | Ecuación de Lee MME = talla*(0,00744*circunferencia brazo ² + 0,00088*circunferencia muslo ² + 0,00441*circunferencia pierna ²) + 2,4*sexo - 0,048*edad + Raza + 7,8 | Sexo: hombre = 1, mujer = 0 Raza: asiáticos = -2, afrodescendientes = 1,1, caucásicos = 0 |
| (27) | Ecuación de Wang MGC = 2,748*volumen corporal - 0,699*Total agua + 1,129*mineral huesos - 2,051*peso | |

MGC: masa grasa corporal; MME: masa musculoesquelética; MLG: masa libre de grasa; PGC: porcentaje de grasa corporal; TMB: tasa metabólica basal; IMC: índice de masa corporal; ΣSF: suma del grosor de pliegues cutáneos en pecho, axilar, tríceps, subescapular, abdominal, suprailiaco, hermético; CAG: pliegues cutáneos de brazo; CTG: pliegues cutáneos de muslo; CCG: pliegues cutáneos de pantorrilla; VC: volumen corporal en litros (pletismografía); ACT: agua corporal total en litros (dilución isotópica); CMO: contenido mineral óseo en kg (DEXA); BI-Index: índice de bioimpedancia; PhA: ángulo de fase; R: resistencia del cuerpo; Z: impedancia del cuerpo; ΣSF: sumatoria de ancho de pliegues tríceps, bíceps, subescapular y suprailiaco.

DISCUSIÓN

Al analizar la literatura en relación a composición corporal, se advierte que los investigadores se encuentran interesados específicamente en la cuantificación de masa corporal, principalmente, los compartimientos de grasa y músculo, siendo este último menos valorado. Esto podría deberse a que los investigadores asocian los compartimientos analizados como predictores adecuados de enfermedades, entre ellas, obesidad, sarcopenia y enfermedades asociadas.

Cada uno de los referentes consultados, salvo aquellos que se basan en el modelo 4C que utiliza agua y contenido mineral, no utilizan las mismas variables antropométricas para el cálculo de MGC, PGC, MME, MLG o TMB, por lo tanto, no se evidencia un estándar proveniente de una correlación significativa entre variables de entrada y variables de salida.

El principal método de comparación es DEXA, pero también es muy común el uso de BIA. En ambos casos se requieren equipos especializados que pueden ser de diferentes características. En el caso del DEXA, no se considera prudente su uso frecuente debido al peligro de afectar la salud del paciente por exposición a la radiación. También es importante mencionar que DEXA es adecuado para la cuantificación de masa grasa, pero a nivel de masa muscular no es tan específica, para lo cual el TAC provee el estándar adecuado (7).

Las métricas de evaluación son variadas, pero se analizan las variables principalmente mediante el coeficiente de determinación (r^2) y el coeficiente de correlación de Pearson (r). Los valores resultantes pueden no ser comparables entre estudios debido a que las poblaciones son diferentes y con muchas especificidades, es decir, que cada población tiene características particulares especialmente relacionadas con edades, condiciones físicas y condiciones de salud.

CONCLUSIONES

Los estudios analizados se orientan mayoritariamente a la predicción de variables relacionadas con la masa de grasa corporal, específicamente MGC o PGC, siendo en realidad una variable similar pues el PGC es la cuantificación porcentual del MGC. Su validación puede realizarse con base en cualquier método indirecto o doblemente indirecto, siendo los más utilizados DEXA y BIA. Las ecuaciones encontradas se evalúan principalmente mediante el coeficiente de determinación y el de correlación, pero los resultados, en todos los estudios positivos, se adaptan a las poblaciones objeto de estudio y sus especificidades. La generalización de estos modelos no es aconsejable en otro tipo de poblaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Matiegka J. The testing of physical efficiency. *Am J Phys Anthropol* 1921;4(3):1-70.
- Behnke R, Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. *J Am Med Assoc* 1942;118(7):495. DOI: 10.1001/jama.1942.02830070001001
- Keys A, Brozek J. Body fat in adult man. *Physiol Rev* 1953;33(3). DOI: 10.1152/physrev.1953.33.3.245
- Berral FJ, Escribano A, Berral CJ, Lancho JL. Body composition of top performance athletes determined by a modification of Kerr's method. *Med Sci Sport Exerc* 1992;4-6.
- Costa O, Alonso D, Patrocinio C, Candia R, Paz J. Organización de la composición corporal. *Arch Med Deport* 2015;32(6):387-94.
- Martínez EG. Composición corporal: su importancia en la práctica clínica y algunas técnicas relativamente sencillas para su evaluación. *Salud Uninorte* 2010;26(1):98-116.
- Ayvaz G, Çimen AR. Methods for body composition analysis in adults. *Open Obes J* 2011;3(62-9). DOI: 10.2174/1876823701103010062
- Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: why, when and for who? *Clin Nutr* 2012;31(4):435-47. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.12.011
- Lukaski H. Sarcopenia: assessment of muscle mass. *J Nutr* 1997;127(5):994-7. DOI: 10.1093/jn/127.5.994S
- Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996;271(6):E34-6. DOI: 10.1152/ajpendo.1996.271.6.E941
- Provyn S, Sesboüé B, Sutton L, Scafoglieri A, Tresigne J, Bautmans I, et al. Contrôle de qualité global de 157 formules de prédiction de l'adiposité chez l'homme - Une étude originale. *Sci Sport* 2011;26(3):131-42. DOI: 10.1016/j.scispo.2010.08.005
- Aristizabal JC, Estrada-Restrepo A, García AG. Development and validation of anthropometric equations to estimate body composition in adult women. *Colomb Med* 2018;49(2):154-9. DOI: 10.25100/cm.v49i2.3643
- Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3):453-67. DOI: 10.1093/ajcn/75.3.453
- Sant'Anna MSL, Priore SE, Franceschini SCC. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. *Rev Paul Pediatr* 2009;27(3):315-21. DOI: 10.1590/S0103-05822009000300013
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(5):566-72. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32830b5f23
- González Jiménez E. Composición corporal: estudio y utilidad clínica. *Endocrinol Nutr* 2013;60(2):69-75. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.04.003
- Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:317-26. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06474.x
- Bose K, Mascie-Taylor CGN. Conicity index and waist-hip ratio and their relationship with total cholesterol and blood pressure in middle-aged European and migrant Pakistani men. *Ann Hum Biol* 1998;25(1):11-6. DOI: 10.1080/03014469800005392
- Keele S. Guidelines for performing systematic literature reviews in software engineering. *Tech Report*. Ver. 2.3 EBSE Tech Report. EBSE; 2007.
- van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine (Phila. Pa.)* 1976;28(12):1290-9. DOI: 10.1097/01.BRS.0000065484.95996.AF
- Marra M, Cioffi I, Sammarco R, Santarpia L, Contaldo F, Scalfi L, et al. Are raw BIA variables useful for predicting resting energy expenditure in adults with obesity? *Nutrients* 2019;11(2):216. DOI: 10.3390/nu11020216
- Deurenberg P, Van Der Kooy K, Evers P, Hulshof T. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in a population aged > 60 y. *Am J Clin Nutr* 1990;51(1):3-6. DOI: 10.1093/ajcn/51.1.3
- Buscemi S, Maneri R, Di Noto A, Verga S. Assessment of body composition in humans with different body size. Comparison of plicometry and bio-impedance methods. *Ann Ital Med Int* 1994;9(4):223-7.
- Ballesteros-Pomar MD, González Arnáiz E, Pintor de la Maza B, Barajas Galindo D, Ariadell Cobo D, González Roza L, et al. Bioelectrical impedance analysis as an alternative to dual-energy x-ray absorptiometry in the assessment of fat mass and appendicular lean mass in patients with obesity. *Nutrition* 2022;93:111442. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111442
- Gulatava N, Tabagari N, Tabagari S. Bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic heart failure. *Georgian Med News* 2001;315:94-8. Available from: www.geomednews.org
- Smith-Ryan E, Blue MNM, Hirsch KR, Brewer GJ. Application of a dual energy x-ray absorptiometry derived 4-compartment body composition model: non-discriminatory against leanness and sex. *Clin Nutr ESPEN* 2020;40:401-5. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.033

27. Smith-Ryan E, Mock MG, Ryan ED, Gerstner GR, Trexler ET, Hirsch KR. Validity and reliability of a 4-compartment body composition model using dual energy x-ray absorptiometry-derived body volume. *Clin Nutr* 2017;36(3):825-30. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.05.006
28. Al-Gindan YY, Hankey CR, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean MEJ. Derivation and validation of simple anthropometric equations to predict adipose tissue mass and total fat mass with MRI as the reference method. *Br J Nutr* 2015;114(11):1852-67. DOI: 10.1017/S0007114515003670
29. Kanellakis S, Kourlaba G, Moschonis G, Vandorou A, Manios Y. Development and validation of two equations estimating body composition for overweight and obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010;65(1):64-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.10.012
30. Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. Anthropometry to assess body fat in Indonesian adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27(3):592-8.
31. Knechtle B, Wirth A, Knechtle P, Rosemann T, Rüst CA, Bescós R. Comparación de la masa grasa y muscular estimada en atletas varones de ultra-resistencia utilizando la bioimpedancia eléctrica y diferentes métodos antropométricos. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1420-7.
32. Chien KY, Chen CN, Chen SC, Wang HH, Zhou WS, Chen LH. A community-based approach to learn body mass and appendicular skeletal muscle mass prediction using body circumferences in community-dwelling elderly in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2020;29(1):94-100.
33. Yu S, Appleton S, Chapman I, Adams R, Wittert G, Visvanathan T, et al. An anthropometric prediction equation for appendicular skeletal muscle mass in combination with a measure of muscle function to screen for sarcopenia in primary and aged care. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(1):25-30. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.06.018
34. Wen X, Wang M, Jiang CM, Zhang YM. Anthropometric equation for estimation of appendicular skeletal muscle mass in Chinese adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20(4):551-6.
35. Cavedon V, Milanese C, Zancanaro C. Are body circumferences able to predict strength, muscle mass and bone characteristics in obesity? A preliminary study in women. *Int J Med Sci* 2020;17(7):881. DOI: 10.7150/ijms.41713
36. Kawakami R, Miyachi M, Tanisawa K, Higuchi M, Muraoka I, Oka K, et al. Development and validation of a simple anthropometric equation to predict appendicular skeletal muscle mass. *Clin Nutr* 2021;40(11):5523-30. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.09.032
37. Gobbo LA, Cyrino ES, Petroski EL, Cardoso JR. Validation of anthropometric equations for the estimation of muscular mass by dual energy X-ray absorptiometry in male college students. *Rev Bras Med Esporte* 2008;14(4):376-80. DOI: 10.1590/S1517-86922008000400011
38. De Lorenzo A, Nardi A, Iacopino L, Domino E, Murdolo G, Gavrla C, et al. A new predictive equation for evaluating women body fat percentage and obesity-related cardiovascular disease risk. *J Endocrinol Investig* 2014;37:511-24. DOI: 10.1007/s40618-013-0048-3
39. Lahav Y, Epstein Y, Kedem R, Schermann H. A novel body circumferences-based estimation of percentage body fat. *Br J Nutr* 2018;119(6):720-5. DOI: 10.1017/S0007114518000223
40. Minematsu K, Takamura N, Goto K, Honda S, Aoyagi K, Moji K, et al. A proposed method for the evaluation of body fat in Japanese adults that predicts obesity. *Nutr Res* 2011;31(2):113-21. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.01.008
41. Lara J, Siervo M, Bertoli S, Mathers JC, Battezzati A, Ferraris C, et al. Accuracy of three novel predictive methods for measurements of fat mass in healthy older subjects. *Aging Clin Exp Res* 2014;26(3):319-25. DOI: 10.1007/s40520-013-0169-8
42. Silveira EA, Barbosa LS, Rodrigues APS, Noll M, De Oliveira C. Body fat percentage assessment by skinfold equation, bioimpedance and densitometry in older adults. *Arch Public Heal* 2020;78(1). DOI: 10.1186/s13690-020-00449-4
43. Silveira EA, Barbosa LS, Noll M, Pinheiro HA, De Oliveira C. Body fat percentage prediction in older adults: agreement between anthropometric equations and DXA. *Clin Nutr* 2021;40(4):2091-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.032
44. Martins GQ, Matheus SC, Dos Santos DL, Both DR, Farinha JB, Da Silveira Martins M. Comparação de equações antropométricas para estimativa da gordura corporal em indivíduos com excesso de peso. *Nutr Clin Diet Hosp* 2015;35(3):27-33.
45. Kanellakis S, Kourlaba G, Moschonis G. Development and validation of two equations based on anthropometry, estimating body fat for the Greek adult population. *Obesity* 2017;25(2):408-16. DOI: 10.1002/oby.21736
46. Salamunes CC, Stadnik AMW, Neves EB. Estimation of female body fat percentage based on body circumferences. *Rev Bras Med Esporte* 2018;24(2):97-101. DOI: 10.1590/1517-869220182402181175
47. Leahy S, O'Neill C, Sohun R, Toomey C, Jakeman P. Generalised equations for the prediction of percentage body fat by anthropometry in adult men and women aged 18-81 years. *Br J Nutr* 2013;109(4):678-85. DOI: 10.1017/S0007114512001870
48. De Oliveira AP, Ferreira Nicoletti C, Cortes de Oliveira C, De Souza Pinhel MA, Gomes Quinhoneiro DC, Yumi Noronha N, et al. A new resting metabolic rate equation for women with class III obesity. *Nutrition* 2018;49:1-6. DOI: 10.1016/j.nut.2017.11.024
49. Douglas TD, Kennedy MJ, Quirk ME, Yi SH, Singh RH. Accuracy of six anthropometric skinfold formulas versus air displacement plethysmography for estimating percent body fat in female adolescents with phenylketonuria. *JIMD Rep* 2013;10:23-31. DOI: 10.1007/8904_2012_196



Revisión

Vitamin D and gastric cancer — A systematic review and meta-analysis

Vitamina D y cáncer gástrico: revisión sistemática y metaanálisis

Xi Zhao¹, Jie Wang², Long Zou¹

¹Sichuan Mental Health Center. The Third Hospital of Mianyang. Mianyang, People's Republic of China. ²Graduate Division. North Sichuan Medical College. Nanchong, People's Republic of China

Abstract

Objective: to explore the association between serum vitamin D level and the occurrence and pathological grade of gastric cancer.

Material and methods: search PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane and Chinese database; all articles about the association between serum vitamin D levels and gastric cancer published before July 2021.

Results: 10 trials with 1159 cases of gastric cancer patients and 33,387 cases of regular control patients were analyzed. The serum vitamin D level of the gastric cancer group (15.56 ± 7.46 ng/ml) was lower than in the control group (17.60 ± 1.61 ng/ml), and the difference was statistically significant. The patients with gastric cancer, clinical stage III/IV (16.19 ± 8.04 ng/ml) had lower vitamin D levels than those with stage I/II (19.61 ± 9.61 ng/ml), and the patients with low differentiation of gastric cancer (17.5 ± 9.5 ng/ml) had lower levels than those with well- or moderately-differentiated cancer (18.04 ± 7.92 ng/ml). The patients with lymph node metastasis (19.41 ± 8.63 ng/ml) had lower vitamin D levels than the patients without lymph node metastasis (20.65 ± 7.96 ng/ml), and the difference was statistically significant.

Keywords:

Stomach neoplasm. Vitamin D. Meta-analysis.

Conclusion: vitamin D levels were negatively associated with gastric cancer. Vitamin D levels were significantly associated with different clinical stages, degrees of differentiation, and lymph node metastasis, suggesting that low vitamin D levels might predict poor prognosis in gastric cancer.

Received: 29/08/2022 • Accepted: 08/03/2023

Ethical statement: the authors respond for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately considered and resolved.

Availability of data and materials: this publication is backed by multiple datasets, which are openly available at locations cited in the reference section. Additional data for this article have been supplied as supplementary files. There is no additional unpublished data.

Competing interests: all authors have completed the ICMJE uniform disclosure form. The authors do not have any conflicts of interest to declare.

Statement: the manuscript has been both read and approved by all the authors.

Publication history: posted history: this manuscript was previously posted on Research Square: doi: 10.21203/rs.3.rs-1067367/v1

Zhao X, Wang J, Zou L. Vitamin D and gastric cancer — A systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp* 2023;40(5):1080-1087

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04410>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Long Zou. Sichuan Mental Health Center. The Third Hospital of Mianyang. MianYang 621000, People's Republic of China
e-mail: zl08163697@163.com

Resumen

Objetivo: investigar la asociación entre los niveles de vitamina D en suero y la carcinogénesis gástrica y su clasificación patológica.

Material y métodos: se buscaron en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane y China todos los artículos sobre la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el cáncer gástrico publicados antes de julio de 2021.

Resultados: se analizaron diez datos de 1159 pacientes con cáncer gástrico y 33.387 pacientes normales de control. El nivel de vitamina D en suero del grupo ($15,56 \pm 7,46$ ng/ml) de cáncer gástrico era inferior al del grupo de control ($16,19 \pm 8,04$ ng/ml), y la diferencia era estadísticamente significativa. En los pacientes con cáncer gástrico en estadio clínico III/IV ($16,19 \pm 8,04$ ng/ml) era inferior al de los pacientes en estadio I/II ($19,61 \pm 9,61$ ng/ml) y en los pacientes con cáncer de estómago poco diferenciado ($17,5 \pm 9,5$ ng/ml) era menor que en los pacientes con cáncer bien o moderadamente diferenciado ($18,04 \pm 7,92$ ng/ml); en los pacientes con metástasis en ganglios linfáticos ($19,41 \pm 8,63$ ng/ml) era inferior al de los pacientes sin metástasis en ganglios linfáticos ($20,65 \pm 7,96$ ng/ml), siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Palabras clave:

Tumores gástricos.

Vitamina D. Metaanálisis.

Conclusión: los niveles de vitamina D se correlacionaron negativamente con el cáncer gástrico. Los niveles de vitamina D se asociaron significativamente a los diferentes estadios clínicos, el grado de diferenciación y la metástasis en ganglios linfáticos, lo que sugiere que los niveles bajos de vitamina D pueden ser un factor de predicción de mal pronóstico en el cáncer gástrico.

INTRODUCTION

Gastric cancer is the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer death globally (1). According to statistics, there were about 1 million newly diagnosed cases of gastric cancer in 2018 (2); approximately 784,000 people died of stomach cancer (1). The incidence and mortality of gastric cancer has plummeted in recent years, partly due to broader population screening and increased awareness of the treatment of *Helicobacter pylori* infection (3). However, cancer is still a major health problem affecting Chinese people and people all over the world. According to the latest statistics, there are 319,000 newly diagnosed cases of gastric cancer and 390,000 cases died of gastric cancer in China (3). Although interventions have been made to reduce the burden of cancer, the first task is to identify possible risk factors related to cancer risk (4). Therefore, we urgently need predictors of early gastric cancer that are easy to identify, obtain, and improve.

Recently, the role of vitamin D in gastric cancer has been gradually explored. Vitamin D is a precursor of the steroid hormone calcitriol. It mainly binds to vitamin D receptors to regulate gene expression, thereby inhibiting the growth of gastric cancer cells (5,6). It is known that vitamin D has the effects of inhibiting proliferation, promoting apoptosis, and inhibiting inflammation and angiogenesis (6). Recently, it has been discovered that it can also overcome the resistance of chemotherapy drugs by reversing or reducing EMT (epithelial-mesenchymal transition) and cancer cell stemness (7). There is currently no human randomized controlled trial to clearly support the beneficial effects of vitamin D; however, some clinical research results strongly indicate that vitamin D deficiency will increase the incidence of cancer, and supplementing vitamin D may be an economical and safe method to reduce the incidence of cancer and improve the prognosis of cancer (8). This study collects relevant clinical studies and conducts systematic reviews and meta-analyses to clarify the correlation between serum vitamin D levels and the occurrence of gastric cancer and different clinicopathological characteristics. Moreover, it also provides relevant evidence for the role of vitamin D in the primary prevention and long-term prognosis of gastric cancer.

METHODS

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion criteria: 1) all articles related to vitamin D and gastric cancer published before July 2021, the language type is limited to English and Chinese, including cross-sectional studies, case-control studies; 2) at least one parameter required by this research can be extracted, including the serum vitamin D levels of the experimental group and the control group, the serum vitamin D levels of patients with different clinical grades, degrees of differentiation, and distant metastasis; 3) hematological indicators of all subjects were collected before radiotherapy, chemotherapy or surgery.

Exclusion criteria: 1) repetitive literature, literature reviews, graduation theses, case reports, etc.; 2) animal experiments or basic research; 3) documents for which the full text cannot be obtained; 4) documents for which the required data is not available or cannot be obtained; 5) do not clearly state the status of vitamin D supplementation before obtaining serological specimens.

SEARCH STRATEGY

Our search database of PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane, and Chinese database before July 2021. The search terms mainly include: "vitamin D", "gastric cancer", "stomach neoplasm", etc. The search languages are limited to Chinese and English. In addition, a manual search was conducted on the references of the subject-related articles to expand the search scope. Taking Embase, which has the most documents, as an example, the search terms were as follows: (((((((Stomach Neoplasm") OR "Neoplasms, Stomach") OR "Gastric Neoplasms") OR "Gastric Neoplasm") OR "Neoplasm, Gastric") OR "Neoplasms, Gastric") OR "Cancer of Stomach") OR "Stomach Cancers") OR "Gastric Cancer") OR "Cancer, Gastric") OR "Cancers, Gastric") OR "Gastric Cancers") OR "Stomach Cancer") OR "Cancer, Stomach") OR "Cancers, Stomach") OR "Cancer of the Stomach") OR "Gastric Cancer, Familial Diffuse")) AND (((((vitamin D) OR (((Ergocalciferols) OR Calciferols) OR Vitamin D 2) OR Vitamin D2) OR "D2, Vitamin") OR Ergocalciferol) OR (((Cholecalciferol)

OR Calciol) OR "(3 beta,5Z,7E)-9,10-Secoccholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol) OR Vitamin D 3) OR Vitamin D3) OR Cholecalciferols)) OR ((((((((((((Calcitriol) OR 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3) OR 1 alpha,25 Dihydroxyvitamin D3") OR "D3, 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin") OR "1,25-Dihydroxyvitamin D3") OR "1,25 Dihydroxyvitamin D3") OR "D3, 1,25-Dihydroxyvitamin") OR" 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol") OR "1,25-Dihydroxycholecalciferol") OR "1,25 Dihydroxycholecalciferol") OR "Bocatriol) OR Calcijex") OR "Calcitriol KyraMed") OR" KyraMed, Calcitriol") OR "Calcitriol-Nefro") OR "Calcitriol Nefro") OR Decostriol) OR "MC1288") OR "MC-1288" OR "MC 1288") OR Osteotriol) OR Renatriol) OR Rocaltrol) OR Silkis) OR Sitiol) OR Soltriol) OR Tirocal) OR '20-epi-1alpha,25-dihydroxycholecaliferol") OR "1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3') OR "1,25 dihydroxy 20 epi Vitamin D3") OR" D3, 1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin") OR "1,25(OH)2-20epi-D3") OR "1 alpha, 25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3"))).

LITERATURE QUALITY ASSESSMENTS

The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) was used to assess the case-control studies' quality. NOS includes three aspects, selection, comparability, and exposure or results. The total score is 9 points. The total score of included studies is ≥ 6 points, considered high quality (9). Research scores included in this study are all ≥ 6 points, and the total average score is 8 points. Evaluation of 2 cross-sectional studies using the cross-sectional study evaluation criteria recommended by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (10). The entire score is 11 points, and the two studies are 9 points (11) and 8 points (12), both of which are high-quality articles. The scoring results are shown in table I.

