

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

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

Editorial

La Declaración de Málaga: una llamada a incorporar la valoración morfofuncional en todos los niveles asistenciales 401

Trabajos Originales

Paciente crítico

Urinary urea, nitrogen balance and mortality in critically ill patients – A prospective cohort study 404

Nutrición artificial

Chromium-free parenteral nutrition and its effects on chromium levels in very low birth weight infants 411

Pediatría

Nutrient imbalance and obesity in children with autism spectrum disorder 420

Can consumption of traditional fermented foods protect against Hashimoto's thyroiditis? 428

Paciente anciano

Análisis del estado nutricional y el bienestar en personas mayores de 65 años en la provincia de Guadalajara (España) 437

Usefulness of the Mini-Nutritional Assessment in screening for sarcopenia in a sample of institutionalized older persons – A cross-sectional study 447

Higher frequency of adding salt to foods increases the risk of low bone mineral density in individuals over 60 – A Mendelian randomization study 456

Association between the fat mass/fat-free mass ratio and muscle strength, static balance and exercise capacity in older adults: a cross-sectional study 464

Obesidad y síndrome metabólico

Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y fibrosis hepática. Propuesta de score APRI+FIB4+NFS 470

The triglyceride glucose-waist circumference is the best indicator for screening non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly people 476

Relación entre la diabetes y valores elevados de las escalas de riesgo de esteatosis hepática metabólica en trabajadores españoles utilizando el índice de masa corporal y los criterios estimadores de la grasa corporal de la Clínica de Navarra 485

Validación del Cuestionario de Comedor Emocional en una población adulta mexicana con sobrepeso y obesidad 493

Impacto nutricional de una suplementación con beta-hidroxi-β-metilbutirato en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica 500

Epidemiología y dietética

Evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea tras una intervención dietética nutricional desde atención primaria 509

Impact of tailored dietary interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing 517

Association between low dairy consumption and determinants of health in Latin American university students: a multicenter study 527

A prospective study of regular milk drinking and the risk of all-cause and cause-specific mortality in U.S. adults: findings from the NHANES 2003-2008 536

Causal relationship between tea intake and bone mineral density at different ages – A Mendelian randomization study 544

Otros

Capacidad de atrapamiento de radicales libres de la comida tradicional mexicana 555

Salud mental y estilos de alimentación: análisis comparativo de tipos de cuentas y contenido en redes sociales 563

Revisiones

Integrase strand transfer inhibitors, their impact in adipose tissue and weight gain in people living with HIV – A narrative review 572

Prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease – A systematic review. The call for consistent nutritional assessment methods 579

Artículos Especiales

XV Lección Jesús Culebras. Nutriendo en el domicilio 590

Declaración de Málaga sobre la Composición Corporal y la Valoración Morfofuncional 599

Grupo de Trabajo SENPE

Soporte nutricional en pacientes con cáncer: percepción de profesionales sanitarios y pacientes 602

Cartas al Director

Exploring limitations in autonomic function and its impact on central obesity 610

Respuesta a la Carta al Editor "Explorando las limitaciones de la función autonómica y su impacto en la obesidad central" 612

Alcohol y tabaco: factores que se potencian en el cáncer de mama, una reflexión desde la evidencia científica 614

Obesidad y cáncer de mama en hombres: una perspectiva complementaria 616

Adiposidad y cáncer de mama: avances en biomarcadores y estrategias de intervención 618

In memoriam: Mercè Planas Vila 620

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

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

© Copyright 2025. 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 290 € - Instituciones 340 €
Tarifa suscripción anual (internacional): profesional 470 € - Instituciones 620 €