DATA COLLECTION

According to the inclusion and exclusion criteria, the first author's name, publication time, research location, number of cases and parameters (including patient age and gender, smoking, and drinking history, gastric mucosal tissue type, lymph node metastasis, and pathological grading are recorded). The two authors independently extracted the data (Zhao X, Wang J), and the differences were resolved through discussion. When the extracted serum vitamin D concentration unit is inconsistent, it is uniformly adjusted to ng/ml.

STATISTICAL METHOD

The RevMan5.4 provided by the Cochrane Library's official website and Stata 14 statistical software were used for the meta-analysis, and the Q statistic test and I^2 test were used to analyze the heterogeneity of the included studies. If there was significant heterogeneity between studies ($p < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$), then the source of heterogeneity was analyzed. Apparent clinical

Table I. Basic characteristics and quality evaluation

| Name | Country | Year | Study type | Test | Gastric cancer | | Control | NOS AHRQ* |
|------------------------------|----------------|-------------|------------------------|-------------|-----------------------|------------------|----------------|------------------------|
| | | | | | n | Mean ± SD | | |
| Zeng, Y (13) | China | 2014 | Case-control study | ELISA | 118 | 15.42 ± 4.91 | 68 | 37.33 ± 14.32 14.32 |
| Bao, AY (14) | China | 2016 | Case-control study | ECL | 101 | 10.12 ± 5.78 | 99 | 18.12 ± 7.36 |
| Eom, SY (15) | Korea | 2018 | Case-control study | ELISA | 72 | 17.1 ± 8.9 | 91 | 20 ± 6.5 |
| Durak, S (16) | Turkey | 2019 | Case-control study | HPLC | 77 | 11 ± 6 | 84 | 16 ± 6 |
| Hedayatizadeh-Omrani, A (17) | Iran | 2020 | Case-control study | ELISA | 50 | 26.86 ± 14.6 | 50 | 31.72 ± 13.4 |
| Kwak, JH (11) | Korea | 2020 | Cross- sectional study | RIA | 218 | 17.4 ± 0.59 | 32901 | 17.5 ± 0.1 |
| Kevin, A (12) | India | 2021 | Cross- sectional study | - | 94 | 13.83 ± 5.97 | 94 | 29.15 ± 4.13 |
| Wang, XL (18) | China | 2019 | Case-control study | ELISA | 167 | 18.94 ± 9.47 | - | - |
| Li, Q (19) | China | 2014 | Case-control study | ELISA | 65 | 18.26 ± 4.13 | - | - |
| Chao, R (20) | China | 2012 | Case-control study | ELISA | 197 | 19.94 ± 9.47 | - | - |

*AHRQ evaluation standard. HPLC: high-pressure liquid chromatography; RIA: radioimmunoassay; ECL: electro-chemiluminescence immunoassay.

heterogeneity was processed by analysis or sensitivity analysis that eliminates each study to determine the potential source of heterogeneity. After excluding the factors that affect heterogeneity, the combined analysis of the research results adopted the random effects model analysis; if heterogeneity was not significant, the fixed effects model analysis was adopted. All measurement data used mean difference (MD) as the effect indicator, and each effect size is given with its 95 % confidence interval (CI). A forest map was plotted and compared the count data among multiple groups of the single-factor analysis. When the difference of p was smaller than 0.05, it was statistically significant. The Egger test was used to evaluate publication bias. When $p < 0.1$, it was considered statistically significant, and there was publication bias.

RESULTS

BASIC CHARACTERISTICS AND QUALITY EVALUATION

Seven hundred ninety-three related documents were first detected, and 27 duplicate documents were found. After reading the title and abstract, 746 articles were excluded. After reading the complete text, ten articles were finally included (11-20); the screening flowchart is shown in figure 1, including 1159 cases of gastric cancer patients and 33,387 cases of regular control patients. The literature screening process and results are shown in figure 1, including 8 case-control studies (13-20), and 2 cross-sectional studies (11,12), all coming from India, Iran, Turkey, South Korea, China and other Asian countries. The essential characteristics and the quality evaluation of the literature are shown in table I.

STATISTICAL ANALYSIS

Comparison of serum vitamin D levels between gastric cancer group and the healthy control group

Among the included ten studies, only seven studies (11-17) compared the serum vitamin D levels of the gastric cancer experimental group and the normal control group, comparing 730 cases of gastric cancer with 33,387 cases of normal individuals, and conducted a meta-analysis of seven studies. Significant heterogeneity was found during the analysis ($I^2 = 99\%, p < 0.00001$). We found no significant heterogeneity among subgroups of different vitamin D determination methods and publication years (before or after 2018). After the sensitivity analysis, it was finally found that there was no significant change in heterogeneity after excluding any one of the studies. The analysis showed that the vitamin D level of the gastric cancer group was significantly lower than that of the standard group, and the difference was statistically significant ($MD = -8.28, 95\%CI (-14.32 to -2.23), p = 0.007$), as shown in figure 2.

Vitamin D and clinical stage

Six studies (12,14,17-20) reported the serum vitamin D levels of patients with different clinical stages of gastric cancer. A total of 650 patients with gastric cancer were analyzed, including 429 patients with stage III/IV and 221 with stage I/II. The results show significant heterogeneity ($I^2 = 80\%, p = 0.0002$). After submitting each study one by one, it was found that there was no heterogeneity ($I^2 = 0\%, p = 0.89$) after excluding Li Qiang's research, considering that Li Qiang's research subjects are older adults aged 62-83, and the sample size

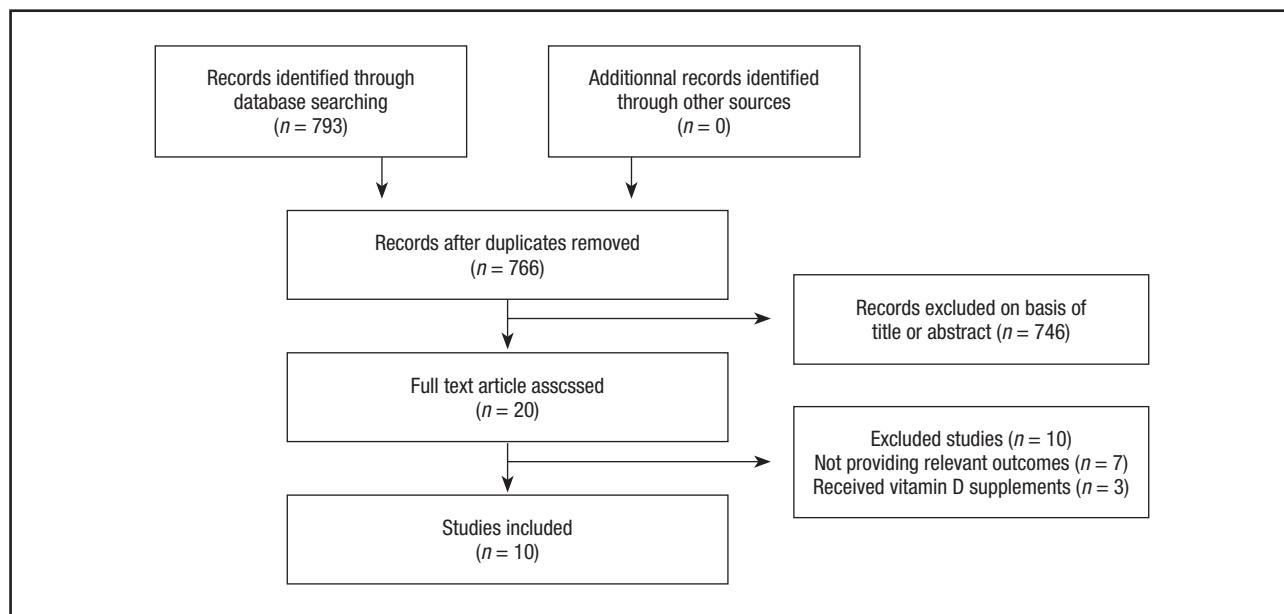


Figure 1.

The literature screening process and results.

is small. Not including Li Qiang's research, the results showed that the vitamin D level of patients with stage III/IV was lower than that of patients with stage I/II, and the difference was statistically significant ($MD = -3.57$, 95 % CI (-4.21 to -2.92), $p < 0.00001$), as shown in figure 3.

Vitamin D and degree of differentiation

Six studies (12,13,17-20) reported a total of 677 patients with differently differentiated gastric cancer patients with serum vitamin D levels, and the results suggest severe heterogeneity ($I^2 = 80\%$, $p = 0.0002$). The sensitivity analysis suggests there is no significant improvement in heterogeneity after excluding any one study. The poorly differentiated serum vitamin D level or other differentiated gastric cancer patients was significantly lower than that of well or moderately-differentiated gastric cancer patients. The difference was statistically significant ($MD = -2.59$, 95 % CI (-4.85 to -0.66), $p = 0.03$), as shown in figure 4.

Vitamin D and lymph node metastasis and distant metastasis

Three studies (18-20) reported 404 cases of gastric cancer, including 191 cases of N0/N1 gastric cancer and 213 cases of N2/N3 gastric cancer. The analysis demonstrated that there was no heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.72$). The serum vitamin D level of patients with lymph node metastasis N2/N3 is lower than that of patients with N0/N1, and the difference is statistically significant ($MD = -0.55$, 95 % CI (-0.77 to -0.32), $p < 0.00001$), as shown in figure 5. Four studies (17-20) reported 392 patients with gastric cancer, including 62 patients with gastric cancer with distant metastasis and 330 patients with gastric cancer without distant metastasis. The difference was not statistically significant ($MD = -2.57$, 95 % CI (-6.73-1.58), $p = 0.23$). In addition, we also analyzed the differences in serum vitamin D levels by age, gender, smoking habit, drinking habit, and time of onset (whether more than four months), and the results showed no statistical significance.

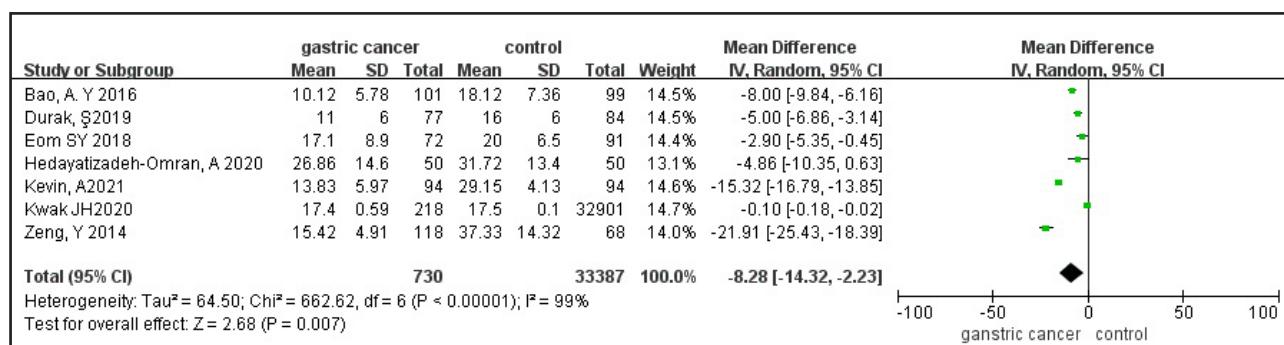


Figure 2.

Serum vitamin D levels between the gastric cancer group and healthy control group. The analysis showed that the vitamin D level of the gastric cancer group was significantly lower than that of the normal group.

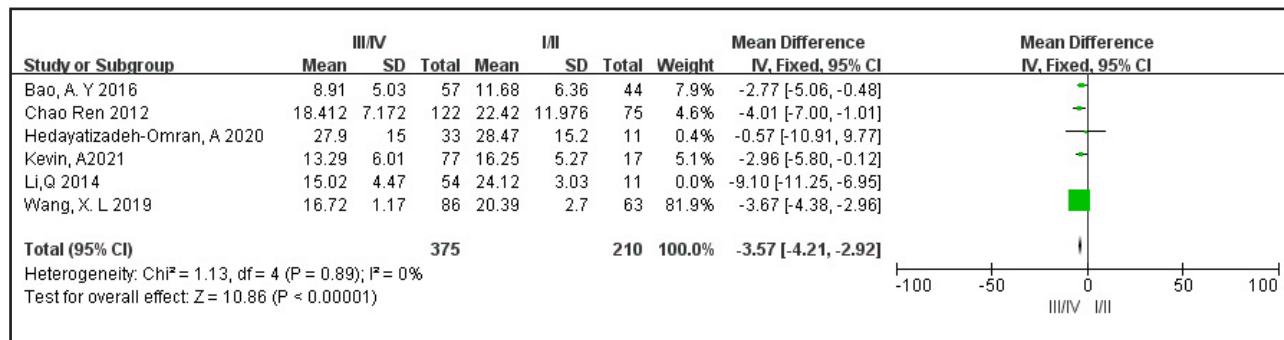


Figure 3.

Serum vitamin D levels between different clinical stages. The vitamin D level of patients with stage III/IV was lower than that of patients with stage I/II.

Publication bias and sensitivity analysis

We performed the Egger test to evaluate publication bias on seven articles (11-17) that included control of gastric cancer and regular patients and finally found no obvious publication bias ($p = 0.395$). We included six articles on different clinical stages

of gastric cancer patients (12,14,17-20) and the Egger test to evaluate publication bias, and no obvious publication bias was found ($p = 0.685$). Evaluation of 6 articles with different degrees of differentiation (12,13,17-20) found the difference was statistically significant ($p = 0.055$), suggesting a publication bias, as shown in figure 6.

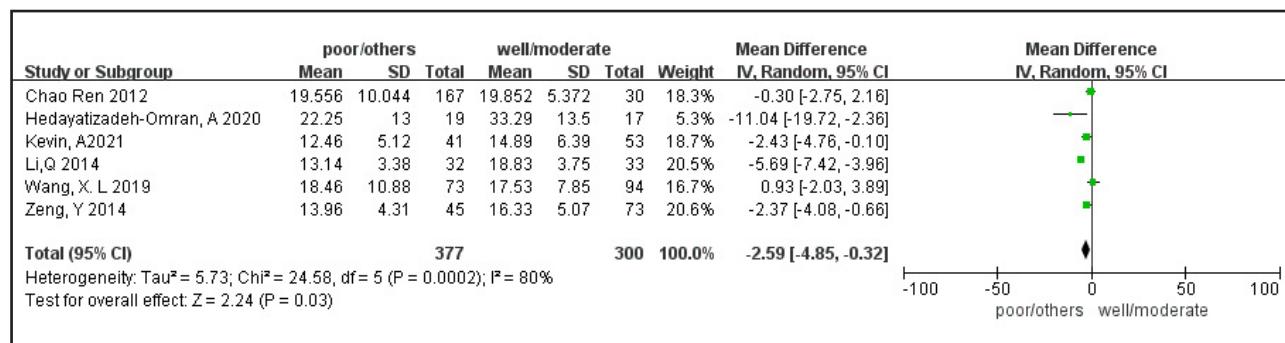


Figure 4.

Serum vitamin D levels between different degrees of differentiation. The serum vitamin D level of poorly differentiated or other differentiated gastric cancer patients was significantly lower than that of well- or moderately-differentiated gastric cancer patients.

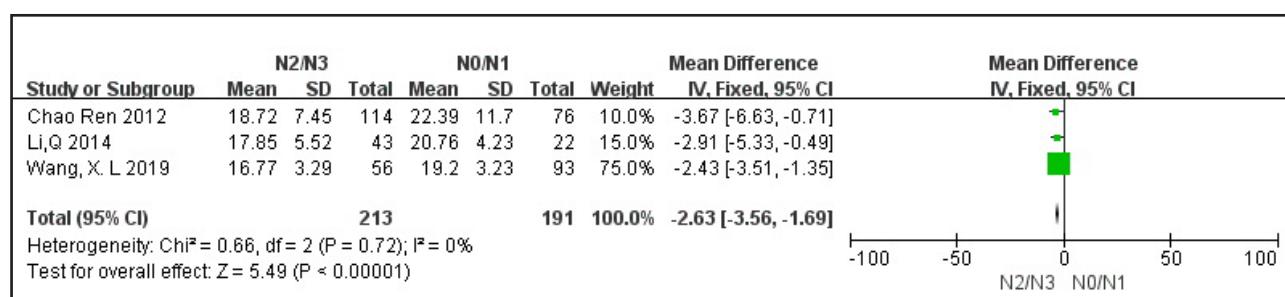


Figure 5.

Serum vitamin D levels between lymph node metastases. The serum vitamin D level of patients with lymph node metastasis N2/N3 is lower than that of patients with N0/N1.

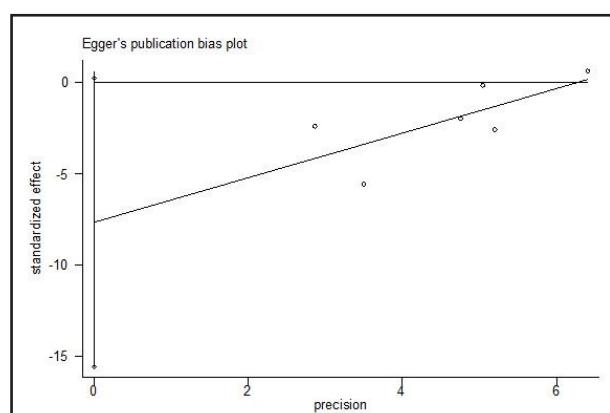


Figure 6.

The publication bias. No obvious publication bias was found.

DISCUSSION

Our study concluded that decreased vitamin D levels increased the risk of gastric cancer and were significantly associated with different clinical grades, degrees of differentiation, and lymph node metastases.

Vitamin D is a fat-soluble vitamin. The two main active forms are vitamin D3 (cholecalciferol) and vitamin D2 (ergocalciferol). Vitamin D3 is the only form of vitamin D that naturally occurs in animals. It can be produced from 7-dehydrocholesterol in the skin through sunlight exposure. The synthesis of vitamin D3 in the skin is the most important source of vitamin D, but vitamin D2 and vitamin D3 have no biological activity, and both must be activated by 25-hydroxylase in the liver and 1,25-dihydroxylase in the kidney to 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) (6). Calcitriol is a potent steroid hormone that regulates gene expression in most tissues after binding to vitamin D receptors (8).

The current anti-tumor research of vitamin D mainly includes the effect on cancer cell apoptosis and proliferation. Recently, it has also been found that vitamin D also has a certain effect on the tumor microenvironment and drug resistance in chemotherapy. Studies have shown that $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ can re-encode the cancer-associated fibroblast (CAF) genes to reduce the malignant phenotype of colon cancer and directly inactivate CAF to achieve the prevention and protection of colon cancer. It can also affect immune cells and endothelial cells by stimulating CAF to secrete signal factors (21). Vitamin D may participate in the resistance of multiple drugs through different mechanisms, but the existing molecular mechanisms mainly involve reversing or reducing the epithelial-mesenchymal transition (EMT), and the inhibition of cancer cell stemness. EMT is a cellular program that leads tumor cells to have other characteristics of malignant tumors, such as decreased apoptosis. The latest research has found that it can cause tumors to develop resistance to chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy (7). Therefore, a large number of studies have suggested that inhibition of EMT can effectively improve tumor drug resistance. Studies have shown that EMT has occurred after long-term use of the EGFR inhibitor erlotinib to treat non-small cell lung cancer. Treatment with $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ can reverse EMT and restore sensitivity through inhibition of TGF- β by EMT induction of cancer cells (22). In addition, by inhibiting the expression of LCN2 and phosphorylation of NF- κ B, oral cancer cells can be sensitized to cisplatin again (23). In vitro studies, human colorectal cancer cells treated with vitamin D analog PRI-2191 and imatinib had significantly down-regulated their expression of stemness-related genes, indicating that vitamin D plays a crucial role in controlling to initiate cancer recurrence of residual colon cancer cells (24).

The study's results showed that the serum vitamin D level of patients with gastric cancer was lower than that of normal individuals. It can be seen that adequate vitamin D levels have a certain preventive effect on the occurrence of gastric cancer. In the study of gastric cancer patients in different clinical stages, it was found that the serum vitamin D level of patients with stage III/IV gastric cancer was significantly lower than that of patients with stage I/II. It can be seen that vitamin D has a certain effect on the prognosis of gastric cancer. There are two studies (18,19) analyzing the survival data of patients with gastric cancer, and the results suggest that patients with high vitamin D levels have a longer survival time than patients with lower levels. The result of Wang (18) suggest that the median survival time of patients with vitamin D $> 20 \text{ ng/ml}$ is 52.4 ± 4.98 months, and that of patients with $\leq 20 \text{ ng/ml}$ is 29.8 ± 5.15 months. Li Q's research (19) showed that the progression-free survival period of gastric cancer patients with vitamin D greater than 20 ng/ml was 19 months (95 % CI: 14.1-23.8 months), and the progression-free survival period of patients with $\leq 20 \text{ ng/ml}$ was 10 months (95 % CI: 7.8-12.1 months), the difference being statistically significant. Therefore, vitamin D levels may affect the survival of patients with gastric cancer. However, few studies report related outcomes, and many clinical studies are still needed to confirm these findings.

Although some studies suggest that vitamin D is likely to play a role in the neoadjuvant treatment or even in chemotherapy prevention (18), existing studies have not confirmed that vitamin D supplementation can improve the occurrence and prognosis of tumors. Urashima M first proposed that vitamin D supplementation does not improve 5-year recurrence-free survival rate for patients with gastrointestinal tumors (25). Interestingly, the research team found that vitamin supplementation in high-grade differentiation, signet ring-cell carcinoma, and squamous-cell carcinoma cannot improve relapse-free survival (RFS), but vitamin D supplementation can improve RFS in poorly differentiated cancers (26). At the same time, they found that low levels of bioavailable 25-hydroxyvitamin D (vitamin D that is not bound to vitamin D binding protein) in gastric cancer patients with vitamin D supplementation can significantly improve 5-year RFS (27). It is undeniable that this study has certain limitations: the sample size of each study is small, and some analyses only include three documents, which may be biased; Egger test results included in this article may show publication bias in some indicators of the study, considering most published articles have positive results and negative effects may be missed; different determination methods of serum vitamin D levels in the included studies may also bias the results. In general, vitamin D measurement methods can be divided into two main approaches: strategies based on immunoassays (CLIA, ECLIA, RIA, and ELISA), and chromatographic methods including HPLC and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS). The disadvantages of immunoassays are the non-specificity of the used antibodies and significant interference. Chromatographic techniques are also burdened with certain limitations and drawbacks, especially the complex technical equipment and the time-consuming preparation and evaluation of samples (28). The analytical performance is highly variable, creating rules for defining regular vitamin D status ranges (29). Vitamin D levels are affected by the intensity of ultraviolet rays. Vitamin D status varies across all continents and countries. Vitamin D status usually is adequate in Latin America and Australia but, in contrast, it is deficient in the Middle East and some countries in Asia. Therefore, our study only analyzed Asian countries, and the results are limited (30). Although the studies are all from Asia, the effects of ultraviolet radiation intensity and sunshine duration at different latitudes are not considered. Vitamin D is also affected by many factors, such as other diets, absorbability, clothing styles, sunscreen use, where you live, etc. (30). Therefore, we must design more rigorous randomized controlled studies to verify the final results.

In conclusion, serum vitamin D level is correlated with the occurrence, development and prognosis of gastric cancer. The reduction of vitamin D increases the risk of gastric cancer. At the same time, vitamin D levels are significantly related to different clinical stages, degrees of differentiation, and lymph node metastasis. Therefore, serum vitamin D levels may be an essential factor in the prevention and prognosis of gastric cancer. There is no apparent correlation between the patient's age, gender, smoking and drinking history, onset time, and distant metastasis. Paying attention to serum vitamin D levels may become a clinical

trend and make a specific contribution to the early detection and treatment of gastric cancer. However, according to the quality and sample size of the included articles, we need more rigorously designed, meticulous, high-quality, large-sample prospective randomized controlled studies to verify this conclusion.