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

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

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



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

Suscripciones

C/ Orense 11, 4.º - 28020 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/ Orense, 11, 4.º - 28020 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: nutricion@grupoaran.com
www.nutricionhospitalaria.org
www.grupoaran.com



www.nutricionhospitalaria.org

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

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

Director

José Manuel Moreno Villares

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

Subdirector

Gabriel Oliveira Fuster

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

Director Emérito

Jesús M. Culebras Fernández†

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

Coordinadores del Comité de Redacción

Alicia Calleja Fernández

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

Pedro Delgado Floody

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

Luis Miguel Luengo Pérez

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

Daniel de Luis Román

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

Miguel A. Martínez Olmos

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

M.ª Dolores Mesa García

Universidad de Granada (Granada)
mdmessa@ugr.es

Consuelo Pedrón Giner

Sección de Gastroenterología y Nutrición. H. I. U. Niño Jesús (Madrid)
cpedronginer@gmail.com

María Dolores Ruiz López

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

Francisco J. Sánchez-Muniz

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

Alfonso Vidal Casariego

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

Carmina Wanden-Berghe

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

Comité de Redacción

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

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

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

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

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

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

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

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

José Antonio Casajús Mallén (Universidad de Zaragoza. Zaragoza)

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

Carlos Ortiz Leyba (Hospital Virgen del Rocío. Sevilla)

Venancio Palacios Rubio (H. Miguel Servet. Zaragoza)

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

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

Pilar Riobó Serván (Fundación Jiménez Díaz. Madrid)

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

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

Jesús Sánchez Nebra (Hospital Montecelo. Pontevedra)

Javier Sanz Valero (Universidad de Alicante. Alicante)

Ernesto Toscano Novella (Hospital Montecelo. Pontevedra)

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

Universidad de León. León)

Gregorio Varela Moreira (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. Criveli (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

J. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

M. C. Falcao (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 Alvarez (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

Miguel Ángel Martínez Olmos

Vicepresidencia

Carol Lorencio Cárdenas

Secretaría

Ángel Luis Abad

Tesorera

Alicia Moreno Borreguero

Coordinadora Comité Científico-Educacional

Pilar Matía Martín

Vocales

Cristina Velasco Gimeno

David Berlana Martín

Samara Palma Milla

José Manuel Sánchez-Migallón Montull

COMITÉ CIENTÍFICO-EDUCACIONAL

Coordinadora

Pilar Matía Martín

Vocales

Emilia Cancer Minchot

Isabel Ferrero López

Miguel Giribés Veiga

Juan Carlos Pérez Pons

María Dolores Ruiz López

Clara Vaquerizo Alonso

Coordinador Grupos de Trabajo SENPE

María Dolores Ruiz López

Nutrición Hospitalaria



Órgano Oficial

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

Sumario

Vol. 42 Mayo-Junio N.º 3

Editorial

- La Declaración de Málaga: una llamada a incorporar la valoración morfofuncional en todos los niveles asistenciales
G. Oliveira, J. Álvarez, I. M. Vegas-Aguilar, J. M. García-Almeida..... 401

Trabajos Originales

Paciente crítico

- Urea urinaria, balance de nitrógeno y mortalidad en pacientes críticos: un estudio de cohorte prospectivo
R. S. Pérsico, M. V. Viana, S. H. Loss, A. C. P. Antonio, L. V. Viana 404

Nutrición artificial

- Efecto de la nutrición parenteral sin cromo sobre los niveles de cromo en recién nacidos de muy bajo peso al nacer
M. Tejedor, S. Vetter-Laracy, P. Cobo, J. M. Bauzá, J. Robles, F. Forteza, E. Beltrán 411

Pediatría

- Desequilibrio de nutrientes y obesidad en niños con trastorno del espectro autista
A. De Sales-Millán, S. Guillén-López, L. López-Mejía, P. Reyes-Ferreira, R. M. González-Cervantes, J. A. Velázquez-Aragón..... 420
¿Puede el consumo de alimentos fermentados tradicionales proteger contra la tiroiditis de Hashimoto?
F. Özgüç Çömlek, M. Kazım Körez..... 428

Paciente anciano

- Análisis del estado nutricional y el bienestar en personas mayores de 65 años en la provincia de Guadalajara (España)
A. Rodríguez Batanero, S. Sanz Rojo, I. Font Jiménez 437
Utilidad del *Mini-Nutritional Assessment* en la detección de sarcopenia en una muestra de personas mayores institucionalizadas: un estudio transversal
A. Kammar-García, E. Garza-Santiago, J. Mancilla-Galindo, O. Segura-Badilla, M. Lazcano-Hernández, O. Vera-López, A. R. Navarro-Cruz..... 447
La mayor frecuencia de añadir sal a los alimentos aumenta el riesgo de baja densidad mineral ósea en los individuos mayores de 60 años: estudio de aleatorización mendeliana
Y. Li, Y. Wang, L. Guo, Y. Yu, M. Jiang, L. Deng, Q. Zhou, L. Sun, X. Feng, Z. Zhang 456
Asociación entre la relación masa grasa/masa libre de grasa y la fuerza muscular, el equilibrio estático y la capacidad de ejercicio en adultos mayores: un estudio transversal
W. Sepúlveda-Loyola, Y. A. Silva-Díaz, M. Molari, E. A. Jiménez Torres, C. E. Odar-Rojas, D. Teixeira, V. S. Probst 464

Sumario

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 42 Mayo-Junio N.º 3

sumario

Obesidad y síndrome metabólico

Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y fibrosis hepática.

Propuesta de score APRI+FIB4+NFS

L. de la Hoz Gil, V. Seijas Martínez-Echevarría, M. C. Lozano Estevan 470

El índice triglicéridos glucosa-circunferencia de cintura es el mejor indicador para la detección de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas de mediana edad y mayores

Y. Yang, Y. Luo, J. Shi, Y. Yin, X. Du, J. Guo, H. Zhuang 476

Relación entre la diabetes y valores elevados de las escalas de riesgo de esteatosis hepática metabólica en trabajadores españoles utilizando el índice de masa corporal y los criterios estimadores de la grasa corporal de la Clínica de Navarra

E. Martínez-Almoyña Rifá, Á. A. López-González, P. J. Tárraga López, H. Paulini, D. Vallejos, J. I. Ramírez-Manent 485

Validación del Cuestionario de Comedor Emocional en una población adulta mexicana con sobrepeso y obesidad

L. Hernández-Ponce, B. R. Pardo-Pacheco, C. C. Calzada-Mendoza, O. P. González-Guzmán, S. Aguilar-Maciel, C. Vargas-de-León 493

Impacto nutricional de una suplementación con beta-hidroxi- β -metilbutirato en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica

S. Botella Martínez, N. Varo Cenarruzabeitia, M. J. Ribelles Segura, E. Goñi Gironés, E. Petrina Jáuregui, A. Zugasti Murillo, A. Mari Sanchis, H. Rendon Barragán, I. Escuer Núñez, A. Hernández Moreno, C. Miranda Murúa, I. Eguaras Córdoba, A. D. Urribarri Marín 500

Epidemiología y dietética

Evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea tras una intervención dietética nutricional desde atención primaria

C. Celada Roldán, J. López Díez, F. Rider, M. Á. Cerezuela Abarca, B. A. Tárraga Marcos, P. J. Tárraga López 509

Impacto de las intervenciones dietéticas personalizadas en pacientes con sospecha de intolerancia a los carbohidratos según las pruebas genéticas

A. Celi, M. Trelis, S. Lanza, J. M. Soriano, J. F. Merino-Torres 517

Asociación entre bajo consumo de lácteos y determinantes de la salud en universitarios latinoamericanos: un estudio multicéntrico

D. Gajardo, G. Gómez, V. Carpio-Arias, L. Landaeta-Díaz, I. Ríos, S. Parra, J. A. Araneda Flores, G. R. Morales Illanes, E. Meza, B. Núñez, G. Murillo, K. R. Córdón Arrivillaga, E. J. Nava González, S. M. Mauricio Alza, J. B. Rocancio, B. M. Cavagnari, R. Valenzuela, S. Durán Agüero 527