REFERENCES

1. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020;396(10251):635-48. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5
2. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2020;159(1):335-49.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068
3. Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond)* 2019;39(1):22. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6
4. Cao M, Li H, Sun D, Chen W. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions. *Cancer Commun (Lond)* 2020;40(5):205-10. DOI: 10.1002/cac2.12025
5. Carlberg C, Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol* 2022;79:217-30. DOI: 10.1016/j.semcaner.2020.05.018
6. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016;96(1):365-408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
7. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20(2):69-84. DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4
8. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14(5):342-57. DOI: 10.1038/nrc3691
9. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25(9):603-5. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z
10. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med* 2015;8(1):2-10. DOI: 10.1111/jebm.12141
11. Kwak JH, Paik JK. Vitamin D Status and Gastric Cancer: A Cross-Sectional Study in Koreans. *Nutrients* 2020;12(7):2004. DOI: 10.3390/nu12072004
12. Kevin A, Anandhi A, Lakshminarayanan S, Sureshkumar S, Kamalanathan S. Association between serum 25-hydroxy vitamin D level and gastric adenocarcinoma - a cross sectional study. *Prz Gastroenterol* 2021;16(2):155-60. DOI: 10.5114/pg.2020.100659
13. Zeng Y, Chu Y, Sun J. Relationship Between Serum 25-(OH) D3, Ca2+ And Gastric Carcinoma. *Cancer Research On Prevention And Treatment* 2015;04:369-72.
14. Bao AY. Clinical Significance Of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level Of Gastric Cancer Patients. *Journal Of Modern Laboratory Medicine* 2016;0(2).
15. Eom SY, Yim DH, Kim DH, Yun HY, Song YJ, Youn SJ, et al. Dietary vitamin D intake and vitamin D related genetic polymorphisms are not associated with gastric cancer in a hospital-based case-control study in Korea. *J Biomed Res* 2018;32(4):257-63. DOI: 10.7555/JBR.32.20170089
16. Durak Ş, Gheybi A, Demirkol Ş, Arıkan S, Zeybek ŞÜ, Akyüz F, et al. The effects of serum levels, and alterations in the genes of binding protein and receptor of vitamin D on gastric cancer. *Mol Biol Rep* 2019;46(6):6413-20. DOI: 10.1007/s11033-019-05088-9
17. Hedayatizadeh-Orman A, Janbabaei G, Alizadeh-Navaei R, Amjadi O, Mahdavi Izadi J, Omrani-Nava V. Association between pre-chemotherapy serum levels of vitamin D and clinicopathologic findings in gastric cancer. *Caspian J Intern Med* 2020;11(3):290-4. DOI: 10.22088/cjim.11.3.290
18. Wang XL, Fan CG, Yang LI, Guo-Li LI. Correlations Between Serum 25(OH) Vitamin D Levels And The Prognosis Of Advanced Gastric Cancer Patients With Neoadjuvant Chemotherapy. *Parenteral & Enteral Nutrition* 2019;26(1).
19. Li Qiang SUY, Wei-Guo R. Clinical Significance Of Serum 1,25-(OH)2D3 Level In Elderly Patients With Gastric Cancer. *Chin J Mult Organ Dis Elderly* 2014;13(5).
20. Ren C, Qiu MZ, Wang DS, Luo HY, Zhang DS, Wang ZQ, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in gastric cancer. *J Transl Med* 2012;10:16. DOI: 10.1186/1479-5876-10-16
21. Ferrer-Mayorga G, Gómez-López G, Barbácharo A, Fernández-Barral A, Peña C, Pisano DG, et al. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer. *Gut* 2017;66(8):1449-62. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310977
22. Liu C, Shaurova T, Shoemaker S, Petkovich M, Hershberger PA, Wu Y. Tumor-Targeted Nanoparticles Deliver a Vitamin D-Based Drug Payload for the Treatment of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Lung Cancer. *Mol Pharm* 2018;15(8):3216-26. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b0030
23. Huang Z, Zhang Y, Li H, Zhou Y, Zhang Q, Chen R, et al. Correction: Vitamin D promotes the cisplatin sensitivity of oral squamous cell carcinoma by inhibiting LCN2-modulated NF-κB pathway activation through RPS3. *Cell Death Dis* 2020;11(3):190. DOI: 10.1038/s41419-020-2389-0
24. Kotlarz A, Przybyszewska M, Swoboda P, Neska J, Miłoszewska J, Grygorowicz MA, et al. Imatinib inhibits the regrowth of human colon cancer cells after treatment with 5-FU and cooperates with vitamin D analogue PRI-2191 in the downregulation of expression of stemness-related genes in 5-FU refractory cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;189:48-62. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.02.003
25. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(14):1361-9. DOI: 10.1001/jama.2019.2210
26. Yonaga H, Okada S, Akutsu T, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect Modification of Vitamin D Supplementation by Histopathological Characteristics on Survival of Patients with Digestive Tract Cancer: Post Hoc Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2019;11(10):2547. DOI: 10.3390/nu11102547
27. Urashima M, Okuyama M, Akutsu T, Ohdaira H, Kaji M, Suzuki Y. Effect of Vitamin D Supplementation on Survival of Digestive Tract Cancer Patients with Low Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D levels: A Post Hoc Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Cancers (Basel)* 2020;12(2):347. DOI: 10.3390/cancers12020347
28. Máčová L, Bičíková M. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients* 2021;13(6):1758. DOI: 10.3390/nu13061758
29. Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, Pérez-López FR, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, et al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr* 2020;74(2):231-47. DOI: 10.1038/s41430-019-0553-3
30. Lips P, de Jongh RT, van Schoor NM. Trends in Vitamin D Status Around the World. *JBMR Plus* 2021;5(12):e10585. DOI: 10.1002/jbm4.10585



Nutrición Hospitalaria



Revisión

La dieta como fuente de sulfuro de hidrógeno y sus efectos en la salud y la enfermedad

Diet as a source of hydrogen sulfide and its effects on health and disease

Carolina Gómez^{1,2}, Yolanda Contreras-Vargas¹, Arturo Serrano-Sánchez^{1,2}, Luz del Carmen Camacho Castillo¹, David Centurión Pacheco², Karla Carvajal¹

¹Laboratorio de Nutrición Experimental. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México. ²Departamento de Farmacobiología. Cinvestav-Unidad Coapa. Ciudad de México, México

Resumen

Conocido originalmente por sus efectos deletéreos en la salud, recientemente se ha reconocido al sulfuro de hidrógeno (H_2S) como un gasotransmisor de importancia biológica, al igual que el óxido nítrico y el monóxido de carbono. El H_2S puede producirse de forma endógena en las células de mamíferos por dos vías: la vía enzimática y la vía no enzimática. Cuando se produce por la vía enzimática, su síntesis se lleva a cabo a partir de los aminoácidos L-cisteína o metionina mediante transulfuración y transmetilación. También se puede producir el H_2S a partir donadores de grupos sulfuro como, por ejemplo, compuestos orgánicos que se encuentran presentes en algunos vegetales. Actualmente es bien conocido el papel del H_2S como protector a nivel cerebral y cardiaco, y cada vez adquiere mayor relevancia su estudio como coadyuvante terapéutico en padecimientos metabólicos como la obesidad y la diabetes *mellitus* de tipo 2. El objetivo de esta revisión es examinar cómo impacta el aporte de donadores y precursores del sulfuro de hidrógeno por la dieta en la salud y la enfermedad.

Abstract

Initially known for its deleterious health effects, hydrogen sulfide (H_2S) has recently been recognized as a biologically important gas carrier, like nitric oxide and carbon monoxide. H_2S is produced endogenously in mammalian cells by enzymatic and non-enzymatic pathways. When it is produced by the enzymatic pathway, its synthesis is carried out from the amino acid L-cysteine through the transsulfuration pathway. It can also be produced endogenously from exogenous compounds that function as H_2S donors as, for example, the naturally occurring organic donors found in some plants. Currently, the role of H_2S is well known as brain and cardiac protector, and its research as a therapeutic adjuvant in metabolic diseases such as obesity and type-2 diabetes is becoming increasingly important. The objective of this review is to examine how the contribution of donors and precursors of hydrogen sulfide by the diet impacts health and disease.

Palabras clave:

Sulfuro de hidrógeno.
Alimentación. Obesidad.
Diabetes de tipo 2.

Keywords:

Hydrogen sulfide. Dietary intake. Diet. Obesity. Type 2 diabetes.

Recibido: 08/11/2022 • Aceptado: 17/03/2023

Agradecimientos: CBG Recibió una beca de CONACYT número 614040. ASS Recibió una beca de CONACYT número 000294.

Financiamiento: este trabajo fue parcialmente financiado por Fondos Fiscales del Instituto Nacional de Pediatría, programa E022, 2022.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Gómez C, Contreras-Vargas Y, Serrano-Sánchez A, Camacho Castillo LC, Centurión Pacheco D, Carvajal K. La dieta como fuente de sulfuro de hidrógeno y sus efectos en la salud y la enfermedad Nutr Hosp 2023;40(5):1088-1095

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04471>

©Copyright 2023 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Karla Carvajal. Laboratorio de Nutrición Experimental.
Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur, 3700
letra C. Coyoacán. CP 04530 Ciudad de México,
México
e-mail: karla_ca@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Los gasotransmisores son moléculas gaseosas producidas de forma endógena, capaces de atravesar mediante difusión las membranas celulares y regular cascadas de señalización. Dentro de los gasotransmisores conocidos se encuentran el óxido nítrico (NO), el monóxido de carbono (CO) y el sulfuro de hidrógeno (H_2S). Particularmente, el H_2S actúa como modulador del sistema nervioso, el sistema cardiovascular y el sistema intestinal. Además, posee efectos cardioprotectores y regula procesos inflamatorios, mitocondriales y del metabolismo energético. La producción endógena de H_2S puede favorecerse al asegurar una ingesta adecuada de los aminoácidos precursores para su síntesis, como la cisteína y la metionina. Adicionalmente, el consumo adecuado de alimentos ricos en donadores naturales de H_2S , tales como el ajo, la cebolla y el brócoli, puede aumentar la concentración de H_2S y sus efectos benéficos.

En la presente revisión se recapitularán los efectos benéficos del H_2S sobre el metabolismo energético, la obesidad y las enfermedades relacionadas. Además, se aportarán sugerencias para incrementar la ingesta dietética de donadores de H_2S y sustratos que favorezcan su síntesis endógena.

VÍAS DE SÍNTESIS DEL SULFURO DE HIDRÓGENO

El H_2S , también conocido como ácido sulfídrico, ácido hidrosulfúrico o gas de alcantarilla, es un gas inflamable, incoloro y con un característico olor a huevo podrido que fue descrito en el siglo XVIII por Ramazzini como gas tóxico ambiental (1). En 1996, Abe y Kimura propusieron que el H_2S tiene efectos como neuromodulador por su capacidad de señalización a nivel cerebral (2). Posteriormente, fue incluido en la familia de los gasotransmisores junto al NO y al CO (3).

El H_2S se produce en las células de los mamíferos por dos vías: la enzimática y la no enzimática. Por la vía enzimática, su síntesis puede comenzar a partir de los aminoácidos metionina (Met) o L-cisteína a través de las vías de transmetilación y transulfuración. La vía de la transmetilación se lleva a cabo por acción de la metionina-adenosiltransferasa (MAT), que condensa una Met proveniente de la dieta con una adenosina proveniente del ATP para formar S-adenosilmetionina (SAM); luego, una metiltransferasa (MT) cataliza la formación de la S-adenosilhomocisteína (SAH) al transferir el grupo metilo proveniente de SAM a un acceptor (R), para finalmente ser hidrolizada por la SAH-hidrolasa (SAHH) y obtener homocisteína (Hcy), que podrá ser remetilada hacia Met o entrar a la vía de la transulfuración (4) (Fig. 1).

La Hcy derivada de la vía de transmetilación pasa por una serie de reacciones enzimáticas que componen la vía de la transulfuración para generar L-cisteína. En el citosol, el H_2S es sintetizado por dos enzimas dependientes de piridoxal fosfato (PLP): la cistationina- γ -liasa (CSE) y la cistationina- β -sintasa (CBS). Además, tanto en el citosol como a nivel mitocondrial, el H_2S es producido por la enzima 3-mercaptopiruvato sulfuro-transferasa (3-MST) en conjunto con la cisteína-aminotransferasa (CAT) (5) (Fig. 2).

La CBS genera cistationina mientras convierte la cisteína en serina y lantionina para posteriormente producir H_2S . Por otro lado, la enzima 3-MST cataliza la conversión de 3-mercaptopiruvato a piruvato mediante la degradación de la cisteína. En estas reacciones, la cisteína es convertida por la cisteína-aminotransferasa (CAT) a 3-mercaptopiruvato mediante la incorporación de α -cetoglutarato a la reacción. En el siguiente paso, la 3-MST forma un persulfuro al transferirse un azufre desde el 3-mercaptopiruvato, lo cual, bajo la presencia de un reductor como la tiorredoxina, produce piruvato y H_2S (6) (Fig. 2).

La producción no enzimática de H_2S se lleva a cabo a partir de la glucosa, el glutatión, los polisulfatos orgánicos (que se encuentran presentes en el ajo) y el azufre elemental (7). Podemos encontrar compuestos que funcionan como donadores de grupos sulfuro. Este grupo incluye: 1) donadores inorgánicos como el sulfhidrato de sodio ($NaHS$) y el sulfuro de sodio (Na_2S); 2) donadores sintéticos como el GYY4137; y 3) donadores orgánicos de origen natural que se encuentran presentes en algunos vegetales como el ajo, la cebolla y el brócoli.

IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL SULFURO DE HIDRÓGENO EN LA SALUD HUMANA

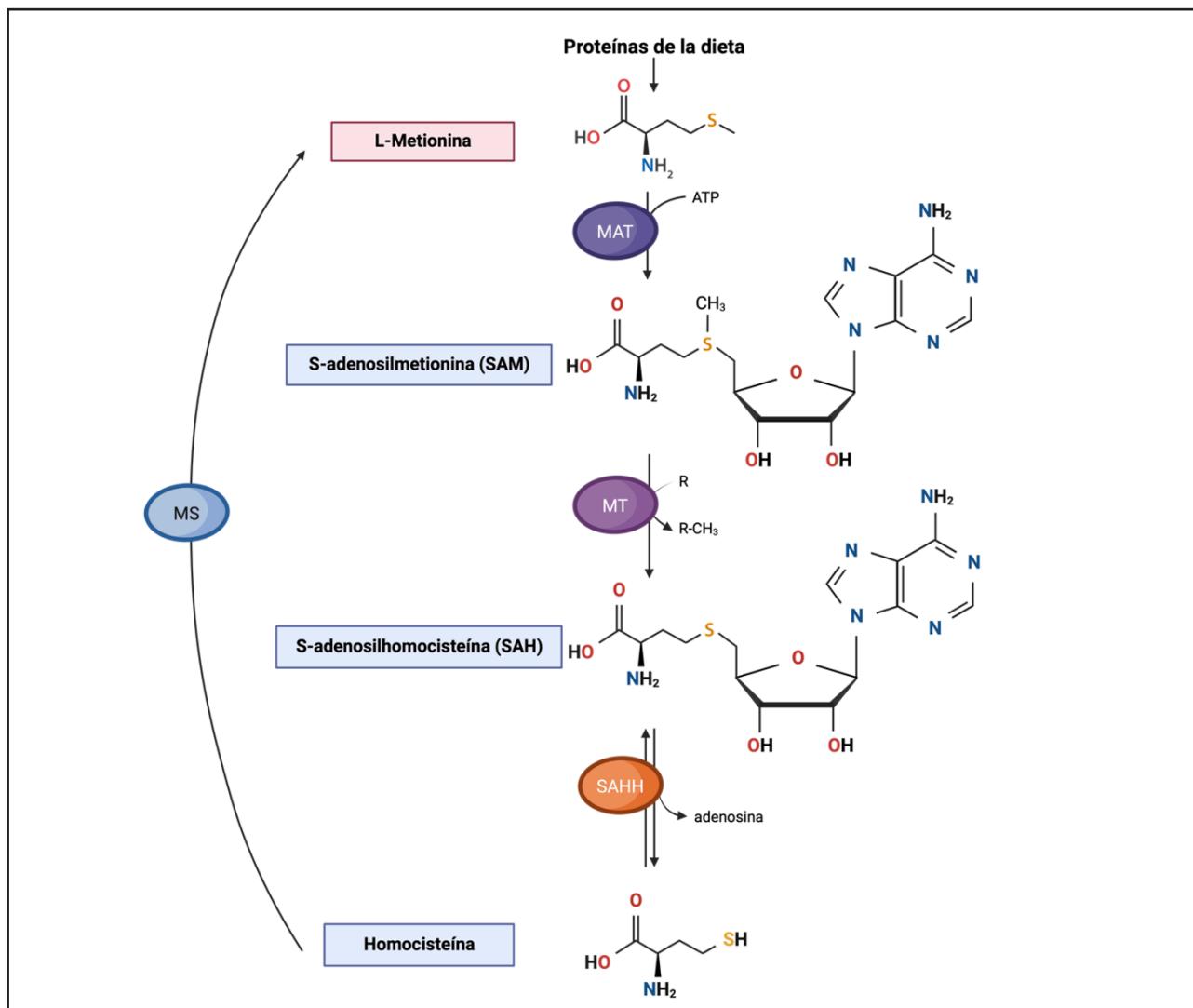
El H_2S es una molécula involucrada en vías de señalización en múltiples aparatos y sistemas, tales como el sistema nervioso y el cardiovascular (8). Además, participa en una gran variedad de funciones como la relajación del músculo liso y la protección de las neuronas y el músculo cardíaco contra el estrés oxidativo, y ayuda a mantener la secreción de insulina, disminuye la presión arterial al relajar los vasos sanguíneos y tiene efectos antiapoptóticos y antiinflamatorios (9).

PARTICIPACIÓN DEL SULFURO DE HIDRÓGENO EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICO-METABÓLICAS

Se ha observado que el H_2S puede estar relacionado con padecimientos como la obesidad y la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) que, por su naturaleza, guardan un estrecho vínculo con el estado nutricional de quien las padece.

La obesidad es un padecimiento de gran relevancia en la investigación científica y clínica debido a su creciente prevalencia y al gran número de enfermedades asociadas, siendo uno de los focos de interés principales el estudio del tejido adiposo (10). El H_2S ejerce una gran variedad de efectos sobre el adipocito que incluyen la adipogénesis, el metabolismo lipídico, la sensibilidad a la insulina y la secreción de adipocinas (11). Estudios recientes han mostrado que el H_2S incrementa la actividad del receptor activado por proliferadores de peroxisomas y (PPAR γ), además de ser capaz de aumentar la captura de glucosa y el almacenamiento lipídico (12).

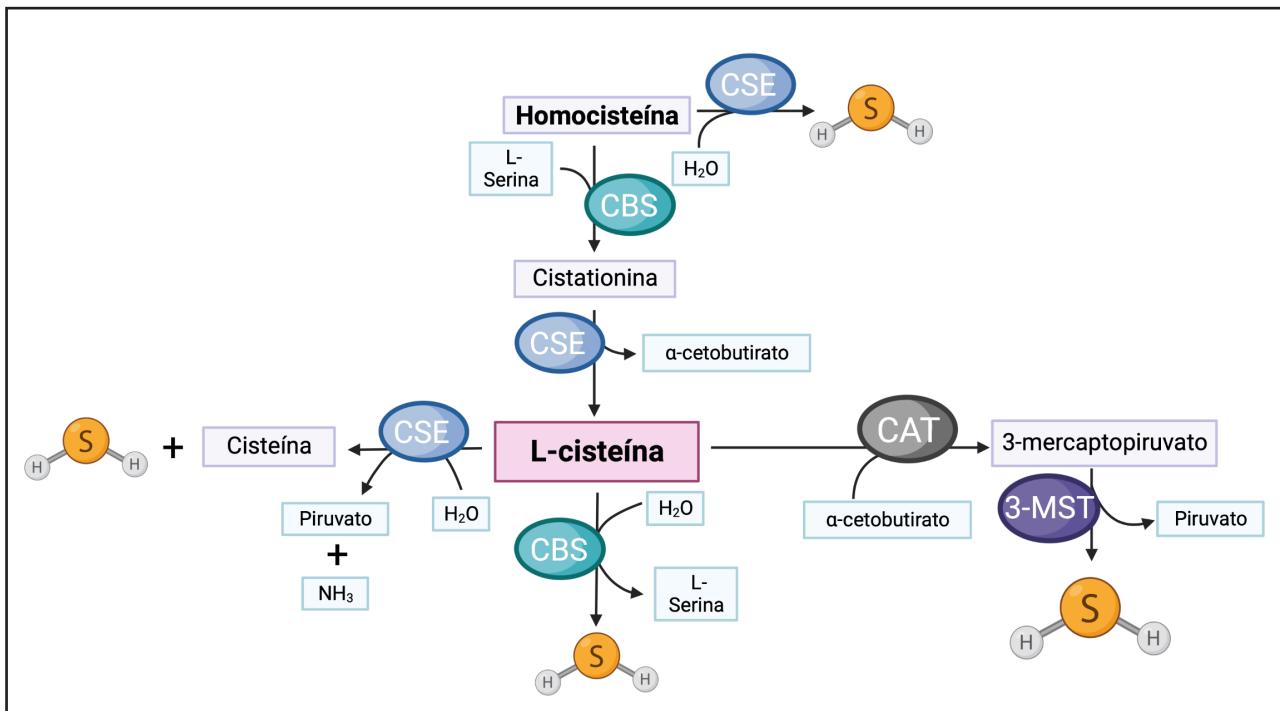
Asimismo, se ha estudiado el H_2S como mediador antiinflamatorio en la obesidad. En este padecimiento existe una disminución de la disponibilidad de H_2S en los macrófagos de tejido adiposo. En este

**Figura 1.**

Vía de transmetilación. A partir de las proteínas provenientes de la dieta se obtiene al aminoácido esencial L-metionina (L-Met). La L-Met es condensada por la MAT utilizando ATP, formando a SAM. Posteriormente, la SAM, catalizada por MT, dona grupos metilo, formando productos metilados y la SAH. Luego, la SAH es hidrolizada por la SAHH en homocisteína (Hcy) y adenosina. La Hcy entra a la vía de transsulfuración y también puede ser remetilada hacia Met por acción de la MS. Cuando la vía de transmetilación se acopla a la de transsulfuración, la metionina derivada de la dieta puede convertirse mediante una serie de reacciones reversibles en homocisteína o continuar hasta formar de manera irreversible L-cisteína, contribuyendo a la síntesis de H₂S (MAT: metionina-adenosiltransferasa; SAM: S-adenosilmetionina; MT: metiltransferasas; SAH: S-adenosilhomocisteína; SAHH: SAH-hidrolasa; MS: metionina-sintasa [4]).

sentido, en un estudio en el que se evaluó un donador de H₂S (GYY4137) en cultivos de células 3T3-L1, se logró disminuir el efecto generado por la inflamación durante el proceso de adipogénesis (13). Además, se ha observado que en explantes de tejido adiposo humano, el H₂S exógeno o la activación de su síntesis endógena incrementaron la adipogénesis, la sensibilidad a la insulina y la actividad de la enzima deacetilasa dependiente de NAD sirtuina 1 (SIRT1), así como la actividad transcripcional de PPAR γ , mientras que al inhibir la producción de H₂S se alteró la diferenciación del adipocito, produciéndose senescencia celular, y hubo un incremento de los procesos inflamatorios (14).

Por otro lado, existe controversia respecto a los efectos del H₂S en la DM2. En modelos animales de esta patología se ha observado que los niveles de H₂S se encuentran disminuidos, así como la expresión de las enzimas involucradas en su síntesis, tanto en los islotes pancreáticos como en el hígado. Además, el H₂S es capaz de inhibir la secreción de insulina estimulada por glucosa en los islotes pancreáticos (15). En contraste, Takahashi y colaboradores recientemente demostraron que el H₂S puede estimular la secreción de insulina mediante la regulación de la metiltiolación del tRNA en la síntesis de proinsulina (16).