Estudio prospectivo sobre el consumo regular de leche y el riesgo de mortalidad por todas las causas y causas específicas en adultos de EE. UU.: hallazgos del NHANES 2003-2008

F. Zhao, L. Zhu, Y. Lu, H. Xia, S. Zhang, P. Zhang 536

Relación causal entre la ingesta de té y la densidad mineral ósea a diferentes edades: un estudio de aleatorización mendeliana

T. Shen, Y. Guan, J. Cai, Y. Jin, Y. Jiang, J. Lin, C. Yan, J. Sun 544

Otros

Capacidad de atrapamiento de radicales libres de la comida tradicional mexicana

M. T. Sumaya-Martínez, E. I. Jiménez-Ruiz, M. Robles-Machuca, C. G. Valencia-Jurado, M. M. Romero-Chávez 555

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 42 Mayo-Junio N.º 3

sumario

Salud mental y estilos de alimentación: análisis comparativo de tipos de cuentas y contenido en redes sociales N. Hun, F. González-Fernández, V. Sepúlveda	563
---	-----

Revisiones

Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa, su impacto en el tejido adiposo y en el aumento de peso en personas que viven con VIH: revisión narrativa M. M. Valle-Hernández, E. Reyes-Maldonado, J. A. Mata-Marín, M. Núñez-Armendáriz, J. Gaytán-Martínez, E. N. Pompa-Mera	572
Prevalencia de la desnutrición en pacientes con enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática. La necesidad de métodos consistentes para la evaluación nutricional A. Zarnowska, M. Milewska, G. Rokicka, K. Kacprzyk, M. Panczyk, M. Folwarski, D. Szostak-Węgierek	579

Artículos Especiales

XV Lección Jesús Culebras. Nutriendo en el domicilio C. Wanden-Berghe Lozano	590
Declaración de Málaga sobre la Composición Corporal y la Valoración Morfofuncional Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE)	599

Grupo de Trabajo SENPE

Soporte nutricional en pacientes con cáncer: percepción de profesionales sanitarios y pacientes Á. Morales Cerchiaro, I. Higuera, G. F. Maldonado, M. Canicoba, J. M. Sánchez-Migallón, I. Peiró, C. Domínguez, M. Ibarra, N. Salleras, M. Choulli, B. T. Muresan, M. J. Sendrós, L. Arribas; Grupo de Trabajo de Oncología de SENPE	602
--	-----

Cartas al Director

Explorando las limitaciones de la función autonómica y su impacto en la obesidad central H. Fuentes-Barría, R. Aguilera-Eguía, M. Alarcón-Rivera, C. Salazar-Orellana, L. Angarita-Dávila, D. Rojas-Gómez, O. P. López-Soto	610
Respuesta a la Carta al Editor: "Explorando las limitaciones de la función autonómica y su impacto en la obesidad central" A. Espinoza-Salinas, L. Peiret Villacura	612
Alcohol y tabaco: factores que se potencian en el cáncer de mama, una reflexión desde la evidencia científica R. A. Aguilera-Eguía, H. Fuentes-Barría, C. Flores-Fernández, Á. Roco-Videla, V. Pérez-Galdavini, P. López-Soto	614
Obesidad y cáncer de mama en hombres: una perspectiva complementaria R. A. Aguilera-Eguía, C. Flores-Fernández, Á. Roco-Videla, H. Fuentes-Barría, V. Pérez-Galdavini, P. López-Soto	616
Adiposidad y cáncer de mama: avances en biomarcadores y estrategias de intervención R. A. Aguilera-Eguía, C. Flores-Fernández, Á. Roco-Videla, H. Fuentes-Barría, P. López-Soto	618
In memoriam: Mercè Planas Vila R. Burgos Peláez, J. Álvarez Hernández	620

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. 42 May-June No. 3

Editorial

- The Malaga Declaration — A call to incorporate morphofunctional assessment across all levels of healthcare
G. Oliveira, J. Álvarez, I. M. Vegas-Aguilar, J. M. García-Almeida 401

Original Papers

Critical patients

- Urinary urea, nitrogen balance and mortality in critically ill patients — A prospective cohort study
R. S. Pérsico, M. V. Viana, S. H. Loss, A. C. P. Antonio, L. V. Viana 404

Artificial nutrition

- Chromium-free parenteral nutrition and its effects on chromium levels in very low birth weight infants
M. Tejedor, S. Vetter-Laracy, P. Cobo, J. M. Bauçá, J. Robles, F. Forteza, E. Beltrán 411

Pediatrics

- Nutrient imbalance and obesity in children with autism spectrum disorder
A. De Sales-Millán, S. Guillén-López, L. López-Mejía, P. Reyes-Ferreira, R. M. González-Cervantes, J. A. Velázquez-Aragón 420
- Can consumption of traditional fermented foods protect against Hashimoto's thyroiditis?
F. Özgüç Çömlek, M. Kazım Körez 428

Elderly patient

- Assessment of nutritional status and well-being in people over 65 years old in the province of Guadalajara (Spain)
A. Rodrigálvarez Batanero, S. Sanz Rojo, I. Font Jiménez 437
- Usefulness of the Mini-Nutritional Assessment in screening for sarcopenia in a sample of institutionalized older persons — A cross-sectional study
A. Kammar-García, E. Garza-Santiago, J. Mancilla-Galindo, O. Segura-Badilla, M. Lazcano-Hernández, O. Vera-López, A. R. Navarro-Cruz 447
- Higher frequency of adding salt to foods increases the risk of low bone mineral density in individuals over 60 — A Mendelian randomization study
Y. Li, Y. Wang, L. Guo, Y. Yu, M. Jiang, L. Deng, Q. Zhou, L. Sun, X. Feng, Z. Zhang 456
- Association between the fat mass/fat-free mass ratio and muscle strength, static balance and exercise capacity in older adults: a cross-sectional study
W. Sepúlveda-Loyola, Y. A. Silva-Díaz, M. Molari, E. A. Jiménez Torres, C. E. Odar-Rojas, D. Teixeira, V. S. Probst 464

View
online

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 42 May-June No. 3

summary

Obesity and metabolic syndrome

- Metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) and hepatic fibrosis. Score proposal with FIB4+NFS+APRI
L. de la Hoz Gil, V. Seijas Martínez-Echevarría, M. C. Lozano Estevan 470
- The triglyceride glucose-waist circumference is the best indicator for screening non-alcoholic fatty liver disease
in middle-aged and elderly people
Y. Yang, Y. Luo, J. Shi, Y. Yin, X. Du, J. Guo, H. Zhuang 476
- Relationship between diabetes and elevated values of metabolic-associated steatotic liver disease risk scales
in Spanish workers using body mass index and the body adiposity estimator criteria of Clínica de Navarra
E. Martínez-Almoyña Rifá, Á. A. López-González, P. J. Tárraga López, H. Paublini, D. Vallejos, J. I. Ramírez-Manent 485
- Validation of the Emotional Eating Questionnaire in Mexican adults with overweight and obesity
L. Hernández-Ponce, B. R. Pardo-Pacheco, C. C. Calzada-Mendoza, O. P. González-Guzmán, S. Aguilar-Maciél,
C. Vargas-de-León 493
- Nutritional impact of beta-hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in patients undergoing bariatric surgery
S. Botella Martínez, N. Varo Cienarruzabeitia, M. J. Ribelles Segura, E. Goñi Gironés, E. Petrina Jáuregui, A. Zugasti Murillo,
A. Mari Sanchis, H. Rendon Barragán, I. Escuer Núñez, A. Hernández Moreno, C. Miranda Murúa, I. Eguaras Córdoba,
A. D. Urribarri Marín 500