**Figura 2.**

Vía de transulfuración, síntesis enzimática del H_2S . La homocisteína, proveniente de la vía de la transulfuración, pasa por una reacción de condensación con L-serina llevada a cabo por la CBS, formando cistationina. Posteriormente, la cistationina sufre una hidrólisis por acción de la CSE, generando L-cisteína. Luego, en el citosol, la L-cisteína puede ser catabolizada tanto por la CSE como por la CBS; o en la mitocondria, por acción de la CAT y la 3-MST para la síntesis de H_2S (CBS: cistationina- β -sintasa; CSE: cistationina- γ -lísasa; CAT: cisteína-aminotransferasa; 3-MST: 3-mercaptopiruvato sulfuro-transferasa [5]).

SUSTRADOS O PRECURSORES DEL SULFURO DE HIDRÓGENO EN LA DIETA

Aunque resulta difícil realizar una estimación real de la cantidad de H_2S formada por cantidad de alimento, quizás debido a las propiedades naturales y al metabolismo de la molécula, como su volatilidad y reactividad (17), y a factores involucrados en la asimilación de alimentos por el cuerpo humano (edad, sexo, estado de nutrición, dieta habitual etc), existe evidencia científica que valida la capacidad de ciertos alimentos o nutrientos para modificar la formación de este gasotransmisor. Esto dependería de la cantidad de aminoácidos sulfurados y/o moléculas donadoras que contengan. Por ejemplo, se ha reportado que cuando se suplementa con S-adenosil metionina, se produce un incremento de aproximadamente el 50 % en la actividad de CBS que promueve la producción de H_2S en hígado y riñón, mientras que la adición de amino-oxiacetato (un inhibidor de la CBS) bloquea la producción de H_2S (18). Así mismo, investigaciones en células y modelos animales han mostrado que el consumo de alimentos ricos en sustratos y donadores orgánicos de H_2S incrementa la producción del mismo. En un estudio en células, al adicionar dos dientes de ajo diluidos (entre 5 y 6 gramos diluidos en 5 L, aprox.) a glóbulos rojos humanos hubo un incremento de 8 μM de H_2S (19). El aceite esencial de frijoles amargos asiáticos aumentó la producción de H_2S al administrar 2 g/mL a células

MCF-7 (20). En un ensayo clínico donde participaron 130 voluntarios que consumieron 400 g de brócoli durante 12 semanas, los autores encontraron que hubo una reducción de LDL en el plasma (21). Así, aunque no es factible la cuantificación por alimento, la producción de H_2S sí está relacionada con el aporte dietético de sus precursores orgánicos.

DIETAS MODIFICADAS EN CISTEÍNA Y METIONINA

Cisteína

En mamíferos, la cisteína (Cys) es un aminoácido no esencial que contiene azufre y se produce endógenamente por el metabolismo de su precursor, el aminoácido esencial metionina (22).

La cisteína participa tanto en la estructura como en la función de las proteínas y actúa de manera directa e indirecta para controlar el estrés oxidativo, incrementa la biodisponibilidad del NO y tiene un papel importante en el metabolismo de la insulina y la glucosa, además de mantener bajos los niveles de aldehídos reactivos y ayudar en la regulación de la presión arterial (22). Incluso se ha propuesto al H_2S como probable responsable de la reducción de la presión arterial y los infartos que se ha observado con el consumo de una dieta rica en proteínas (23).

Por otro lado, los niveles plasmáticos de cisteína total correlacionan consistentemente con el índice de masa corporal (IMC), la cantidad de masa grasa y el índice de cintura/cadera en algunos estudios en humanos (24). En el 2012, Elshorbagy y colaboradores compararon en un modelo murino el efecto de una dieta baja en cisteína (LC) y el de una dieta alta en cisteína (HC), observando que los ratones con HC presentaban una ganancia mayor de peso, un incremento en el porcentaje de grasa visceral y un aumento de los niveles de triglicéridos hepáticos cuando se comparaban con los ratones con LC, pudiendo esto orientar a que una dieta alta en cisteína puede ser capaz de promover un incremento en la adiposidad, indicando una causalidad en la asociación de la Cys plasmática total y la obesidad en los seres humanos (25).

Por otro lado, los esquemas frecuentemente utilizados para aumentar el aporte de cisteína de manera experimental en modelos animales son: Altromin 1314, dieta enriquecida con 4 g de L-cisteína/kg, mientras que la dieta estándar contenía 3.244 g de cisteína/kg (26); o la administración del fármaco N-acetil cisteína (NAC) como tratamiento para dar un mayor aporte de cisteína, con diferentes esquemas como pueden ser 150 mg/kg de peso, de forma oral por 1 semana (27). Entre los alimentos con alto contenido de cisteína se encuentran: pollo, huevo, carne de res y granos enteros (23) (Tabla I).

Tabla I. Contenido de cisteína y metionina por porción de 100 g de algunos alimentos (45)

| Alimento | Metionina en mg | Cisteína en mg |
|----------------------|-----------------|----------------|
| Camarones | 700 | N |
| Pechuga de pollo | 1633 | 321 |
| Carne de res magra | 1583 | 40 |
| Atún en lata | 1483 | 84 |
| Salmón | 335 | 84 |
| Yogurt bajo en grasa | 98 | 33 |
| Leche | 90 | 57 |
| Huevos | 392 | 146 |
| Quinoa | 75 | 36 |
| Semilla de girasol | 500 | N |
| Chícharos | 54 | N |
| Frijoles negros | 92 | 62 |
| Nueces de la India | 350 | N |
| Espinacas | 83 | N |
| Aguacate | 45 | N |
| Kiwi | 18 | N |

N: no se conoce, contiene trazas o no contiene.

Metionina

Por su parte, la metionina es un aminoácido esencial que contiene azufre y tiene un papel clave como sustrato en la síntesis de proteínas; funciona como donante de grupos metilo para DNA, RNA y otros aceptores, y como precursor de la cisteína en la ruta de transulfuración (28,29). Es un aminoácido vital para el crecimiento y mantenimiento de la masa magra corporal en los humanos, por lo que se le ha propuesto para usarse como suplemento con este fin; sin embargo, debido a que la metionina también es el precursor de la homocisteína, su ingesta excesiva puede provocar hiperhomocisteinemia, que es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (30). De igual manera, el incremento del consumo de metionina también se ha asociado con un IMC elevado y una mayor prevalencia de la DM2 (31). Los artículos publicados acerca de la ingesta dietética de aminoácidos, en especial la metionina, mencionan que su restricción puede tener efectos benéficos para la salud en un contexto de obesidad (32). En modelos de ratones con obesidad inducida por una dieta alta en grasa, esta restricción mejoró el perfil lipídico y la hepatosteatosis. Además, se encontró en este mismo modelo que esta restricción contribuyó al equilibrio del estrés oxidativo en el hígado mediante la regulación positiva de las vías de transulfuración de la metionina, aumentando los niveles plasmáticos de H₂S (33).

Esto es interesante porque el H₂S demostró mejorar el metabolismo de los lípidos, aumentando la producción de glucosa y la disminución del estrés oxidativo en un estado fisiológico en el mismo modelo de obesidad inducido por la dieta rica en grasas. Así que la restricción de metionina alivia el estrés oxidativo a través de la producción endógena de H₂S, mejorando el metabolismo hepático y el estado inflamatorio en estos ratones (34).

La ingesta diaria recomendada de metionina es de 14 mg/kg de peso/día, aunque existen otras recomendaciones de 13-16 o incluso hasta 19 mg/kg de peso/día. Como referencia, podemos trasladar estos valores a un hombre adulto de 70 kg, que debería consumir entre 910 y 1330 mg/día. Esta cantidad se puede obtener al consumir 70-100 g de proteína al día (35), por lo que se recomienda únicamente cumplir con el requerimiento diario recomendado (32).

DIETAS RICAS EN DONADORES ORGÁNICOS DE H₂S

Es de nuestro conocimiento que el consumo de ajo y cebolla es benéfico para la prevención o tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, la trombosis, la hipertensión y la diabetes. En estos casos es el efecto de la alicina, el más común de los tiosulfatos, que se descompone en dialildisulfatos (DADS), dialilsulfato (DAS) y dialiltrisulfatos (DATS) (36). El ajo fresco contiene varios compuestos orgánicos ricos en sulfuro, oligoelementos y compuestos fenólicos y esteroides, junto con carbohidratos, proteínas y fibra. Por un lado, podemos encontrar compuestos liposolubles como dialildisulfuros DADS y DATS. Por otra parte, tiene

compuestos solubles en agua como gamma-glutamil-s-alilcisteína (SAC) y s-alil-mercaptano-cisteína (SAMC); todos los compuestos mencionados se conocen como alinas. Cuando el bulbo (cabeza) del ajo se pica o exprime, la alina se metaboliza en alicina mediante la acción de la alinasa. La alicina es autorreactiva y se convierte rápidamente en compuestos más estables, como polisulfuros (37).

Algunas investigaciones han informado que los compuestos como los DATS, que son abundantes en los aceites de ajo, pueden participar en tiol-intercambio de disulfuro o reacciones de transferencia de azufre impulsadas por enzimas. Estos procesos, además de producir H₂S, pueden generar otras especies de azufre reactivas tales como dihidropersulfuros (H₂S₂), dihidropolisulfuros (H₂Sn), hidropersulfuros (RH₂S) e hidropolisulfuros (RSnH); estos compuestos se han detectado en los cerebros de algunos animales, donde funcionan como importantes moléculas de señalización y citoprotectores contra el estrés oxidativo (38). Una investigación realizada sobre estos compuestos arrojó que los eritrocitos convierten a los DADS, DAS y DATS en H₂S en presencia de tioles libres (19). Recientemente, en un estudio en el que se administró alicina a ratones con obesidad inducida por una dieta rica en grasas, se pudo observar una restricción de la ganancia de peso asociada a lipólisis y termogénesis (39).

Actualmente se ha investigado la capacidad de liberación de H₂S a partir de aceites esenciales de una amplia gama de plantas dietéticas, incluidas los frijoles amargos asiáticos (*Parkia speciosa*), el durián (*Durio zibethinus*), que es un fruto exótico del sudeste asiático, la cebolla amarilla (*Allium cepa*), los puerros (*Allium porrum*) y el ajo (*Allium sativum*). En células de mamíferos cultivadas expuestas a estos aceites se ha detectado un aumento de la producción de H₂S, lo que sugiere que, con la incorporación de estas plantas a la dieta, los polisulfuros que aportan aumentarían la producción de H₂S en las células de los mamíferos (19).

Al parecer, el tiempo de cocción de estos aceites demostró tener un efecto en la composición de los polisulfuros del ajo y las subsecuentes tasas de producción de H₂S. Hervir ajo machacado durante períodos breves no reduce los niveles de polisulfuro en los tejidos vegetales en contraste con el calentamiento prolongado, que sí reduce sus niveles (40,41), aunque aún se necesita más evidencia al respecto.

Tabla II. Alimentos donadores orgánicos de H₂S (20)

| Alimento | Donador orgánico |
|----------------------------|----------------------|
| Ajo | Alicina/Polisulfuros |
| Brócoli | Polisulfuros |
| Cebolla | Polisulfuros |
| Cebollín | Polisulfuros |
| Chalote | Polisulfuros |
| Frijoles amargos asiáticos | Polisulfuros |
| Durián | Polisulfuros |
| Puerros | Polisulfuros |

Entre los alimentos ricos en donadores de sulfuro se encuentran: ajo, brócoli y cebolla amarilla, entre otros.

No obstante, se puede fortalecer o incrementar su aporte consumiendo de manera habitual los alimentos ricos en donadores orgánicos y sustratos. Como sugerencia, podría tomarse el siguiente menú de la tabla III.

Tabla III. Menú para fortalecer el aporte de donadores y precursores orgánicos de H₂S

| Desayuno: huevo revuelto con verduras | |
|---|-----------------|
| Huevo | 2 piezas |
| Jitomate | 50 g |
| Cebolla | 25 g |
| Brócoli | 25 g |
| Diente de ajo finamente picado | ½ pieza |
| Pan de caja | 2 piezas |
| Té de manzanilla | 1 taza (250 ml) |
| Merienda: licuado de plátano | |
| Leche | 1 taza (250 ml) |
| Plátano | 1 pieza |
| Comida: pechuga de pollo rellena con espinacas acompañada de arroz | |
| Pechuga de pollo | 100 g |
| Espinacas | 120 g |
| Cebolla | 50 g |
| Crema baja en grasa | 2 cucharadas |
| Arroz | 100 g |
| Sandía | ½ taza (125 g) |
| Merienda: fruta con yogurt y semillas | |
| Yogurt natural | 75 g |
| Fresas | 100 g |
| Almendras | 20 g |
| Cena: bistec asado | |
| Papa cocida rebanada | 1 pieza |
| Trozo de res | 100 g |
| Pimiento | 50 g |
| Puerros al vapor | 40 g |
| Aceite de oliva | 2 cucharaditas |

CONTROVERSIAS SOBRE EL CONSUMO DIETÉTICO DE DONADORES ORGÁNICOS, PRECURSORES DE H₂S Y SUS BENEFICIOS EN LA SALUD

Aunque en los últimos años se han realizado investigaciones con respecto al consumo dietético tanto de donadores orgánicos como de precursores (metionina y cisteína) del H₂S y sus beneficios, los resultados de estos estudios no han sido concluyentes. Es por eso que existen controversias como, por ejemplo: ante la suplementación de aminoácidos de cadena ramificada (AACR),

como la metionina, en una investigación en pacientes con prediabetes y diabetes que consumieron un suplemento con 20 g/día por 4 meses de AACR, se encontró que mejoró el metabolismo de la glucosa; sin embargo, en otros estudios se ha asociado positivamente la suplementación de AACR con el riesgo de padecer DM2 (32).

En un ensayo doble ciego aleatorio en seres humanos, donde participaron 26 pacientes adultos obesos, asignándoseles ya fueran 2 mg/kg/día o 35 mg/kg/día de metionina por 16 semanas, no se encontró ninguna diferencia con respecto al peso corporal, la resistencia a la insulina o la masa magra entre los dos grupos de tratamiento. Además, existen otros aminoácidos que se han estudiado como potenciales tratamientos de la obesidad como, por ejemplo, el triptófano, su restricción moderada promueve la longevidad y aumenta la termogénesis y la ingesta de alimentos; pero cuando la restricción es severa, aumenta el peso corporal y la masa grasa (32).

EFICACIA, SEGURIDAD Y TOXICIDAD DE CISTEÍNA Y METIONINA COMO FUENTE DE H₂S

En relación a la seguridad y eficacia de la suplementación con cisteína, metionina o donadores de H₂S, existen estudios clínicos y experimentales que sustentan su utilidad como soporte en el tratamiento de varias patologías. Podemos encontrar estudios nutricionales y metabólicos que se llevaron a cabo con suplementación de metionina, donde la ingesta más alta fue de 3 veces el requerimiento estimado (0,910 y 1,330 g/día aproximadamente, en un hombre adulto con normopeso de 70 kg) y no se reportaron efectos adversos. Una pregunta que surge para proponer el uso de estos agentes es la seguridad o toxicidad de su ingesta. En un estudio clínico, a pacientes con poliartritis reumatoide se los trató con metionina (5 o 10 g/día) y no se reportaron efectos adversos serios, aunque la presencia de náuseas, vómitos y halitosis fue frecuente (42).

Se ha demostrado que una dosis única de 100 mg/kg de peso en un día es segura, teniendo en cuenta que esta dosis es 7 veces el requerimiento diario para aminoácidos sulfurados totales (metionina + cisteína). El consumo continuo de esta dosis durante 1 semana incrementó los niveles de homocisteína. Este mismo estudio demostró que dosis diarias de 250 mg de metionina resultaron ser seguras (42).

Por otra parte, una revisión sistemática que incluyó 60.885 estudios clínicos en seres humanos resalta los beneficios del uso de L-cisteína en padecimientos como: diabetes mellitus de tipo 2, cuidado del cabello, inflamación crónica, prevención del cáncer de tracto digestivo superior y de mama, enfermedades cardiovasculares, síndrome de intestino irritable y esteatosis hepática no alcohólica, entre otros. En esto estudios se concluyó que los beneficios derivados del tratamiento con estos aminoácidos están asociados con la disminución del estrés oxidativo, del estado proinflamatorio y de la apoptosis, así como con el aumento de los niveles de GSH, el aumento de la producción de H₂S

y la sensibilidad a la insulina (18,43). En una revisión sistemática de ensayos clínicos con metanálisis donde se incluyeron 12 ensayos con un total de 553 participantes hipertensos, se concluyó que la suplementación con ajo redujo la presión arterial en $5,5 \pm 1,9$ mmHg, de manera similar a los medicamentos antihipertensivos estándar. Esta reducción de la presión arterial se asoció con una reducción del 16-40 % del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (44).

PROYECCIONES FUTURAS SOBRE EL USO DEL H₂S COMO INTERVENCIÓN DIETÉTICA

El H₂S tiene al parecer efectos terapéuticos en diversas patologías relacionadas con la malnutrición, como la obesidad y la DM2; sin embargo, no hay investigaciones con resultados concluyentes al respecto y es por eso que resulta importante demostrar los posibles efectos benéficos de consumir alimentos ricos en donadores orgánicos y sustratos, sin pretender dar una recomendación de consumo terapéutico. También existe la posibilidad de que el consumo de alimentos ricos en donadores orgánicos y sustratos, con la administración conjunta de fármacos donadores de H₂S, pudiera generar un sinergismo que guarde relación con los efectos protectores de este gasotransmisor, aunque falta más información al respecto. Es importante mencionar que fortalecer su aporte dietético no puede considerarse como cura o tratamiento principal de ninguna enfermedad; sin embargo, existen estudios que apuntan a que el H₂S puede ser un potencial tratamiento coadyuvante para algunas enfermedades como, por ejemplo, la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szabo C. A timeline of hydrogen sulfide (H₂S) research: from environmental toxin to biological mediator. *Physiol Behav* 2019;176(3):139-48. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.09.010
2. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* 1996;16(3):1066-71. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996
3. Wang R. The Evolution of Gasotransmitter Biology and Medicine. *Signal Transduct Gasotransmitters* 2004;3-31. DOI: 10.1007/978-1-59259-806-9_1
4. Zuhra K, Augsburger F, Majtan T, Szabo C. Cystathione-β-synthase: Molecular regulation and pharmacological inhibition. *Biomolecules* 2020;10(5). DOI: 10.3390/biom10050697
5. Comas F, Moreno-Navarrete JM. The Impact of H₂S on Obesity-Associated Metabolic Disturbances. *Antioxidants* 2021;10(633):1-23. DOI: 10.3390/antiox10050633
6. Moore PK, Whiteman M. H₂S Synthesizing Enzymes: Biochemistry and Molecular Aspects. En: Moore PK, Whiteman M, editors. *Chemistry, Biochemistry And Pharmacology Of Hydrogen Sulfide* [Internet]. New York, New York: Springer International Publishing; 2015. p. 9. DOI: 10.1007/978-3-319-18144-8
7. Kolluru GK, Shen X, Bir SC, Kevil CG. Hydrogen sulfide chemical biology: Pathophysiological roles and detection. *Nitric Oxide - Biol Chem* 2013;35:5-20. DOI: 10.1016/j.niox.2013.07.002
8. Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways. *Clin Chim Acta* 2015;439:212-8. DOI: 10.1016/j.cca.2014.10.037
9. Xiao Q, Ying J, Xiang L, Zhang C. The biologic effect of hydrogen sulfide and its function in various diseases. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(44):1-6. DOI: 10.1097/MD.00000000000013065
10. Beltaowski J, Wiórkowski K. Role of Hydrogen Sulfide and Polysulfides in the Regulation of Lipolysis in the Adipose Tissue: Possible Implications for the

- Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1-13. DOI: 10.3390/ijms23031346
11. Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues and organs. *Physiol Rev* 2022;1-284. DOI: 10.1152/physrev.00028.2021
 12. Cai J, Shi X, Wang H, Fan J, Feng Y, Lin X, et al. Cystathionine γ lyase-hydrogen sulfide increases peroxisome proliferator-activated receptor γ activity by sulphydrylation at C139 site thereby promoting glucose uptake and lipid storage in adipocytes. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2016;1861(5):419-29. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.03.001
 13. Bhatia M. Role of Hydrogen Sulfide in the Pathology of Inflammation. *Scientifica (Cairo)* 2012;2012:1-12. DOI: 10.6064/2012/159680
 14. Comas F, Latorre J, Ortega F, Arriaga Rodríguez M, Kern M, Lluch A, et al. Activation of Endogenous H2S Biosynthesis or Supplementation with Exogenous H2S Enhances Adipose Tissue Adipogenesis and Preserves Adipocyte Physiology in Humans. *Antioxidants Redox Signal* 2021;35(5):319-40. DOI: 10.1089/ars.2020.8206
 15. Ali MY, Whiteman M, Low CM, Moore PK. Hydrogen sulphide reduces insulin secretion from HIT-T15 cells by a KATP channel-dependent pathway. *J Endocrinol* 2007;195(1):105-12. DOI: 10.1677/JOE-07-0184
 16. Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, Hirayama M, Ohuchi Y, Fujimura A, et al. Reactive sulfur species regulate tRNA methylthiolation and contribute to insulin secretion. *Nucleic Acids Res* 2017;45(1):435-45. DOI: 10.1093/nar/gkw745
 17. Hine C, Zhu Y, Hollenberg AN, Mitchell JR. Dietary and Endocrine Regulation of Endogenous Hydrogen Sulfide Production: Implications for Longevity. *Antioxidants Redox Signal* 2018;28(16):1483-502. DOI: 10.1089/ars.2017.7434
 18. Yin J, Ren W, Yang G, Duan J, Huang X, Fang R, et al. L-Cysteine metabolism and its nutritional implications. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(1):134-46. DOI: 10.1002/mnfr.201500031
 19. Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, et al. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(46):17977-82. DOI: 10.1073/pnas.0705710104
 20. Liang D, Wang C, Tocmo R, Wu H, Deng LW, Huang D. Hydrogen sulphide (H2S) releasing capacity of essential oils isolated from organosulphur rich fruits and vegetables. *J Funct Foods* 2015;14:634-40. DOI: 10.1016/j.jff.2015.02.007
 21. Martelli A, Citti V, Testai L, Brogi S, Calderone V. Organic Isothiocyanates as Hydrogen Sulfide Donors. *Antioxid Redox Signal* 2020;32(2):110-44. DOI: 10.1089/ars.2019.7888
 22. Vasdev S, Singal P, Gill V. The antihypertensive effect of cysteine. *Int J Angiol* 2009;18(1):7-21. DOI: 10.1055/s-0031-1278316
 23. Larsson SC, Häkansson N, Wolk A. Dietary Cysteine and Other Amino Acids and Stroke Incidence in Women. *Stroke* 2015;46(4):922-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008022
 24. Elshorbagy AK, Refsum H, Smith AD, Graham IM. The association of plasma cysteine and γ-glutamyltransferase with BMI and obesity. *Obesity* 2009;17(7):1435-40. DOI: 10.1038/oby.2008.671
 25. Elshorbagy AK, Church C, Valdívía-García M, Smith AD, Refsum H, Cox R. Dietary cystine level affects metabolic rate and glycaemic control in adult mice. *J Nutr Biochem* 2012;23(4):332-40. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.009
 26. Kříž J, Sokolová J, Šilhavý J, Mlejnek P, Kubovčík J, Liška F, et al. High Cysteine Diet Reduces Insulin Resistance in SHR-CRP Rats. *Physiol Res* 2021;70(5):687-700. DOI: 10.33549/physiolres.934736
 27. Hang W, Shu H, Wen Z, Liu J, Jin Z, Shi Z, et al. N-Acetyl Cysteine Ameliorates High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Intracellular Triglyceride Accumulation by Preserving Mitochondrial Function. *Front Pharmacol* 2021;12(September):1-14. DOI: 10.3389/fphar.2021.636204
 28. Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1636S-40S. DOI: 10.1093/jn/136.6.1636S
 29. Ingenbleek Y. Lean body mass harbors sensing mechanisms that allow safeguarding of methionine homeostasis. *Nutrients* 2017;9(9). DOI: 10.3390/nu9091035
 30. Lightfoot-Melis GC, Engelen MPKJ, Simbo SY, Ten Have GAM, Thaden JJ, Cynober L, et al. Metabolic consequences of supplemented methionine in a clinical context. *J Nutr* 2020;150:2538S-47S. DOI: 10.1093/jn/nxaa254
 31. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Happonen P, Mursu J, Laukkonen JA, et al. High dietary methionine intake increases the risk of acute coronary events in middle-aged men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(2):113-20. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.05.005
 32. Simonson M, Boirie Y, Guillet C. Protein, amino acids and obesity treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(3):341-53. DOI: 10.1007/s11154-020-09574-5
 33. Hine C, Mitchell JR. Calorie restriction and methionine restriction in control of endogenous hydrogen sulfide production by the transsulfuration pathway. *Exp Gerontol* 2015;68:26-32. DOI: 10.1016/j.exger.2014.12.010
 34. Yang Y, Wang Y, Sun J, Zhang J, Guo H, Shi Y, et al. Dietary methionine restriction reduces hepatic steatosis and oxidative stress in high-fat-fed mice by promoting H2S production. *Food Funct* 2019;10(1):61-77. DOI: 10.1039/c8fo01629a
 35. Mitchell SC. Nutrition and sulfur [Internet]. 1st ed. Vol. 96, Advances in Food and Nutrition Research. Elsevier Inc.; 2021. 123-74 p. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.02.014
 36. Yagdi Efe E, Dicato M, Diederich M. Modulation of hydrogen sulfide gasotransmitter limits the proven benefits of garlic. *Phytochem Rev* 2019;18(4):1167-80. DOI: 10.1007/s11101-019-09634-y
 37. Adaki S, Adaki R, Shah K, Karagi A. Garlic: Review of literature. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):577-81. DOI: 10.4103/0019-509X.175383
 38. Rose P, Moore PK, Zhu YZ. Garlic and Gaseous Mediators. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(7):624-34. DOI: 10.1016/j.tips.2018.03.009
 39. Shi X, Zhou X, Chu X, Wang J, Xie B, Ge J, et al. Allicin improves metabolism in high-fat diet-induced obese mice by modulating the gut microbiota. *Nutrients* 2019;11(12). DOI: 10.3390/nu11122909
 40. Tocmo R, Wu Y, Liang D, Fogliano V, Huang D. Data on the effect of boiling on the organosulfides and the hydrogen sulfide-releasing activity of garlic. *Data Br* 2017;10:221-6. DOI: 10.1016/j.dib.2016.11.074
 41. Tocmo R, Wu Y, Liang D, Fogliano V, Huang D. Boiling enriches the linear polysulfides and the hydrogen sulfide-releasing activity of garlic. *Food Chem* [Internet] 2017;221:1867-73. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.10.076
 42. Garlick PJ. Toxicity of methionine in humans. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1722S-5S. DOI: 10.1093/jn/136.6.1722S
 43. Clemente Plaza N, Reig García-Galbis M, Martínez-Espinosa RM. Effects of the Usage of L-Cysteine (L-Cys) on Human Health. *Molecules* 2018;23(3):575. DOI: 10.3390/molecules23030575
 44. Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive subjects, improves arterial stiffness and gut microbiota: A review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2019;14:72-8. DOI: 10.3892/etm.2019.8374
 45. U.S. Department of Agriculture ARS. FoodData Central [Internet]. 2019 [cited 2022 May 31]. Available from: <http://fdc.nal.usda.gov/>



Artículo Especial

Innovación en nutrición clínica: la monodosis en nutrición enteral intermitente *Innovation in clinical nutrition: single dose in intermittent enteral tube feeding*

Juan José Silva Rodríguez

Unidad de Nutrición. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

Resumen

La guía práctica de nutrición enteral domiciliaria de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) publicada en 2020 incluye 61 recomendaciones. Un número relevante de ellas está referido a parámetros de seguridad, prevención de las complicaciones, estrategias de control y calidad de vida de los pacientes y familiares. Estas son las mismas razones por las que se tiende a las unidades monodosis en todos los medicamentos en general. La nutrición enteral es de los pocos tratamientos a los que todavía no ha llegado la monodosis y la mayor parte de los pacientes con nutrición enteral intermitente por sonda gástrica tienen indicada una dosis diferente a la presentación farmacéutica. Este hecho provoca riesgo de complicaciones derivadas de errores en la administración que no deben ser olvidados y que afectan en mayor medida a población anciana y con alto grado de dependencia. La innovación consistente en la creación de envases monodosis de 375 ml para nutrición enteral respetando los horarios fisiológicos de las tomas puede solucionar la mayor parte de ellos y cumple con los requerimientos proteico-energéticos y con las recomendaciones sobre dosificación elaboradas por las sociedades científicas para pacientes con mayor riesgo.

Abstract

The home enteral nutrition practical guidelines of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) published in 2020 includes 61 recommendations. A significant number of them are related to safety parameters, prevention of complications, control strategies and quality of life of patients and family members. These are the same reasons why single-dose units are usually used on all medicines. Enteral feeding is one of the few treatments that has not yet reached the single dose and most patients with intermittent enteral nutrition by gastric tube have a dose which differs from pharmaceutical presentation. This leads to the risk of complications arising from errors in the administration that should not be forgotten and that affect mostly elderly and highly dependent populations. The innovation that consists in the creation of 375 ml single-dose containers for enteral feeding following the physiological schedules of the takes can solve most of them and meets the energy protein requirements and recommendations on dosage developed by scientific societies for patients at higher risk.

Palabras clave:

Nutrición enteral intermitente.
Complicaciones. Evidencia.
Recomendaciones.
Monodosis. Calidad de vida.

Keywords:

Intermittent enteral nutrition.
Complications. Evidence.
Recommendations. Single dose. Quality of life.

Recibido: 03/05/2023 • Aceptado: 30/06/2023

Responsabilidades éticas: para la realización de este artículo no se ha realizado experimento alguno con personas ni animales.

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

Silva Rodríguez JJ. Innovación en nutrición clínica: la monodosis en nutrición enteral intermitente.
Nutr Hosp 2023;40(5):1096-1105

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04753>

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Juan José Silva Rodríguez. Unidad de Nutrición.
Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerto Real.
C/ Romería, 7. 11510 Puerto Real, Cádiz
e-mail: marjuanjose@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) ha publicado en el año 2020 una guía práctica de nutrición enteral domiciliaria (NED) en la que se concretan 61 recomendaciones basadas en la evidencia actual y opinión de expertos (1). En España, estas directrices confirman y amplían las realizadas en la guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo (NED-SNS) (2) y las observadas previamente en el manual del Grupo Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) (3).

Según el Comité de Calidad de la Atención Médica en América (CQHCA, por sus siglas en inglés), la calidad en los sistemas de salud exige cumplir nuevas reglas para rediseñar y mejorar la atención trabajando juntos los compradores públicos y privados, las organizaciones de atención médica, los médicos y los pacientes. Entre estas reglas se encuentran: personalizar para satisfacer los tipos más comunes de necesidades, tomar decisiones basadas en evidencias, garantizar la seguridad previendo y mitigando errores, no desperdiciar recursos ni tiempo de los pacientes anticipándose a sus necesidades en lugar de simplemente reaccionar ante los eventos y, finalmente, compartir la información entre los clínicos (4).

La NED es una intervención nutricional confiable y eficaz, particularmente relevante debido a la creciente dependencia de la atención ambulatoria. Normalmente, se inicia en el hospital, y posteriormente continúa en el domicilio a largo plazo (1). Las nuevas recomendaciones de la ESPEN contemplan parámetros de seguridad relativos a la administración tal y como es necesario para todos los medicamentos (5) y facilitan el cumplimiento de indicadores de calidad relacionados con la dimensión "seguridad" en la administración de la nutrición en nuestro entorno (6). Por tanto, pueden suponer un apoyo especializado a iniciativas enmarcadas en el avance hacia la nutrición enteral personalizada y de calidad.

En las últimas décadas, la NE ha experimentado un avance relevante como terapia y se relaciona con conceptos como alimento-medicamento, nutrición órgano-específica y enfermedad-específica (7).

Cada vez existe mayor interés en individualizar la prescripción nutricional respecto a las propiedades cualitativas de las formulaciones, por lo que muchos nutrientes específicos están siendo estudiados para su utilización en patologías y situaciones clínicas concretas (8,9).

Los trabajos de las sociedades científicas inicialmente citados hacen énfasis también en la relación individualización-seguridad y orientan hacia la necesidad de añadir soluciones a cuestiones relacionadas con la administración del tratamiento prescrito.

En los medicamentos en general a nivel hospitalario y en algunos grupos terapéuticos a nivel de farmacias, la evidencia ha evolucionado hacia la monodosis, sin embargo, en la administración de la nutrición enteral por sonda queda un importante margen de mejora, tal y como se deduce de la lectura detenida de las últimas recomendaciones internacionales.

Los términos unidosis y monodosis son sinónimos y hacen referencia a la toma de una sola dosis de un determinado medicamento, sin embargo, existe aún disyuntiva conceptual y, en función del tipo de medicamento, pueden referirse a una toma, al envase de una dosis o al envase de un tratamiento completo. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera formato monodosis a "*aquel que contiene una unidad de dosificación del producto que puede ser dispensada sin fraccionamiento del contenido*" (10) y en la práctica abarca los conceptos anteriores al mencionar la necesidad de nuevos "*formatos a medida*". Concretamente, la AEMPS expresa la conveniencia de implementar "*las medidas legislativas necesarias para garantizar la adecuación de los envases a las pautas y tiempos de tratamiento habituales de acuerdo con los criterios de buena práctica médica*" (11), lo que ha terminado consolidándose en el grupo de los antibióticos (12) y en la mayor parte de los fármacos hospitalarios.

Tanto en nutrición parenteral, administrada de forma continua por vía intravenosa, como en suplementación nutricional artificial oral, la monodosis existe y es obvia. Sin embargo, en el caso de la nutrición enteral intermitente en bolos por jeringa o por sistema de gravedad, que son los métodos de nutrición por sonda más utilizados en el medio ambulatorio, las dosis prescritas no se corresponden habitualmente con la presentación farmacéutica, lo que puede provocar o agravar complicaciones descritas en la literatura científica y que se analizarán en este trabajo.

ANÁLISIS DE RECOMENDACIONES RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL INTERMITENTE POR SONDA GÁSTRICA

La reciente Guía ESPEN deja claramente explícito que, en la administración por bolos, "*el volumen es típicamente entre 200 y 400 ml de alimento administrado durante un periodo de 15 a 60 minutos, dependiendo del nutriente del paciente, necesidades y tolerancia*" (1). Sin embargo, los formatos de presentación de nutrición enteral por sonda son habitualmente de 500 ml (3).

Atendiendo a este capítulo de recomendaciones de la ESPEN, se entiende que habitualmente sobra un mínimo de 100 ml en cada envase en cada primera toma, que se ha de mezclar con 300 ml de la siguiente, por lo que quedan 200 ml para la tercera, y así sucesivamente. En la práctica, el cuidador está permanentemente realizando cálculos en todas las tomas, todos los días, durante todo el tratamiento. El personal médico y de enfermería intuye este problema o no en función de su relación con la nutrición clínica, pero los familiares y los cuidadores lo conocen en la práctica. Estos sobrantes se guardan habitualmente en el frigorífico. El desajuste entre el formato y las dosis prescritas habitualmente, es decir, la inexistencia de monodosis, puede generar problemas al paciente y al cuidador.

En el mismo sentido, el Grupo NADYA indica, para evitar las náuseas y vómitos, "*no administrar más de 400 ml cada vez*" (3) y, lo que es más relevante, la guía NED-SNS indica que, "*aun-*

que teóricamente los adultos pueden tolerar 350 ml de fórmula infundidos en diez minutos (infusión gástrica), la mayoría de los pacientes, especialmente los niños y los ancianos, requieren períodos más largos de infusión” (2). Es muy interesante que estas guías de referencia para la asistencia nutricional domiciliaria de calidad en España definan y ofrezcan desde hace mucho tiempo una cifra concreta relacionada con el riesgo de intolerancia. Los riesgos pueden ser mayores en tomas superiores a 350 ml, especialmente en la población anciana o con patología neurológica, que supone la mayoría de los pacientes con NED.

Existe consenso en asumir, y así lo avalan las descripciones farmacológicas de las formulaciones, que 1.500 ml de una nutrición enteral estándar normocalórica normoproteica cubre las necesidades diarias de micronutrientes, y en muchos casos de macronutrientes, aunque en este sentido es necesario advertir que dicha afirmación no es aplicable a todos los pacientes ni situaciones clínicas. Atendiendo a la recomendación de que se respeten los horarios fisiológicos, la unidad monodosis ideal es de 375 ml en desayuno, almuerzo, merienda y cena (1.500 ml/24 h), prácticamente coincidente con la dosis referida por el Grupo NADYA, la guía NED-SNS y la ESPEN. Este hecho es muy importante. Los envases de 250 ml para administración directa en bolos mediante conexiones sencillas y en las tomas que se estime necesarias también son monodosis por definición: pueden administrarse sin fraccionamiento y entran dentro de las pautas habituales según la Guía ESPEN.

Llegados a este punto, surge una interrogante: ¿por qué el formato de presentación de la nutrición enteral es, entonces, de 500 ml? Desde los avances hacia una nutrición químicamente definida realizados por Henry T. Randall en 1969, no disponemos de información suficiente para justificar las razones por las que la presentación farmacéutica más habitual de la nutrición enteral por sonda es de 500 ml y, en algunos casos, de 250 o de 1.000 ml. Posiblemente derive de una analogía con las presentaciones clásicas de 500 ml de la sueroterapia intravenosa. En todo caso, la presentación de 500 ml es útil en NE continua o en NE intermitente en aquellos pacientes en los que se compruebe tolerancia a la administración completa de 500 ml en cada toma (más el agua de antes y después de la misma). Esta debe realizarse preferiblemente mediante gravedad, con una duración de 30 minutos como mínimo o, en casos seleccionados, mediante jeringa a velocidad de infusión lenta (20-30 ml/min) (13). Pero dicho formato no se suele ajustar, en general, a las pautas habituales en las tomas intermitentes en NE ni a las recomendaciones referenciadas al inicio de este capítulo y lo convierte en uno de los pocos tratamientos médicos a los que no ha llegado la individualización de la prescripción buscando la monodosis. Y ello puede tener sus riesgos, como en cualquier otro medicamento.

En la guía NED-SNS de España se especifica que, “*en la inmensa mayoría de los casos en los que se administra al estómago, la administración con jeringa o con sistemas de goteo gravitatorio son perfectamente toleradas, siendo infrecuentes las situaciones en que se precisan otros dispositivos*”, y en el caso de la infusión intermitente, “*respectando los horarios fisiológicos*” (2), es decir: desayuno, almuerzo, merienda y cena.

Entre las recomendaciones elaboradas por el Grupo NADYA, destacamos las siguientes relacionadas con la administración de la NE (3):

- “*El sistema de administración debe ser el más sencillo posible para el paciente y su familia. El empleo de equipos complicados se debe reducir al máximo e individualizarlo a las necesidades del enfermo, ya que algunos pacientes no son capaces de leer la letra pequeña de las jeringas, o de utilizar ciertas pinzas, o de oír las alarmas auditivas de las bombas*”.
- “*Es importante atender a la calidad de vida del enfermo y establecer pautas de administración (nocturna, simulando el horario de comidas, etc.) que le permitan llevar una vida lo más cercana posible a lo normal*”.
- “*Lo ideal es que las bolsas nutricionales se empleen una sola vez; de hecho, pueden ser reutilizadas para el mismo enfermo durante 48 horas, siempre que se realice una limpieza cuidadosa del envase*”.
- “*Se les especificarán las características del preparado elegido en su caso, detallando el tipo de envase comercial, el volumen del mismo y la cantidad prescrita para cada día*”.
- “*Se les informará del lugar y modo de conservación del preparado, de la higiene en la manipulación y de la temperatura de administración*”.

En la práctica, la vivencia real y cotidiana de la mayoría de los pacientes con NED y sus cuidadores puede distanciarse de los objetivos teóricos marcados por las recomendaciones. Si la pauta de administración indica tomas menores de 500 ml, como aconsejan las guías, y el paciente las recibe por sistema de goteo en gravedad por comodidad, riesgo o intolerancia, el cuidador tiene dos posibilidades:

- Conectar directamente el envase al sistema de la sonda.
- Introducir la dosis prescrita en un contendor.

Si se implementa la primera opción, se está obligando a vigilar permanentemente el nivel de la nutrición infundida para retirarla a tiempo, lo que conlleva el riesgo de un olvido. La consecuencia puede ser una sobredosificación y riesgo de distensión abdominal, dolor, diarreas, náuseas, vómitos, aspiración bronquial, neumonía e incluso fallecimiento, problema que ya ha sido estudiado en las guías. Ello es más probable en pacientes ancianos, inconscientes, con patologías neurológicas y encamados, es decir, un porcentaje alto de los pacientes. Las patologías mayoritarias de pacientes con nutrición enteral domiciliaria o en residencias son neurovasculares y neurodegenerativas, las cuales oscilan entre un 41,2 % y un 67,6 %, según los estudios (14,15).

La existencia de errores en la administración de NED por descuido ocasional constituye un fenómeno intuido cualitativamente pero poco estudiado cuantitativamente por la literatura científica, sin embargo, se ha comprobado que la mayor causa de errores médicos en general son “los lapsus y los despistes”, con un 39 % de prevalencia (16). En el caso de la NE, dado que se ha de estar vigilando durante un tiempo relevante, cuatro o más veces al día, todos los días de la vida del paciente mientras tenga indicado el tratamiento, la prevalencia de complicaciones por olvidos o falta puntual de atención probablemente sea sor-

prendente. Sería conveniente realizar estudios epidemiológicos al respecto. Si se añade el hecho de que el ritmo de dosificación a través de regulador de flujo es inexacto y varía en función de la composición y temperatura de la fórmula, la posibilidad de error y administración de todo el contenido es alta, sin embargo, disminuir el ritmo de infusión por temor a ello podría incrementar el riesgo de obturación de la sonda (17,18).

La infusión completa de envases con más contenido del habitualmente indicado para cada toma podría incrementar el riesgo de vómitos y aspiración bronquial en pacientes susceptibles. Hay que recordar que las guías recomiendan trabajar específicamente con pacientes con demencia (3). La aspiración por vómitos constituye una complicación grave, y la posición semiincorporada y la morbilidad asociada cuando los aportes son superiores o inferiores a las necesidades son cuestiones valoradas en los indicadores de calidad en nutrición, por lo que se proponen estrategias para evaluar la adherencia y mejorar el cumplimiento (6). Cualquier estrategia innovadora para elevar la dimensión factibilidad mejora la adherencia y facilita el cumplimiento.

El problema de la temperatura de infusión de la NE es otro de los más importantes. Tal y como expresan algunos autores, “*es imperativo no exponer las dietas a temperatura ambiente durante más de seis horas, debiendo mantenerse en frigorífico a 4 °C parte de la ración diaria si se trata de una fórmula modular o comercializada que haya sido envasada en bolsas o contenedores*” (19). Si se opta por la administración directa, al no existir monodosis, una parte de la toma se administrará fría proveniente del envase ya abierto y depositado en el frigorífico, y otra parte se administrará templada proveniente del nuevo envase a temperatura ambiente. Esto es absurdo, genera sobreesfuerzo y manipulación e incrementa las complicaciones derivadas de la administración de fórmulas frías ya mencionada en la literatura, entre las que destacan los vómitos y las diarreas (20). Por otra parte, es una recomendación administrar la NE a una temperatura de 30-38 °C para tratar problemas digestivos (3), lo que es poco factible cuando se están dejando sobrantes en el frigorífico porque las dosis no coinciden con el envase. Lo ideal sería abrir un envase nuevo en cada toma.

La advertencia del Grupo NADYA acerca de la dificultad que supone la administración por jeringas en pacientes mayores, al no poder leer las líneas de medida, es esencial y constituye una de las razones por las que se puede recomendar el sistema por gravedad. Sin embargo, no obvia la dificultad de leer las líneas de medidas en la infusión directa del envase y, sin duda, dificulta el cumplimiento de otras recomendaciones para la prevención de errores de medicación del Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP), el cual especifica que el paciente debe “*estar alerta y verificar que la dosis del envase dispensado es correcta*” (21).

Continuando con la segunda posibilidad de administración, si se opta por la NE intermitente a través de un contenedor, es cierto que permite añadir solo la cantidad prescrita por el facultativo, con lo que se evita el riesgo de sobredosificación. Sin embargo, no es menos cierto que incrementa la manipulación de la nutrición enteral, el riesgo de contaminación, el coste y la dispensa-

ción de los contendores, la complejidad de la administración y la necesidad de higiene. Por todo lo anterior, la administración de NED a través de contendores tiende al desuso en la práctica asistencial, pero no existe aún una alternativa que minore los riesgos de la administración directa del envase de 500 ml.

CALIDAD DE VIDA Y SEGURIDAD EN NUTRICIÓN ENTERAL INTERMITENTE

Desde el punto de vista de la pérdida de calidad de vida del familiar o cuidador de un paciente con cualquiera de los sistemas de infusión intermitente, no es necesario realizar más comentarios que los obvios: no se trata de un parámetro científico-nutricional, pero cada vez genera mayor interés y preocupación en los pacientes con tratamientos crónicos y su entorno.

Ya existen trabajos que evalúan la calidad de vida de los cuidadores de pacientes con NED en los que un 92 % expresa tener mayor fatiga que antes de tener al familiar en casa (22).

La propia ESPEN considera en su primera recomendación la calidad de vida de los pacientes como uno de los objetivos de la NED (1). En las recomendaciones 51 y 52, la Guía ESPEN especifica que la calidad de vida debe medirse al inicio y periódicamente. Para ello existen cuestionarios genéricos (SF-36, SF-12, WHO QoL-BREF y EQ-5D) y específicos para patologías (IBDQ, cáncer de cabeza y cuello QOL-EF, EORTC QLQ-C30), aunque son necesarios más cuestionarios específicos para NED (NutriQoL®) (1) que mantengan unos criterios mínimos de homogeneidad (24).

Estos cuestionarios deben tener en cuenta que la calidad de vida del cuidador y la del paciente están correlacionadas y son necesarios más estudios para comprobar si lo hacen de manera directa o inversamente proporcional (25). No obstante, es un dato objetivo que administrar bolos por jeringa de modo adecuado para no provocar complicaciones en pacientes ancianos, neurológicos y encamados requiere mucha dedicación: como ya se ha comentado, se ha de realizar durante un periodo de entre 15 y 60 minutos en cada una de las 4-6 tomas, con un mínimo de 20 minutos cada 200 ml (teóricamente, 1-6 horas/día; habitualmente, 3-5 horas/día), lo que indudablemente afecta a la calidad de vida del cuidador. La infusión por gravedad puede ser más cómoda y segura, pero podría no evitar la ansiedad de tener que estar pendiente del volumen infundido en la administración directa cuando no existe la monodosis. Tampoco evita las mezclas a diferentes temperaturas ni la necesidad de higiene que conlleva la administración desde un contenedor.

Sería interesante añadir a los cuestionarios específicos de calidad de vida de pacientes con NED y familiares la siguiente pregunta: *¿desearía disponer de un envase con la dosis de NE que le ha prescrito su médico?*

No hay datos para afirmar que la respuesta fuera distinta a la obtenida tras formular la pregunta en relación con cualquier otro medicamento, lo que apoyaría las recomendaciones de la ESPEN y del CQHCA en el sentido de que se deben escuchar los problemas y las necesidades de los cuidadores.

Actualmente, existe mayor sensibilidad a los parámetros calidad de vida y seguridad, por lo que considerar el tema de la

tipología de envases de NE y su administración por sonda como un asunto menor, no científico, obvio o resuelto es un error, pues la propia guía de soporte nutricional en adultos del National Institute for Clinical Excellence (Guía NICE) califica la NE como "una terapia compleja" (26).

Una revisión detenida de la tabla de errores de medicación y sus factores asociados de la National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) (27) puede ayudar a entender que muchos de ellos pueden aplicarse a la NED y prevenirse.

Los pacientes con NED por sonda nasogástrica (SNG) o gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), quirúrgica o radiológica con disfagia secundaria a patología neurológica, incluyendo origen neurodegenerativo y cerebrovascular, suelen ser mayores y sus familiares y cuidadores, también. En algunos trabajos se ha detectado no solo este factor limitante, sino sobreesfuerzo, claudicación familiar, ansiedad, depresión e incapacidad para cumplir los requisitos clínicos en familiares de pacientes con gran discapacidad (28,29).

La Guía ESPEN hace hincapié en la existencia de equipos multidisciplinares para obviar las complicaciones que puedan ser previsibles mediante recomendaciones de cuidados específicos comprensibles y fácilmente ejecutables por el paciente, familiares y cuidadores (1), pero no puede evitar los no previsibles y humanos, como el olvido o errores derivados de administrar dosis diferentes a la presentación farmacéutica.

Cuando un sistema de administración es susceptible de inducir a errores, la comunidad científica reacciona con soluciones a menudo sencillas pero imprescindibles, tal es el caso de los nuevos sistemas de conexión ENFit™, que cumplen la norma ISO-80369. Esta afortunada iniciativa denominada Stayconnected ha provocado relevantes cambios en el tema de fungibles que "marcará un nuevo hito en el esfuerzo internacional para garantizar la seguridad de los pacientes" (30). Pero esta innovación podría haberse realizado mucho antes.

Tal y como ha publicado la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), no todas las prescripciones ni los controles se realizan desde unidades hospitalarias especializadas en nutrición con capacidad humana y material para dicho asesoramiento multidisciplinar, descargando el peso de cumplir unas recomendaciones sobre Atención Primaria, donde ya existe una alta carga asistencial o incluso realizándose dispensaciones desde diferentes entidades (31). De las recomendaciones de la ESPEN se deriva la necesidad de potenciar estas unidades especializadas ya existentes y promover la individualización del tratamiento nutricional, en mi opinión, con la perspectiva de la monodosis en el horizonte, como el resto de los tratamientos farmacológicos.

Para todos los facultativos, y sobre todo para los no dedicados específicamente a la nutrición clínica, es mucho más sencillo y se presta a menor confusión la prescripción de un envase de 375 ml en cada toma que subrayar en un informe los riesgos de una dosificación diferente a la presentación farmacéutica. En este sentido, la ESPEN expresa una realidad: las dosis mayores de 400 ml en cada toma no son habituales.

En un estudio multicéntrico realizado en España, se concluye que la NED es segura y presenta una baja tasa de complicaciones, atribuyendo este hecho a la implementación de un programa educativo y unas instrucciones para cumplimentar un registro diario y semanal dirigido a pacientes y sus familiares más cercanos. En este trabajo, las complicaciones digestivas fueron las más prevalentes; la patología neurológica, la causa más frecuente de NED; el 42 % de los pacientes aleatoriamente seleccionados era mayor de 70 años; y el 58,3 % estaba muy incapacitado según el índice de Rosser, especialmente los de mayor edad y con patología neurológica (32).

En otro estudio multicéntrico sobre NED, se registró un total de 1.397 pacientes, de los que el 55 % eran mayores de 65 años y el 21 %, mayores de 80 años; la disfagia (84,6 %) era la causa más frecuente, especialmente por enfermedad neurológica (49,1 %) (33). Según una interesante revisión sobre estandarización de la NED, la dosis de nutrición y la velocidad de administración pueden provocar intolerancia digestiva al perderse el proceso de masticación, señalando que un modelo de atención multidisciplinar de seguimiento que incluya médico, enfermera, dietista, logopeda y terapeuta ocupacional puede ofrecer resultados en general. No obstante, también se afirma que ello es complejo y que hay poca evidencia relacionada con la atención de los pacientes en NED dada su complejidad y su costo (34).

El grupo NADYA especifica que los controles tienen que ser sencillos, realizables en el domicilio y por personal no profesional, debiéndose huir de controles que produzcan molestias innecesarias a los enfermos (3). En este sentido, es importante señalar que la monodosis en pacientes con NED intermitente por sonda gástrica de cualquier tipo es una propuesta más útil en pacientes y familiares mayores que no reciben programas de educación, no pueden comprenderlo, no pueden asumirlo o son susceptibles de cometer errores humanos, los cuales constituyen una mayoría, especialmente si atendemos a la edad media de los cónyuges de los pacientes con NED.

En un estudio sobre el perfil de las personas mayores en España publicado en 2019 se extraen las siguientes conclusiones (35):

- La persona que cuida de los hombres mayores que necesitan ayuda es fundamentalmente su cónyuge, seguida de su hija. En el caso de las mujeres mayores, son las hijas las que se hacen cargo de los cuidados, *más frecuentemente seguidas de otros familiares y amigos*. Las hijas también tienen entre 45 y 64 años y aportan el 48,8 % de los cuidados.
- Las personas mayores, hombres y mujeres, cuando cuidan, lo hacen con alta dedicación horaria; más de dos tercios de ellos dedican más de 20 horas a la semana al cuidado.
- La vejez aumenta la probabilidad de vivir en soledad y se observa un incremento de los hogares unipersonales en personas de 65 y más años.
- La forma de convivencia mayoritaria entre las personas de 65 o más años es la pareja sola (sin hijos ni otros convivientes) y en el futuro se espera que esta situación aumente.

Todos estos datos son preocupantes si, tal y como han comprobado algunos estudios sobre dificultades de la NED, los pacientes pueden sentirse socialmente aislados y psicológicamente

agobiados por los roles adicionales que asumen, siendo positiva la ayuda de los cuidadores e importante tener a su familiar en casa (36).

La excesiva sobrecarga familiar por el peso en la atención a los ancianos y discapacitados está en el capítulo introductorio de disposiciones legales que contemplan medidas de ayuda de carácter sanitario en Andalucía (37) y en otras comunidades españolas. Dados los datos anteriores y las recomendaciones de las sociedades científicas, cualquier innovación de carácter técnico convenientemente justificada es una oportunidad para potenciar la NED, aumentando la calidad de vida de la población en términos de Salud Pública.

Aunque no constituye el objetivo primordial del presente trabajo, el medio hospitalario también se puede beneficiar de la existencia de envases monodosis de 375 ml para cuatro tomas: desayuno, almuerzo, merienda y cena (1,500 ml/24 h) para la mayoría de los pacientes, disminuyendo la manipulación y el gasto en contendores de plástico.

En una revisión sistemática y un metaanálisis publicados en 2022, se comprobó que en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos la nutrición enteral intermitente o por bolos presentaba ciertas ventajas sobre la nutrición enteral continua, como una disminución de las interrupciones para realizar pruebas y, probablemente, menor restricción de movimientos del paciente, menor estreñimiento y metabolismo más fisiológico. Sin embargo, existe la preocupación de que la administración intermitente pueda provocar un aumento de la diarrea en pacientes en estado crítico y un mayor riesgo de intolerancia alimentaria, así como un posible riesgo de aspiración en algunos estudios (38).

Teniendo en cuenta el tiempo de enfermería requerido para la administración, los factores de seguridad del paciente, el costo de la fórmula y los suministros, se ha comprobado que el sistema cerrado es más rentable dado el factor "menor tiempo de enfermería requerido" en unidades de cuidados intensivos (39).

Pero se hace necesario descargar también a los equipos de enfermería de estar permanentemente vigilando "por qué raya va" la nutrición intermitente por gravedad de cada paciente en el sistema cerrado cuando la dosis no se ajusta al envase, o en qué parte del frigorífico está y cuál es el envase sobrante de cada paciente para sacarlo a tiempo y no suministrarlo excesivamente frío. Es una buena práctica prever errores de identificación del envase, un riesgo tan relevante que está considerado como el indicador de calidad en la dimensión seguridad más valorado en nutrición clínica (7). Sin embargo, todavía las mesas de trabajo y los refrigeradores en los controles de enfermería de muchos hospitales y residencias son auténticos almacenes de envases de NE ya abiertos y usados o con etiquetas identificativas escritas a mano, lo que supone un evidente atraso.

La American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (AS-PEN) realiza recomendaciones de seguridad que incluyen la temperatura de conservación y la caducidad de los envases ya abiertos (40), pero se desconoce la prevalencia de complicaciones derivadas de suministrar la NE por sonda a temperatura del frigorífico directamente en el estómago en el medio hospitalario, por lo que son necesarios estudios al respecto. Mientras tanto,

cabe decir que no es una actuación fisiológica. Con la adecuación de los envases monodosis a las pautas de mantenimiento habituales expresadas en las guías de práctica clínica, la NE intermitente se administraría siempre a temperatura ambiente.

Por otra parte, la frecuencia con que se desechan envases con algún contenido para abrir otro nuevo y evitar mezclas en el medio hospitalario es desconocida, pero en un cómputo general podría influir en el coste asociado al soporte nutricional.

Se desconoce también la prevalencia de vómitos, aspiración bronquial y diarreas secundarias a sobredosificación accidental o inadvertida en pacientes hospitalizados con NE intermitente por sonda gástrica. Existe un trabajo realizado por un equipo de enfermería en el que se detecta menor diarrea y complicaciones en la administración por jeringa (20-40 minutos cada toma) que en administración por gravedad en goteo en pacientes a las dos semanas y a los dos meses del alta hospitalaria (41). Sería importante conocer si en estos últimos hubo casos de sobredosificación de la nutrición por olvido, puesto que la NED en gravedad se considera una técnica más segura para pacientes susceptibles de complicaciones digestivas y mejor tolerada en general (13).

En el medio hospitalario, los envases ya abiertos y manipulados son administrados por enfermería, por lo que el horario depende por completo de sus posibilidades laborales y es diferente cada día, en cada planta y cada servicio. Con el formato monodosis, y una vez comprobada la tolerancia, se podrían entregar todos los envases de un día cerrados y estériles al principio de la mañana al cuidador o familiar, y administrarse siempre en horarios exactos, regulares y fisiológicos, como recomiendan las guías referenciadas. Al mismo tiempo, el familiar puede adquirir un aprendizaje práctico de la técnica más sencilla por goteo en gravedad, lo que disminuiría el temor al alta hospitalaria. La carga asistencial de enfermería se reduciría de modo relevante en determinados servicios clínicos, aunque son necesarios estudios para confirmarlo dado que el concepto monodosis en NE es novedoso.

Las unidades especializadas en nutrición clínica que recomienda la ESPEN acumulan varias décadas de experiencia en atención hospitalaria y domiciliaria en la comunidad española de Andalucía. Asimismo, la Sociedad Andaluza de Nutrición Clínica y Dietética (SANCYD) especifica que el método de emboladas mediante jeringa "es menos recomendable en hospitales por la patología propia del paciente y las dificultades del personal de enfermería. Sin embargo, suele ser muy útil en la nutrición domiciliaria" (18).

Este hecho es cierto, pero también es interesante haber constatado en los cuestionarios de calidad que las mismas dificultades de tiempo y posibilidad para administrarla correctamente pueden trasladarse del hospital al entorno familiar. En España, las personas mayores suponen el 45 % de todas las altas hospitalarias en 2017 (35).

A pesar de que la administración de la NE mediante jeringas de 50 o 60 ml es la más extendida a nivel domiciliario, no existen estudios suficientes acerca de la adherencia a las recomendaciones sobre seguridad de dicha técnica por la dificultad para investigar en el seno de los hogares, sesgo frecuente en los es-

tudios sobre nutrición clínica. Dada la alta dedicación en tiempo que requiere, es posible que algunas complicaciones comunes sean derivadas de administrar cada jeringa más deprisa de los 3-4 minutos recomendados para cada una y no de la composición de las fórmulas.

A los problemas ya mencionados sobre el exceso de manipulación y la dificultad para leer las medidas por parte de pacientes, cuidadores y familiares ancianos hay que añadir las derivadas de falta de fuerza en las manos para manipular las jeringas por sarcopenia medible mediante dinamometría. Se estima que, en pacientes ancianos, una disminución de la fuerza prensil implica pérdida de independencia (42), de independencia para administrar la NE en este caso, y actualmente, se utiliza como diagnóstico avanzado de desnutrición (43).

También es importante contemplar la posibilidad de discapacidad para realizar el movimiento de pinza por dolor articular en el contexto de artrosis sintomática de las manos, muy prevalente, relacionada con la edad (44) y que provocaría dificultad para administrar las 30 o 40 jeringas diarias que requiere habitualmente la NE intermitente. Este perfil de cuidador es frecuente, lo será cada vez más y se beneficiaría claramente de la NED intermitente en formato monodosis por sistema de goteo en gravedad.

A nivel hospitalario, el 41 % de los errores de medicación en general puede ser atribuido al proceso de administración. A nivel ambulatorio, el sumatorio de los parámetros (dosis/cantidad inadecuada, técnica de administración incorrecta, forma de dosificación incorrecta, preparación incorrecta del fármaco, ruta incorrecta y tiempo inadecuado) puede suponer un 48,2 % de los errores. Los relativos a omisión o errores de prescripción en medicación de pacientes ambulatorios suman el 44,6 % (45). En este punto, es esencial subrayar una particularidad de la NED: algunos sistemas digitales centralizados para prescripción médica no permiten especificar las diferentes dosis diarias sino el número de cajas o unidades de NE/tiempo, por lo que es factible deducir que los errores en NE son mayores en el ámbito ambulatorio.

La administración de NE intermitente por sistema de gravedad con formato monodosis de 375 ml puede constituir una innovación que aglutine la prevención de todos los problemas referidos anteriormente.

MONODOSIS EN NUTRICIÓN ENTERAL INTERMITENTE Y REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Las recomendaciones de la ESPEN y el Grupo NADYA-SENPE acerca del volumen óptimo a suministrar en cada toma son fruto de la mayor evidencia posible, y no son incompatibles con el cumplimiento de los requerimientos nutricionales de calorías y proteínas estimados en la gran mayoría de los pacientes, como veremos a continuación.

Para calcular los requerimientos calóricos-proteicos existen múltiples fórmulas y métodos: Harris-Benedict-Long, Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University (FAO/WHO/UNU), Fredrix, Mifflin-St. Jeor,

Lührmann, Müller, Henry, Frankenfield, Owen, Katch-McArdle, Cunningham, Schofield, Ireton-Jones, Faisy y otros. En general, pueden sobreestimar o subestimar las necesidades reales en moderada proporción en función de la tipología de los sujetos y su grado de salud o enfermedad. Pero ello constituye un sesgo teórico menor, pues el sesgo más relevante se da en la práctica: con frecuencia no se pesa a los pacientes encamados con patología neurológica que no se pueden levantar, ni se aplica la fórmula de Chumlea para comprobar su estatura real (46). Por todo ello, lo más cercano a la realidad no sería calcular el gasto energético en reposo (GERc), sino medirlo mediante calorimetría indirecta (GERm), lo que resulta complejo por coste y disponibilidad (47,48). No es habitual realizar una prueba de GERm a los pacientes con NE en el medio hospitalario ni ambulatorio más allá de los ensayos de investigación.

Podemos utilizar la ecuación de Harris-Benedict para calcular los requerimientos calóricos en el anciano (49): un varón de 65 años con una estatura de 1,70 m y un peso de 70 kg presenta un gasto energético (GE) basal de 1.439 kcal/día; aplicando el factor 1,1 (no se levanta, conduce, plancha, etc.), resulta un GERc de 1.583 kcal/día. Del mismo modo, una mujer de 65 años, de 1,62 m de estatura y 65 kg presenta un GERc de 1.284 kcal/día. Mediante la ecuación de Mifflin-St. Jeor, estas mismas personas tendrían un GERc de 1.587 kcal/día y 1.295 kcal/día, respectivamente, lo que coincidiría casi exactamente con los cálculos anteriores (50). Es oportuno señalar que *"muchos de los pacientes hospitalizados a los que se prescribe nutrición artificial están encamados, lo que implica que su actividad física suele ser muy escasa o nula, por lo que, en ellos, para estimar los requerimientos calóricos, basta con multiplicar el GEB por el factor enfermedad"* (51) y, en población en general, en cualquier persona encamada, tendida o inactiva todas las horas, el GER se ha de multiplicar por 1 (52).

Es necesario apuntar que dichos cálculos son simples aproximaciones, pero cuando se calcula el porcentaje de mayores de 65 años que tienen una estatura menor de 1,70 m resulta un 68,6 % para varones y un 86,2 % para mujeres (53), por lo que una dosis entre 1.284 y 1.583 kcal/día abarcaría a la mayor parte de la población mayor de 65 años que precisara una NED y estuviera en reposo o encamada. Probablemente, la media de requerimientos no sería más alta sino más baja, puesto que la mayor parte de los pacientes con NED tienen más de 65 años. Incluso según trabajos del grupo NADYA-SENPE en España realizados en 5.107 pacientes durante un año, los mayores de 74 años supusieron el 54,9 % de los estudiados, con una edad media de 67,9 años. Sobre el coeficiente de actividad, en este mismo estudio la actividad estaba limitada o se realizaba vida cama-sillón en el 67,41 % de los casos y los pacientes precisaban ayuda total o parcial en el 64,19 % (54). Por otra parte, a partir de la edad de 65 años las estaturas mayores de las propuestas en el ejemplo son infrecuentes, según los datos consultados del Instituto Nacional de Estadística, y si el varón o la mujer pesara algo más del peso propuesto entrarían en sobrepeso, con un IMC > 25 kg/m², y las fórmulas sobreestimarían los requerimientos, que es la razón por la que se han utilizado estas cifras.

En resumen, desde una perspectiva teórica, la mayor parte de los pacientes mayores, encamados o en reposo, con nutrición enteral por sonda en su domicilio o en una institución, por disfagia secundaria a patología neurológica y sin estrés metabólico, tienen unos requerimientos energéticos que oscilan alrededor de las 1.500 kcal/día, es decir, 375 ml en desayuno, almuerzo, merienda y cena.

Estas estimaciones teóricas se confirman en la práctica. En revisiones sobre NED en España, incluyendo no solo pacientes con patología neurológica sino también oncológicos con mayores requerimientos energéticos, la dosis media de NED fue de 1.588 ml y 1.650 kcal/día (32). Incluso en estudios sobre NED donde se analizó una patología frecuente como la diabetes y la prevalencia de pacientes oncológicos fue mayor que la de neurológicos, la media resultante fue de 1.708 kcal/día (55).

La existencia de envases monodosis de nutrición enteral de 375 ml dirigidos a la mayor parte de los pacientes con NED intermitente no excluye la clásica presentación de 500 ml para pacientes con tolerancia demostrada o nutrición enteral continua por nutribomba, simplemente la complementa. Independientemente de ello, el contenido del envase monodosis de NE puede ser una fórmula estándar o específica, hipercalórica, hiperproteína o cualquiera de la amplia gama presente ya en el vademécum de terapia médica nutricional y en los sistemas sanitarios, por lo que aportar cualquier cantidad de calorías o proteínas sería sencillo eligiendo la composición oportuna o incluso indicando más o menos tomas en función de las necesidades, tal y como se contempla en las guías. Utilizando fórmulas de 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7 y 2,0 kcal/ml u otras concentraciones, en tres o cuatro tomas, se consigue cualquier objetivo calórico desde 1.125 hasta 3.000 kcal/día. Lo esencial es adaptar la presentación farmacéutica a la prescripción médica cumpliendo *de facto*

las dosis habituales y las recomendaciones de las sociedades científicas de aportar entre 350 y 400 ml en cada toma en la mayor parte de los pacientes durante la fase de mantenimiento.

Tomas monodosis menores de 375 ml, como 250 ml, pueden ser muy útiles en casos específicos, en pautas de inicio o pautas de mantenimiento en las que no sean necesarias concentraciones altas o tomas demasiado frecuentes para cumplir requerimientos nutricionales, con objeto de no afectar a la tolerancia o a la calidad de vida del paciente, respectivamente. La dificultad para ajustar las pautas de insulina en personas con diabetes que reciben cinco, seis o siete tomas de NE intermitente es un hecho que debe ser tenido en cuenta por los facultativos: no es fácil que las glucemias capilares se realicen en ayunas.

No existen referencias bibliográficas acerca de la existencia de envases monodosis de 375 ml en NE intermitente. Sin embargo, fruto del asesoramiento del autor de este artículo a un laboratorio de nutrición, el formato de 375 ml ya existe y está comercializado en España, pero sería deseable que dicha innovación se extendiera al resto de los países europeos y a nivel internacional. Probablemente, el tiempo de implantación general sea directamente proporcional no solo a la experiencia acumulada por el estamento médico y de enfermería, por las sociedades científicas y la incorporación de todos los laboratorios, sino también a las mayores demandas y expectativas de las numerosas asociaciones de familiares y pacientes con patologías neurológicas o altamente dependientes por cualquier enfermedad.

En la tabla I queda reflejada la distribución de calorías totales diarias en nutrición enteral intermitente por sonda gástrica en función de tres parámetros: tipología teórica del formato de envase utilizado, intervalos de concentración calórica y número de tomas/día. Tal y como se ha señalado anteriormente, gracias a la variabilidad de fórmulas disponibles actualmente, los cálculos

Tabla I. Distribución de kcal totales diarias en nutrición enteral intermitente por sonda gástrica en función de las kcal/ml de la fórmula, número de tomas/día y tipología de envase utilizado

| Formatos | kcal/ml | 2 tomas | 3 tomas | 4 tomas | 5 tomas | 6 tomas | 7 tomas |
|----------|----------|-------------|---------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 250 ml | 1,0-1,25 | 500-625 | 750-937 | 1.000-1.250 | 1.250-1.562 | 1.500-1.875 | 1.750-2.187 |
| | 1,25-1,5 | 625-750 | 937-1.125 | 1.250-1.500* | 1.562-1.875 | 1.875-2.250 | 2.187-2.625 |
| | 1,5-1,75 | 750-875 | 1.125-1.312 | 1.500*-1.750* | 1.875-2.187 | 2.250-2.625 | 2.625-3.062 |
| | 1,75-2,0 | 875-1.000 | 1.312-1.500* | 1.750*-2.000* | 2.187-2.500 | 2.625-3.000 | 3.062-3.500 |
| 375 ml | 1,0-1,25 | 750-937 | 1.125-1.406 | 1.500 [†] -1.875* | 1.875-2.343 | 2.250-2.812 | 2.625-3.281 |
| | 1,25-1,5 | 937-1.125 | 1.406-1.687* | 1.875*-2.250* | 2.343-2.812 | 2.812-3.375 | 3.281-3.937 |
| | 1,5-1,75 | 1.125-1.312 | 1.687*-1.968* | 2.250*-2.625* | 2.812-3.281 | 3.375-3.937 | 3.937-4.593 |
| | 1,75-2,0 | 1.312-1.500 | 1.968*-2.250* | 2.625*-3.000* | 3.281-3.750 | 3.937-4.000 | 4.593 |
| 500 ml | 1,0-1,25 | 1.000-1.250 | 1.500-1.875 | 2.000-2.500 | 2.500-3.125 | 3.000-3.750 | 3.500-4.375 |
| | 1,25-1,5 | 1.250-1.500 | 1.875-2.250 | 2.500-3.000 | 3.125-3.750 | 3.750-4.500 | 4.375 |
| | 1,5-1,75 | 1.500-1.750 | 2.250-2.625 | 3.000-3.500 | 3.750-4.375 | 4.500 | |
| | 1,75-2,0 | 1.750-2.000 | 2.625-3.000 | 3.500-4.000 | 4.375-5.000 | | |

En recuadro interior: *cumple ingestas dietéticas de referencia (RDI) de micronutrientes; †cumple RDI de micronutrientes con fórmula normocalórica. No se reflejan cifras mayores a 5.000 kcal/día.

de calorías resultantes serían tan amplios como fórmulas existen. Por ello, y para abarcárlas todas, en la tabla no se han utilizado concentraciones concretas sino rangos de concentración periódicos de 0,25 kcal, desde 1 hasta 2 kcal/ml, y el médico prescriptor puede determinar cualquier concentración intermedia con cálculos muy sencillos. En el recuadro interior se marcan las calorías resultantes considerando dos parámetros: tomas dentro de los márgenes habituales según ESPEN (200-400 ml) (11) y tomas fisiológicas simulando las horas de las comidas (3): desayuno, almuerzo y cena (tres tomas) o desayuno, almuerzo, merienda y cena (cuatro tomas).

LOS ENVASES DE NUTRICIÓN ENTERAL Y LA LEGISLACIÓN EUROPEA Y MUNDIAL EN EL HORIZONTE 2030

Evidentemente, lo más importante es el paciente y su estado nutricional, pero conviene no obviar el ahorro en costes derivados de la utilización de fungibles como el contenedor de plástico, que con la monodosis prácticamente desaparecería o tendría un uso anecdótico.

Existe otro beneficio relevante del envase monodosis: las recientes disposiciones legales europeas y mundiales de rango mayor relacionadas con la disminución de la producción y emisión de residuos de material plástico en el ecosistema como estrategia de desarrollo sostenible. Estas normativas afectan a todos los ámbitos de la producción industrial, en la que se incluyen también las empresas farmacéuticas. Cuando la dosis prescrita no coincide con la presentación farmacéutica, es necesario observar y monitorizar el volumen suministrado, por lo que el envase o una parte de él ha de ser necesariamente de plástico transparente, lo que dificulta la utilización de envases de material orgánico reciclablable para la administración de NE intermitente por sonda.

En un futuro, los envases monodosis de 375 ml podrían ser de cartón o material sostenible y reciclablable al no sobrepasar los 400 ml considerados habituales y aconsejados en la literatura científica, lo que indudablemente favorecería y apoyaría a todos los laboratorios en su necesaria adaptación a la legislación europea sobre limitación en la producción de plásticos no reciclables con el horizonte en el año 2030.

De la lectura detenida de los nuevos objetivos de desarrollo sostenible de la Organización de Naciones Unidas (ONU) y las directivas del Parlamento Europeo y del Consejo de Europa se deduce que la innovación del envase monodosis en nutrición enteral no es un inconveniente sino una oportunidad (56-59).

CONCLUSIONES

La eficacia de las formulaciones de NE actuales, avalada por un extenso cuerpo de conocimiento fruto de la investigación en el tratamiento de la desnutrición relacionada con la enfermedad, puede complementarse con la adecuación de los envases a las pautas y tiempos de tratamiento habituales de acuerdo con los criterios de buena práctica médica.

Los beneficios de la innovación consistente en un formato de envase monodosis de 375 ml en NE pueden ser: aumentar la seguridad del paciente, disminuir las complicaciones de la nutrición enteral intermitente por sonda gástrica, mejorar la higiene, facilitar y racionalizar su administración, simplificar la prescripción, así como mejorar la calidad de vida de los familiares, los cuidadores y los propios pacientes. Todo ello de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas relacionadas con la NED y la seguridad en la administración de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Choudakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2020;39(1):5-22. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.02
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud de España. 2.^aed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Gobierno de España; 2008.
3. Grupo Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA), Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE). Manual de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. Procedimientos educativos y terapéuticos. Zaragoza: NADYA-SENPE; 1996.
4. Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Formulating new rules to redesign and improve care. Washington DC: National Academies Press; 2001.
5. Institute of Medicine (US) Committee on Health Care in America. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson M (eds.). To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
6. Folguera M, Hernández Á, Burgos Peláez J, Celaya Pérez S, Hernández C, García de Lorenzo MV, et al. Análisis de la relevancia y factibilidad de indicadores de calidad en las unidades de nutrición. Grupo de Trabajo de Gestión de la SENPE. *Nutr Hosp* 2012;27(1):198-204.
7. Álvarez J, Peláez N, Muñoz A. Utilización clínica de la nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2006;21(Suppl. 2):87-99.
8. García Luna PP, Pérez de la Cruz A (eds.) Nutrientes específicos: hacia una nutrición clínica individualizada. Madrid: Grupo Aula Médica; 2013.
9. Gil Hernández A. Innovación en la incorporación de macronutrientes en fórmulas de nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2018;35(2):4-12. DOI: 10.20960/nh.2123
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota aclaratoria sobre la resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la adecuación de los formatos de los medicamentos de los grupos terapéuticos J01 y J02. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 2012.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la adecuación de los formatos de los medicamentos de los grupos terapéuticos J01 y J02. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 2011. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/regMedicamentos/resolucion-formato-antibioticos.pdf>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Finalización del proceso de adecuación de los formatos de los medicamentos antiinfecciosos de los grupos terapéuticos J01 y J02. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/ni-muh_14-2014-grupos-terapeuticos/#
13. Maldonado Araque C, González Romero S. Nutrición enteral: concepto, indicaciones, vías, formas de administración, material necesario y cuidados. En: Oliveira Fuster G (ed.). Manual de nutrición clínica y dietética. 3.^a ed. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 2016. p. 271.
14. Planas M, Castellá M, García Luna PP, Chamorro J, Gómez Candela C, Carbonell MD, et al.; Grupo NADYA-SENPE. Nutrición enteral domiciliaria (NED). Registro Nacional del año 2000. *Nutr Hosp* 2003;18:34-8.
15. Paccagnella A, Baruffi C, Pizzolato D, Favaro V, Marcon ML, Morello M, et al. Home enteral nutrition in adults: a five-year (2001-2005) epidemiological analysis. *Clin Nutr* 2008;27(3):378-85. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.03.005
16. Otero MJ, Codina JC, Tamés MJ, Pérez Encinas M, en representación del Grupo de Trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farmacia Hosp* 2003;27:137-49.
17. Bonada Sanjaume A, Gils Contreras A, Salas-Salvadó J. Influencia de la composición nutricional de distintas fórmulas de nutrición enteral ricas en fibra en

- el tiempo de administración de nutrición por gravedad y riesgo de obturación. *Nutr Hosp* 2015;32(2):683-90.
18. Rabat JM, Rebollo I. Administración de la nutrición enteral. Sociedad Andaluza de Nutrición Clínica y Dietética (SANCYD); 2010. Disponible en: <http://sancyd.com/comedores/discapacitados/recomendaciones.sonda.administracion.php>
 19. Carbonell R. Nutrición enteral: indicaciones y complicaciones en el paciente médico. 1999. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivnya/miv21.pdf>
 20. Padín López S, Vallejo Mora MR. Seguimiento y cuidados del paciente con nutrición enteral. Complicaciones asociadas. Nutrición enteral domiciliaria. En: Olveira Fuster G (ed.). Manual de nutrición clínica y dietética. 3.^a ed. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 2016. pp. 346-8.
 21. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín n.^o 27. ISMP-España; 2008.
 22. 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;22:612-5.
 23. Apezetxea A, Carrillo L, Casanueva F, Cuerda C, Cuesta F, Irles JA, et al. The-NutriQoL® questionnaire for assessing health-related quality of life (HRQoL) in patients with home enteral nutrition (HEN): validation and first results. *Nutr Hosp* 2016;33(6):1260-7. DOI: 10.20960/nh.769
 24. Wanden-Berghe C, Moussa C, Sanz-Valero K. La calidad de vida y el estado nutricional. *Nutr Clin Med* 2015;9(2):133-44.
 25. Wanden-Berghe C, Nolasco A, Planas M, Sanz-Valero J, Rodríguez T, Cuerda C, et al.; Grupo NADYA-SENPE. Calidad de vida relacionada con la salud según el cuidador principal en pacientes con soporte nutricional domiciliario. *Med Clin* 2008;131(8):281-4. DOI: 10.1157/13125785
 26. National Collaborating Centre for Acute Care (NICE). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE; 2006.
 27. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP). Taxonomy of medications. NCCMERP; 1998. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>
 28. Schulz R, Sherwood PR. Physical and mental health effects of family care giving. *Am J Nurs* 2008;108(9 Suppl):23-7;quiz 27. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000336406.45248.4c
 29. Alonso L, Serrano SR. Validación del índice de esfuerzo del cuidador en la población española. *Enferm Comun* 2005;12-7.
 30. Alzueta Istúriz N, Lacasa Arregui C. Nuevos sistemas de conexión para la administración de nutrición enteral. *PAM* 2015;39(388):955-8.
 31. Martínez MA, Arbones MJ, Bellido D. Nutrición artificial domiciliaria. *Endocrinol Nutr* 2004;51(4):173-8. DOI: 10.1016/S1575-0922(04)74603-3
 32. Gómez Candela C, Cos A, García Luna PP, Pérez de la Cruz A, Luengo LM, Iglesias C, et al. Complicaciones de la nutrición enteral domiciliaria. Resultados de un estudio multicéntrico. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2003;18(3):167-73.
 33. Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, Pertkiewicz M, Shaffer J, Staun M, et al. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. *Clin Nutr* 2003;22(3):261-6. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00005-0
 34. Gramlich L, Hurt RT, Jin J, Mundi MS. Home enteral nutrition: towards a standard of care. *Nutrients* 2018;10(8). DOI: 10.3390/nu10081020
 35. Abellán A, Aceituno P, Pérez Díaz J, Ramiro D, Ayala A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España. Indicadores estadísticos básicos. Madrid: EN-RED; 2019. p. 38.
 36. Jukic PN, Gagliardi C, Fagnani D, Venturini C, Orlandoni P. Home enteral nutrition therapy: difficulties, satisfactions and support needs of caregivers assisting older patients. *Clin Nutr* 2017;36:1062-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.021
 37. Junta de Andalucía. Decreto 137/2002, de 30 de abril, de apoyo a las familias andaluzas. BOJA n.^o 52, de 4 de mayo de 2002. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/2002/52/d1.pdf>
 38. Heffernan AJ, Talekar C, Henain M, Purcell L, Palmer M, White H. Comparación de alimentación enteral continua versus intermitente en pacientes en estado crítico: una revisión sistemática y metaanálisis. *Crit Care* 2022;26:325. DOI: 10.1186/s13054-022-04140-8
 39. Phillips W, Roman B, Glassman K. Economic impact of switching from an open to a closed enteral nutrition feeding system in an acute care setting. *Nutr Clin Pract* 2013;28(4):510-4. DOI: 10.1177/0884533613489712
 40. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al.; ASPEN Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(2):122-67. DOI: 10.1177/0148607108330314
 41. Bjuresäter K, Larsson M, Athlin E, Nordström G. Patients living with home enteral tube feeding: side effects, health-related quality of life and nutritional care. *Clin Nurs Stud* 2014;2(3):64-75. DOI: 10.5430/cns.v2n3p64
 42. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. *Nutr Hosp* 2018;35(spe3):1-14. DOI: 10.20960/nh.2027
 43. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Grupo de Trabajo de Desnutrición de la Academia; Grupo de trabajo sobre desnutrición de ASPEN; Junta Directiva de ASPEN. Declaración de consenso: Academia de Nutrición y Dietética y Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral: características recomendadas para la identificación y documentación de la desnutrición en adultos (desnutrición). *JPNEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(3):275-83.
 44. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz, Juan-Mas A, et al., en representación del Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Prevalencia de artrosis sintomática en España: Estudio EPISER 2016. *Reumatol Clin* 2020;17(8):461-70. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.01.008
 45. Nosek RA Jr, McMeekin J, Rake GW. Standardizing Medication Error Event Reporting in the U.S. Department of Defense. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI (eds.). Advances in Patient Safety: From Research to Implementation. Vol 4. Programs, Tools, and Products. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005.
 46. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:116-20. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1985.tb02276.x
 47. Oliver E, Owen MD. Subject review resting metabolic requirements of men and women. *Mayo Clin Proc* 1988;63:503-10. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)65649-3
 48. Marsé P, Díez M, Raurich JM. Calorimetría: aplicaciones y manejo. Revisión. *Nutr Clin Med* 2008;2(3):155-66.
 49. Prieto Sanz R. Proteínas en nutrición artificial. Geriatría. Edikamed S.L.; 2005. p. 2.
 50. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51(2):241-7. DOI: 10.1093/ajcn/51.2.241
 51. Olveira Fuster G, Sánchez Torralbo FJ. Requerimientos nutricionales en nutrición artificial y síndrome de realimentación. En: Olveira Fuster G (ed.). Manual de nutrición clínica y dietética. 3.^a ed. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 2016. p. 237.
 52. Olveira Fuster G, Gonzalo Martín M. Requerimientos y recomendaciones nutricionales en la población en general. En: Olveira Fuster G (ed.). Manual de nutrición clínica y dietética. 3.^a ed. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 2016. pp. 1-28.
 53. Instituto Nacional de Estadística (INE). Adultos por sexo edad y estatura. Trabajo y condiciones de vida. Panel de hogares de la Unión Europea. INE; 1999. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t25/p442/a1999/l1/&file=02082.px&type=pcaxis&L=1>
 54. Luengo LM, Chicharro ML, Cuerda C, García Luna PP, Rabassa A, Romero A, et al.; Grupo NADYA-SENPE. Registro de nutrición enteral domiciliaria en España en el año 2007. *Nutr Hosp* 2009;24(6):655-60.
 55. Abuín-Fernández A, Doulatrám-Gamgaram V, Sánchez-Torralvo F, Contreras-Bolívar V, Padilla S, Gonzalo-Marína M, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with home enteral nutrition. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020;67(10):650-7.
 56. United Nations Environment Assembly of the United Nations Environment Programme. End plastic pollution: towards an international legally binding instrument. Draft resolution. 5th session. Nairobi: Naciones Unidas; 2022. Disponible en: https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/38522/k2200647_-unepea-5-1-23-rev-1_-_advance.pdf?sequence=1&isAllowed=true
 57. Directiva (UE) 2019/904 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de junio de 2019, relativa a la reducción del impacto de determinados productos de plástico en el medio ambiente. DOUE n.^o 155, de 12 de junio de 2019; pp. 1-19. DOI: 10.56398/ajacieda.00274
 58. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. A European strategy for plastics in a circular economy. COM 2018;28.
 59. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. A new circular economy action plan for a cleaner and more competitive Europe. COM 2020;98.

Nutrición Hospitalaria

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04798>

OPTIMIZANDO EL APORTE DE HIDRATOS DE CARBONO DE LOS MEDICAMENTOS EN PACIENTES EPILÉPTICOS CON DIETA CETOGÉNICA

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo recientemente publicado en esta revista por Martín-Prado y cols. (1), en el que se realiza un análisis sobre el control en carbohidratos de los antiepilepticos más comunes utilizados en paciente pediátricos epilépticos con dieta cetogénica (DC). Nos gustaría aprovechar esta oportunidad para compartir algunas reflexiones y ampliar el debate en torno a la restricción de carbohidratos en la medición para estos pacientes.

En primer lugar, compartimos con los autores la importancia de reducir al mínimo el contenido de hidratos de carbono en los medicamentos utilizados en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Esto no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también permite una mayor flexibilidad en la DC y ayuda a alcanzar y mantener la eficacia del tratamiento. Sin embargo, la necesidad o no de un análisis exhaustivo que implique recurrir a alternativas farmacéuticas, como puede ser la adquisición de una alternativa comercializada, un cambio de vía de administración, fórmulas magistrales o fármacos de difícil acceso, debe valorarse de forma individualizada por parte de todo el equipo según una serie de variables: la situación clínica del paciente, cómo de restrictiva ha de ser la DC, si el paciente alcanza y mantiene niveles de cetosis (2-5 mmol/l), cantidad y dosis de la medicación (en ocasiones, el aporte es tan ínfimo que no es necesario buscar otra alternativa), así como otras consideraciones.

Además, el paciente pediátrico con DC es habitualmente un paciente complejo con comorbilidades asociadas a la epilepsia

y otras patologías. Las comorbilidades más comunes en estos pacientes se describen en el estudio realizado por García Ron y cols. (3), donde el 41,3 % de los pacientes de su muestra padecían alguna comorbilidad neuropsiquiátrica y el 28,3 %, alguna comorbilidad sistémica, entre las cuales destacan afectaciones respiratorias, gastrointestinales e infecciosas. Todas estas patologías aumentan el riesgo o son desencadenantes del ingreso hospitalario y todas ellas necesitan también tratamiento farmacológico que influye de igual manera en el cómputo total de aporte de hidratos de carbono.

En este sentido, creemos que es igual de relevante conocer el aporte de otros medicamentos habituales durante el ingreso, los cuales detallamos en la tabla I (4), donde se expresa el contenido calórico en hidratos de carbono en forma de kcal por comprimido o capsula y, en el caso de soluciones/suspensiones, en forma de kcal/ml. En la última columna figuran los excipientes que se tuvieron en cuenta para el cálculo del contenido calórico.

Por otro lado, proponer alternativas mediante la elaboración de fórmulas magistrales es un recurso clave que debe valorarse en los casos más restrictivos. Al final de la tabla I (5), se muestran algunas opciones de fórmulas magistrales elaboradas en nuestro Servicio de Farmacia que reducen a cero el aporte de hidratos de carbono de fármacos comercializados.

En conclusión, la DC es un recurso cada vez más utilizado para estos pacientes y resulta interesante seguir investigando en esta área, ampliando el estudio del contenido en carbohidratos y la elaboración de fórmulas magistrales a más medicamentos.

Javier Corazón Villanueva, María de la Torre Ortiz, Virginia Puebla García, José Manuel Martínez Sesmero

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

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

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Nutr Hosp 2023;40(5):1106-1111]

Tabla I. Medicamentos y fórmulas magistrales habituales utilizados durante el ingreso y contenido calórico en forma de hidratos de carbono

| Principio activo | Medicamento | Medicamentos comercializados | | | |
|---------------------------|---|------------------------------|-------|---|--|
| | | Fabricante | Kcal | Excipientes con HdC | |
| Amoxicilina | Amoxicilina Normon 1000 mg o 750 mg o 500 mg comprimidos recubiertos | Normon | 0 | | |
| | Amoxicilina Normon 500 mg cápsulas duras | Normon | 0 | | |
| | Amoxicilina Normon 250 mg y 500 mg polvo para suspensión oral | Normon | 17,2 | Sacarosa, almidón de maíz | |
| | Amoxicilina Normon 250 mg/5 ml polvo para suspensión oral sobres | Normon | 1,72 | Sacarosa, almidón de maíz | |
| | Amoxicilina Cifra 500 mg cápsulas duras | Cifra | 0 | | |
| | Amoxicilina Cifra 500 mg cápsulas duras | Cifra | 0 | | |
| | Amoxicilina Sandoz 250 mg/5 ml polvo para suspensión oral | Sandoz | 2,64 | Sacarosa, almidón de maíz | |
| | Amoxicilina Sandoz 750 mg comprimidos dispergables | Sandoz | 0 | | |
| | Amoxicilina Sandoz 500 mg cápsulas duras | Sandoz | 0 | | |
| | Ciamoxyl® 500 mg capsulas duras | Glaosmithkline | 0 | | |
| Amoxicilina / Clavulánico | Augmentine® 500/125 mg comprimidos recubiertos | Glaosmithkline | ? | Carboximetilalmidón sódico | |
| | Augmentine® 100/125 mg/ml suspensión | Glaosmithkline | 0 | | |
| | Augmentine® 500/125 mg Augmentine® 875 mg/125 mg polvo para suspensión oral sobres | Glaosmithkline | 0 | | |
| | amoxicilina/ácido clavulánico cifra 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral sobres | Cifra | 9,66 | Sacarosa, almidón de maíz | |
| | amoxicilina/ácido clavulánico cifra 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos | Cifra | 0 | Carboximetilalmidón sódico | |
| | Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 250 mg/62,5 mg polvo para suspensión oral sobres | Normon | 6,24 | Sacarosa | |
| | Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 500 mg/125 mg polvo para suspensión oral sobres | Normon | 12,48 | Sacarosa | |
| | Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg polvo para suspensión oral sobres | Normon | 12,48 | Sacarosa | |
| | Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 500 mg/125 mg comprimidos recubiertos | Normon | 0 | Carboximetilalmidón sódico | |
| | Amoxicilina/Ácido clavulánico Normon 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película | Normon | 0 | Carboximetilalmidón sódico | |
| Carmolina | Canicor® 200mg/ml solución inyectable | Alfasigma | 0 | | |
| | Canicor® 100mg/ml solución oral | Alfasigma | 0,53 | Sacarosa, sorbitol | |
| | Canicor® 300mg/ml solución oral | Alfasigma | 0,35 | Sacarosa, sorbitol | |
| | Cefuroxima Cifra 250 mg comprimidos recubiertos con película | Cifra | 0,21 | Almidón de maíz pregratificado, propilenólico | |
| | Cefuroxima Normon 250 mg comprimidos recubiertos con película | Normon | 0 | | |
| | Cefuroxima Normon 500 mg comprimidos recubiertos con película | Glaosmithkline | | | |
| | Zirnat 250 mg/5 ml granulado para suspensión oral | Normon | 0 | | |
| Cefuroxima | Cefuroxima Aurovitas 250 mg comprimidos recubiertos con película | Aurovitas | 0 | | |
| | Cefuroxima Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película | Aurovitas | 0 | | |

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.) . Medicamentos y fórmulas magistrales habituales utilizados durante el ingreso y contenido calórico en forma de hidratos de carbono

| Principio activo | Medicamento | Fabricante | Kcal | Excipientes con HdC | |
|-------------------------|--|-------------------|-------------|--|--|
| | | | | Medicamentos comercializados | |
| Diazepam | Diazepam Normon 5 mg comprimidos | Normon | 0,07 | Lactosa, almidón de maíz | |
| | Diazepam Stada 10 mg comprimidos | Stada | 0,25 | Lactosa, almidón de maíz | |
| | Diazepam Prodés 2 mg/ml solución oral | Kern Pharma | 3,58 | Sacarosa, etanol | |
| | Diazepam Prodés 2,5 mg comprimidos | Kern Pharma | 0,22 | Lactosa | |
| | Diazepam Prodés 5 mg comprimidos | Kern Pharma | 0,22 | Lactosa | |
| | Stesolid 5 mg solución rectal | Faes Farma | 1,6 | Propileniglicol | |
| | Dolorac® pediátrico 20 mg/ml suspensión oral | FARDI | 1,25 | Sorbitol, maltitol | |
| | Dolorac® 600 mg polvo para suspensión oral | FARDI | 7,6 | Sacarosa | |
| | Ibufen® Junior 200 mg polvo oral | Cirfa | 0,11 | Glicerol | |
| | Ibufen® 400 mg polvo oral | Cirfa | 0,21 | Glicerol | |
| Ibuprofeno | Ibufen® 400 mg comprimidos recubiertos con película | Cirfa | 0,02 | Lactosa | |
| | Ibuprofeno Cirfa 400 mg granulado para solución | Cirfa | 7,62 | Sacarosa | |
| | Ibuprofeno Cirfa 600 mg granulado para solución | Cirfa | 5,64 | Sacarosa | |
| | Ibuprofeno Normon 400 mg granulado para solución oral | Normon | 2,08 | Sacarosa. | |
| | Ibuprofeno Normon 20 mg/ml suspensión oral | Normon | 0,05 | Sacarosa, glicerol | |
| | Ibuprofeno Normon 40 mg/ml suspensión oral | Normon | 0,01 | Sacarosa, glicerol | |
| | Ibuprofeno Normon 400 mg comprimidos recubiertos | Normon | 0 | | |
| | Ibuprofeno Normon 600 mg comprimidos recubiertos | Normon | 0 | | |
| | Ibuprofeno Cirfa 20 mg/ml suspensión oral | Cirfa | 0,47 | Maltitol | |
| | Ibuprofeno Cirfa 40 mg/ml suspensión oral | Cirfa | 0,01 | Maltitol, glicerol | |
| Algidrin® | Algídrin® pediátrico 20 mg/ml suspensión oral | FARDI | 0,28 | Sorbitol, maltitol | |
| | Dalsy® 20 mg/ml suspensión oral | Mylan | 2,66 | Sacarosa, sorbitol. Glicerol no aportada por laboratorio | |
| | Dalsy® 40 mg/ml suspensión oral | Mylan | 1,05 | Maltitol, glicerol. Glicerol no aportada por laboratorio | |
| | Dalsy® 400 mg comprimidos | Mylan | 0,11 | Lactosa | |
| | Dalsy® 200 mg granulado efervescente | Mylan | 4,44 | Sacarosa | |
| | Fenitrol® 200 mg granulado para solución oral | Farmalider | 1,12 | Sacarosa | |
| | Ibuprofeno Kem Pharma 400 mg comprimidos | Kem Pharma | 0,7 | Almidón de maíz | |
| | Ibuprofeno Kem Pharma 20 mg/ml suspensión oral | Kem Pharma | 1,2 | Maltitol, glicerol | |
| | Ibuprofeno Kem Pharma 40 mg/ml suspensión oral | Kem Pharma | 1,5 | Maltitol, glicerol | |
| | Ibuprofeno Aurovitas 400 mg comprimidos recubiertos con película | Aurovitas | 0,63 | Almidón de maíz | |

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.) . Medicamentos y fórmulas magistrales habituales utilizados durante el ingreso y contenido calórico en forma de hidratos de carbono

| Principio activo | Medicamento | Medicamentos comercializados | | | Excipientes con HdC |
|------------------|---|------------------------------|-------|---|---------------------|
| | | Fabricante | Kcal | | |
| Midazolam | Buccolam® 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, solución bucal | Lesvi | 0 | | |
| | Oroxelam® 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg solución bucal | Exelixis Healthcare | 0 | | |
| | Nedtil® 575mg cápsula dura | Boehringer Ingelheim | 0 | | |
| | Metalgjal® 500mg/ml gotas orales | ERN | 0 | | |
| | metamizol Cínta 575 mg cápsulas duras | Cínta | 0 | | |
| | Metamizol Normon 500 mg/ml gotas orales en solución | Normon | 0 | | |
| | Metamizol Normon 575 mg cápsulas duras | Normon | 0 | | |
| | Metamizol Stada 575 mg cápsulas duras | Stada | 0 | | |
| | Apireta® 250 mg niños supositorios | Ern | 0 | | |
| | Apiretal 250 mg comprimidos bucodispersables | Ern S.A | 0,39 | Manitol | |
| Metamizol | Apiretal 325 mg comprimidos bucodispersables | Ern | 0,51 | Manitol | |
| | Apiretal 500 mg comprimidos bucodispersables | Ern | 0,78 | Manitol | |
| | Dolocatil 65 mg/ml solución oral | Ferrer Internacional | 16,03 | Sorbitol, propilenoglicol | |
| | Dolocatil 650 comprimidos | Ferrer Internacional | 0,2 | Almidón de maíz pregalatinizado, carboximetilalmidón sódico | |
| | Dolocatil 500 mg comprimidos | Ferrer Internacional | 0,15 | Almidón de maíz pregalatinizado, carboximetilalmidón sódico | |
| | Gelocatil pediatrico 100 mg/ml solución oral | Ferrer Internacional | 1,86 | Propilenoglicol, sorbitol, Glicerol no aportado por laboratorio | |
| | Gelocatil pediatrico 325 mg granulado | Ferrer Internacional | 0,19 | Sacarosa, glicosa, carboximetilalmidón sódico, manitol | |
| | Gelocatil 500 mg granulado | Ferrer Internacional | 0,27 | Sacarosa, carboximetilalmidón sódico, manitol | |
| | Paracetamol Cínta 650 mg comprimidos recubiertos | Cínta | 0,34 | Almidón de maíz, Carboximetilalmidón sódico | |
| | Paracetamol Cínta 1 g polvo efervescente | Cínta | 0,4 | Manitol | |
| Paracetamol | Paracetamol Normon 500 mg comprimidos | Normon | 0,46 | Almidón de maíz pregalatinizado | |
| | Paracetamol Normon 650 mg comprimidos | Normon | 0,6 | Almidón de maíz pregalatinizado | |
| | Efferalgan® pediátrico 30 mg/ml solución oral | Upsa | 2 | Sacarosa | |
| | Febrectal® lactantes 150 mg supositorios | Almirall | 0 | | |
| | Febrectal® niños 300 mg supositorios | Almirall | 0 | | |
| | Febrectal® 650 mg comprimidos | Almirall | 0,05 | Almidón de maíz pregalatinizado | |
| | Paracetamol Aurovitás Spasín 650 mg comprimidos | Aurovitás | 0,34 | Almidón de maíz pregalatinizado | |

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (Cont.) . Medicamentos y fórmulas magistrales habituales utilizados durante el ingreso y contenido calórico en forma de hidratos de carbono

| Principio activo | Medicamentos comercializados | | | | |
|--|---|---|-------------|---|--|
| | Medicamento | Fabricante | Kcal | Excipientes con HdC | |
| Ondansetron | Ondansetron Normon 8 mg comprimidos | Normon | 0 | Lactosa | |
| | Ondansetron Bluefish 4 mg comprimidos bucodispersables | Bluefish Pharmaceuticals | 0,02 | Sorbitol, glucosa, maltodextrina | |
| | Ondansetron Bluefish 8 mg comprimidos bucodispersables | Bluefish Pharmaceuticals | 0,05 | Sorbitol, glucosa, maltodextrina | |
| | Ondansetron Mylan 4 mg comprimidos recubiertos con película | Mylan | 0,36 | Lactosa, almidón de maíz, propileniglicol | |
| | Ondansetron Mylan 8 mg comprimidos recubiertos con película | Mylan | 0,73 | Lactosa, almidón pregalatinizado de maíz | |
| | Zofran® 4 mg comprimidos recubiertos con película | Bexal farmacéutica | 0,32 | Lactosa | |
| | Zofran® 8 mg comprimidos recubiertos con película | Bexal farmacéutica | 0,66 | Lactosa | |
| | Ondansetron Teva 4 mg comprimidos recubiertos con película | Teva | 0,38 | Lactosa, carboximetilamilodín sódico, almidón de maíz pregalatinizado | |
| | Ondansetron Teva 8 mg comprimidos recubiertos con película | Teva | 0,76 | Lactosa, carboximetilamilodín sódico, almidón de maíz pregalatinizado | |
| Fórmulas magistrales | | | | | |
| Fórmula magistral | Kcal | Composición | | | |
| FM Carbamazepina 20 mg/ml | 0 | Carbamazepina: 1 g; Goma xantana: 0,25 g; Potasio sorbato granulado: 0,1 g; Sacarina sódica: 0,025 g; Agua estéril: 50 ml c.s.p | | | |
| FM Iacosamida 10 mg/ml solución | 0 | Vimpat® 10 mg/ml solución para perfusión (reacidionado) | | | |
| FM topiramato 12 mg/ml suspensión | 0 | Topiramato: 0,6 g; Carboximetilcelulosa 1,5 %; 20 ml; Agua estéril: 50 ml c.s.p | | | |
| FM zonisamida 10 mg/ml | 0 | Zonegran® 100 mg cápsulas: 0,5 g; Metilcelulosa 1 %; 16,5 ml; Agua estéril: 50 ml c.s.p | | | |
| FM Clotazam 5 mg/ml | 0,2 | Nofafen 10 mg comp: 0,25 g; Carboximetilcelulosa 1,5 %. 25 ml; Agua estéril: 50 ml c.s.p | | | |
| FM omeprazol 2 mg/ml suspensión | 0 | Omeprazol base: 0,1 g; Goma xantana: 0,125 g; Agua estéril: 50 g; Bicarbonato sódico: 4,2 g; Sacarina sódica: 0,05 g | | | |
| FM ondansetron 0,8 mg/ml | 0 | Ondansetron comprimidos: 80 mg; Ácido cítrico disol 25 %: 0,8 ml; Agua para inyección: 20 ml; Jarabe simple: 100 ml c.s.p | | | |
| FM L-Carnitina 100 mg/ml solución oral | 0 | Carnicor® 200 mg/ml s.inyectable: 50 ml; Carboximetilcelulosa 1,5 %. 100 ml c.s.p | | | |
| FM Glicopirorolato 500 mcg/ml | 0 | Glicopirorolato 0,025 g; Agua conservante: 50 ml c.s.p . Tampon ac. cítrico/citrato (pH: 4) | | | |

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-Prado S, Pozas-del Río M, Cañedo-Villarroya E, Pedrón-Giner C. Control de carbohidratos en los medicamentos antiepilepticos para niños con dieta cetogénica. Nutr Hosp 2022;39(4):760-77. DOI: 10.20960/nh.04036
2. Giner CP (ed.). Manual para la práctica de la dieta cetogénica. Madrid: Nutricia SRL; 2016.
3. Ron AG, Lago RB, Plaza LB, Rodríguez JH, De la Morena A. Influencia de la comorbilidad médica y neuropsiquiátrica en la evolución de la epilepsia infantil. An Pediatr 2015;82(1):e52-5. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.02.016
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de medicamentos (CIMA). Fichas técnicas de medicamentos. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
5. Procedimientos normalizados de elaboración de fórmulas magistrales. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Nutrición Hospitalaria

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04831>

HACIA UN TRABAJO NOCTURNO MÁS SALUDABLE: LA NECESIDAD DE ESTRATEGIAS NUTRICIONALES, DE BIENESTAR Y ORGANIZACIONALES

Sr. Editor:

En su reciente carta, Ferrada-Quezada y Roco-Videla (1) subrayan los desafíos únicos que enfrentan los trabajadores nocturnos en relación con su salud y bienestar. En particular, los autores detallan cómo las alteraciones en el sueño y el metabolismo pueden dar lugar a problemas de salud, entre ellos, cambios en los patrones de alimentación y un mayor riesgo de obesidad y otras enfermedades crónicas. Basándose en estos hallazgos, se propone profundizar en el desarrollo de estrategias efectivas de gestión de la salud para los trabajadores nocturnos, un tema que merece más atención.

Las estrategias de gestión de la salud para los trabajadores nocturnos son vitales para mitigar los riesgos asociados con los trastornos del sueño y el metabolismo. Una estrategia efectiva podría ser la implementación de programas de educación sobre sueño y nutrición específicos para trabajadores nocturnos (2). Estos programas podrían ayudar a los trabajadores a comprender cómo optimizar sus patrones de sueño y alimentación para reducir los riesgos de salud relacionados con su horario de trabajo.

Para mitigar los efectos adversos del trabajo nocturno en la salud y el bienestar de los empleados, es fundamental readjustar estrategias desde la gestión organizacional. Este ajuste puede lograrse controlando la exposición a la luz y la oscuridad a través de actividades como la exposición a la luz natural, el uso de gafas de sol, dormir en completa oscuridad y la incorporación de luz brillante durante los turnos de noche (3). Este plan exige el diseño de horarios laborales ergonómicos que restrinjan tanto como sea posible el trabajo nocturno, eviten largos períodos de turnos nocturnos consecutivos y establezcan suficientes días de descanso entre turnos. A pesar de la eficacia de estas medidas, es crucial adaptar las disposiciones

de los turnos a las demandas específicas del trabajo y a las características individuales de cada empleado (4,5).

La promoción de la actividad física también puede ser una herramienta útil para mejorar la salud y el bienestar de los trabajadores nocturnos. Investigaciones sugieren que el ejercicio regular puede ayudar a regular los ritmos circadianos y a mejorar la calidad del sueño (6). El impacto del trabajo nocturno en la salud y el bienestar de los empleados puede ser contrarrestado mediante la implementación de programas de actividad física. Se ha demostrado que la fatiga asociada con los turnos de trabajo se reduce significativamente a través de la intervención del entrenamiento físico moderado, que incluso puede aumentar ligeramente la duración del sueño y disminuir los síntomas musculoesqueléticos en los trabajadores de turno (7). Además, datos recientes sugieren que el ejercicio supervisado en el lugar de trabajo, especialmente en profesiones como la enfermería, que requieren turnos rotativos, promueve la salud general (8).

Fomentar una cultura de respaldo en los lugares de trabajo para trabajadores nocturnos es esencial. Se deben considerar necesidades particulares, como la alimentación saludable y los descansos adecuados, las cuales inciden no solo en su bienestar, sino también en la eficacia y productividad de la organización (9). Por otro lado, el manejo de la readaptación circadiana es fundamental para la recuperación física y mental, y su inclusión regular en los horarios laborales y poslaborales puede mejorar el rendimiento (10).

Las estrategias de gestión de la salud para trabajadores nocturnos son un tema que necesita más atención. Al promover programas de educación, horarios de trabajo flexibles, actividad física y un entorno de trabajo de apoyo, podemos ayudar a mejorar la salud y el bienestar de los trabajos nocturnos.

Claudio Aránguiz Bravo
Facultad de Salud y Ciencias Sociales.
Universidad de las Américas. Chile

Conflictos de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Nutr Hosp 2023;40(5):1112-1113]

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrada-Quezada D, Roco-Videla Á. Pautas de alimentación para trabajadores nocturnos. Una necesidad en crecimiento. *Nutr Hosp* 2022;39(6):1436-7.
2. Eastman C, Smith. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nat Sci Sleep* 2012;111. DOI: 10.2147/NSS.S10372
3. Lowden A, Åkerstedt T, Wibom R. Suppression of sleepiness and melatonin by bright light exposure during breaks in night work. *J Sleep Res* 2004;13:37-43. DOI: 10.1046/j.1365-2869.2003.00381.x
4. Costa G. Shift work and health: current problems and preventive actions. *Saf Health Work* 2010;1:112-23. DOI: 10.5491/SHW.2010.1.2.112
5. Bajraktarov S, Novotni A, Manusheva N, Nikovska DG, Miceva-Velickovska E, Zdraveska N, et al. Main effects of sleep disorders related to shift work opportunities for preventive programs. *EPMA J* 2011;2:365-70. DOI: 10.1007/s13167-011-0128-4
6. Flahr H, Brown WJ, Kolbe-Alexander TL. A systematic review of physical activity-based interventions in shift workers. *Prev Med Rep* 2018;10:323-31. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.04.004
7. Härmä MI, Ilmarinen J, Knauth P, Rutenfranz J, Hänninen O. Physical training intervention in female shift workers: I. The effects of intervention on fitness, fatigue, sleep, and psychosomatic symptoms. *Ergonomics* 1988;31:39-50. DOI: 10.1080/00140138808966647
8. Matsugaki R, Kuwara S, Saeki S, Jiang Y, Michishita R, Ohta M, et al. Effectiveness of workplace exercise supervised by a physical therapist among nurses conducting shift work: a randomized controlled trial. *J Occup Health* 2017;59:327-35. DOI: 10.1539/joh.16-0125-OA
9. Costa G. Shift work and health: current problems and preventive actions. *Saf Health Work* 2010;1:112-23. DOI: 10.5491/SHW.2010.1.2.112
10. Lowden A, Öztürk G, Reynolds A, Björvatn B. Working Time Society Consensus statements: evidence based interventions using light to improve circadian adaptation to working hours. *Ind Health* 2019;57:213-27. DOI: 10.2486/indehealth.SW-9

Nutrición Hospitalaria

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04836>

REFLEXIONES SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA MATRÍCULA SEGÚN GÉNERO EN LA FORMACIÓN UNIVERSITARIA DE LA CARRERA DE NUTRICIÓN EN CHILE (2005-2022)

Sr. Editor:

El estudio de Fehrman-Rosas y cols. (1) reveló un dato interesante: un alto porcentaje de mujeres conformaba la muestra estudiantil de la carrera de Nutrición en Chile, alcanzando un 86,4 %. Esta proporción se ha mantenido consistente a lo largo del tiempo, tanto en publicaciones antiguas como en estudios actuales que incluyen estudiantes de Nutrición o de Ciencias de la Salud chilenos (2,3). Esto nos llevó a analizar la evolución de la matrícula nacional en la carrera de Nutrición a partir de los datos del Consejo Nacional de Educación de Chile, cuya última actualización fue el 1 de junio de 2022 (4).

La tabla I presenta los porcentajes de hombres y mujeres en primer año de ingreso y en el total de matrículas durante los años 2005 y 2022 en la carrera de Nutrición en Chile. Se puede observar que el porcentaje de hombres en primer año ha aumentado a más del doble entre 2005 y 2022. Sin embargo, la presencia masculina en la totalidad de la muestra se mantiene baja, lo que indica que existe un interés inicial por esta profesión, aunque la permanencia masculina se reduce con el tiempo. Por otro lado, al contrastar estos datos con los de la carrera de Construcción Civil, tradicionalmente considerada una carrera masculina, se observa un aumento en el porcentaje de mujeres en su primer año, que pasa del 17,2 % (20,7 % del total de matrículas) al 24,7 % (24,3 % del total) (4). Esto indica un aumento en la participación femenina y una mayor retención en la carrera. Además, en otras ramas de la Ingeniería, el porcentaje de mujeres incluso ha superado el 50 % del total de matriculados (5).

A pesar del paso del tiempo, los aspectos culturales siguen influyendo en la elección de una carrera profesional. En la sociedad latinoamericana, las expectativas de género siguen siendo un factor determinante en la elección de una carrera (6-8).

Sin embargo, en Chile, se han implementado proyectos como "Mujer e ingeniería: sembrando experiencias" (7) y se han creado grupos como Mujeres Ingenieras de Chile (<https://mujeresingenieras.cl/>), los cuales han logrado cambiar la percepción de las niñas en colegios y en la sociedad en general, impactando positivamente en su integración en este campo de formación (5-7,9). En contraste, a pesar de que carreras como Nutrición han experimentado un crecimiento significativo en su oferta académica en la última década debido a programas gubernamentales en el área (10), no se ha observado un incremento sostenido en la participación masculina, a diferencia de lo que ha ocurrido con la participación femenina en Ingeniería. Esto puede deberse, en parte, a la falta de esfuerzos equivalentes en Chile para fomentar la inclusión masculina en carreras históricamente asociadas al género femenino, en contraste con las iniciativas implementadas para promover la participación femenina en áreas no relacionadas con la salud o la educación. Si deseamos cambiar los estereotipos de género, es imprescindible adoptar una visión integradora y estimular la participación igualitaria en todos los campos del conocimiento, tanto para hombres como para mujeres. Esto no solo mejorará los indicadores, sino que también permitirá brindar una mejor atención en salud a quienes la necesiten, ya que un equipo diverso en términos de género siempre aportará perspectivas más constructivas para la sociedad.

Ángel Roco-Videla¹, Raúl Aguilera-Eguía², Mariela Olguín-Barraza³, Cherie Flores-Fernández⁴

¹Facultad de Salud y Ciencias Sociales. Universidad de las Américas. Santiago, Chile. ²Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ³Facultad de Ciencias de Salud. Programa de Magíster en Ciencias Químico-Biológicas. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile. ⁴Departamento Gestión de la Información. Facultad de Administración y Economía. Universidad Tecnológica Metropolitana. Santiago, Chile

Conflictos de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

©Copyright 2023 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Nutr Hosp 2023;40(5):1114-1115]

Tabla I. Porcentaje de hombres y mujeres en primer año de ingreso y en el total de matrícula durante los años 2005 y 2022 en la carrera de nutrición a nivel nacional en Chile

| | % hombres 1. ^{er} año | % mujeres 1. ^{er} año | % total Hombres | % total Mujeres |
|------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| 2005 | 13,9 % | 87,8 % | 11,8 % | 88,2 % |
| 2006 | 16,5 % | 85,9 % | 11,8 % | 88,2 % |
| 2007 | 17,0 % | 85,4 % | 12,7 % | 87,3 % |
| 2008 | 13,8 % | 87,9 % | 10,9 % | 89,1 % |
| 2009 | 15,3 % | 86,7 % | 11,5 % | 88,5 % |
| 2010 | 15,5 % | 86,6 % | 11,7 % | 88,3 % |
| 2011 | 13,9 % | 87,8 % | 11,7 % | 88,3 % |
| 2012 | 13,7 % | 87,9 % | 11,5 % | 88,5 % |
| 2013 | 14,4 % | 87,4 % | 11,4 % | 88,6 % |
| 2014 | 14,5 % | 87,4 % | 11,6 % | 88,4 % |
| 2015 | 15,0 % | 87,0 % | 11,7 % | 88,3 % |
| 2016 | 16,2 % | 86,0 % | 12,0 % | 88,0 % |
| 2017 | 16,3 % | 86,0 % | 12,3 % | 87,7 % |
| 2018 | 19,4 % | 83,8 % | 13,0 % | 87,0 % |
| 2019 | 21,8 % | 82,1 % | 13,9 % | 86,1 % |
| 2020 | 22,6 % | 81,6 % | 14,4 % | 85,6 % |
| 2021 | 23,3 % | 81,1 % | 15,1 % | 84,9 % |
| 2022 | 28,1 % | 78,1 % | 16,6 % | 83,4 % |

Fuente: creación propia a partir de los datos de Consejo Nacional de Educación de Chile (CNED) (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fehrman-Rosas P, Delgado-Sánchez C, Fuentes-Fuentes J, Hidalgo-Fernández A, Quintana-Muñoz C, Yunge-Hidalgo W, et al. Asociación entre autopercepción de imagen corporal y patrones alimentarios en estudiantes de Nutrición y Dietética. *Nutr Hosp* 2016;33:649-54. DOI: 10.20960/nh.274
2. Durán Agüero S, Bazaez Díaz G, Figueroa Velásquez K, Berlanga Zuñiga MR, Encina Vega C, Rodríguez Noel MP. Comparación en calidad de vida y estado nutricional entre alumnos de Nutrición y Dietética y de otras carreras universitarias de la Universidad Santo Tomás de Chile. *Nutr Hosp* 2012;27:739-46.
3. Vilagrón F, Cortés M, Valenzuela J, Rojas C, Gutiérrez P. Obesidad, estigma relacionado con el peso y su asociación con la percepción de la calidad de vida en estudiantes universitarios chilenos. *Nutr Hosp* 2023;40(3):543-50.
4. Consejo Nacional de Educación (CNED). Índices BD Matrícula. Santiago, Chile: CNED; 2023. Citado: 25 de junio de 2023. Disponible en: <https://www.cned.cl/estadistica/indices-bd-matricula>
5. Soria-Barreto K, Zúñiga-Jara S. Tendencias en la paridad de género en carreras universitarias de computación en Chile: 2004-2018. *Form Univ* 2020;13(5):35-44. DOI: 10.4067/S0718-50062020000500035
6. Jiménez CA, Jones EA, Vidal CL. Estudio exploratorio de factores que influyen en la decisión de la mujer para estudiar Ingeniería en Chile. *CIT Inform Tecnol* 2019;30(4):209-16. DOI: 10.4067/S0718-07642019000400209
7. Vernal-Vilicic TP, Nahuelhual EM, Broitman CL. Ingeniería, actores y prácticas: cambios en las percepciones de niñas del proyecto Mujer e Ingeniería en Chile. *CIT Inform Tecnol* 2019;30(6):315-24. DOI: 10.4067/S0718-07642019000600315
8. Escamilla Gil MG. Carreras femeninas, masculinas y mixtas: elección de estereotipos. *Rev Mex Orientac Educ* 2018;1-34. DOI: 10.31206/rmde042018
9. Paredes-Walker V. Mujeres que marcan precedentes en Ingeniería. Su experiencia en la carrera académica en una universidad de investigación en Chile. *Rev Iberoam Educ Super* 2020;11(30). DOI: 10.22201/iise.20072872e.2020.30.592
10. Crovetto M, López DA. ¿Qué pasa con la formación de nutricionistas en Chile? *Rev Chil Nutr* 2020;47(4):677-84. DOI: 10.4067/S0717-75182020000400677