Epidemiology and dietetics

- Evaluation of adherence to the Mediterranean diet after a nutritional dietary intervention from primary care
C. Celada Roldán, J. López Díez, F. Rider, M. Á. Cerezuela Abarca, B. A. Tárraga Marcos, P. J. Tárraga López 509
- Impact of tailored dietary interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing
A. Celi, M. Trelis, S. Lanza, J. M. Soriano, J. F. Merino-Torres 517
- Association between low dairy consumption and determinants of health in Latin American university students:
a multicenter study
D. Gajardo, G. Gómez, V. Carpio-Arias, L. Landaeta-Díaz, I. Ríos, S. Parra, J. A. Araneda Flores, G. R. Morales Illanes, E. Meza,
B. Núñez, G. Murillo, K. R. Cordón Arrivillaga, E. J. Nava González, S. M. Mauricio Alza, J. B. Rocancio, B. M. Cavagnari,
R. Valenzuela, S. Durán Agüero 527
- A prospective study of regular milk drinking and the risk of all-cause and cause-specific mortality in U.S. adults:
findings from the NHANES 2003-2008
F. Zhao, L. Zhu, Y. Lu, H. Xia, S. Zhang, P. Zhang 536
- Causal relationship between tea intake and bone mineral density at different ages – A Mendelian randomization
study
T. Shen, Y. Guan, J. Cai, Y. Jin, Y. Jiang, J. Lin, C. Yan, J. Sun 544

Others

- Free radical scavenging capacity of traditional Mexican food
M. T. Sumaya-Martínez, E. I. Jiménez-Ruiz, M. Robles-Machuca, C. G. Valencia-Jurado, M. M. Romero-Chávez 555
- Mental health and eating styles: a comparative analysis of account types and content on social media
N. Hun, F. González-Fernández, V. Sepúlveda 563

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 42 May-June No. 3

summary **Reviews**

- Integrase strand transfer inhibitors, their impact in adipose tissue and weight gain in people living with HIV
— A narrative review
M. M. Valle-Hernández, E. Reyes-Maldonado, J. A. Mata-Marín, M. Núñez-Armendáriz, J. Gaytán-Martínez, E. N. Pompa-Mera..... 572
- Prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease — A systematic review. The call for consistent
nutritional assessment methods
A. Zarnowska, M. Milewska, G. Rokicka, K. Kacprzyk, M. Panczyk, M. Folwarski, D. Szostak-Węgierek..... 579

Special Articles

- XV Jesús Culebras Lecture. Providing nutrition support at home
C. Wanden-Berghe Lozano..... 590
- The Malaga Declaration on Body Composition and Morphofunctional Assessment
Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) 599

SENPE Working Group

- Nutritional support in cancer patients: perception of health professionals and patients
Á. Morales Cerchiaro, I. Higuera, G. F. Maldonado, M. Canicoba, J. M. Sánchez-Migallón, I. Peiró, C. Domínguez, M. Ibarra,
N. Salleras, M. Choulli, B. T. Muresan, M. J. Sendrós, L. Arribas; Grupo de Trabajo de Oncología de SENPE 602

Letters to the Editor

- Exploring limitations in autonomic function and its impact on central obesity
H. Fuentes-Barría, R. Aguilera-Eguía, M. Alarcón-Rivera, C. Salazar-Orellana, L. Angarita-Dávila, D. Rojas-Gómez,
O. P. López-Soto 610
- Response to the Letter to the Editor: "Exploring limitations in autonomic function and its impact on central obesity"
A. Espinoza-Salinas, L. Peiret Villacura..... 612
- Alcohol and tobacco: synergistic factors in breast cancer — A reflection based on scientific evidence
R. A. Aguilera-Eguía, H. Fuentes-Barría, C. Flores-Fernández, Á. Roco-Videla, V. Pérez-Galdavini, P. López-Soto..... 614
- Obesity and male breast cancer: a complementary perspective
R. A. Aguilera-Eguía, C. Flores-Fernández, Á. Roco-Videla, H. Fuentes-Barría, V. Pérez-Galdavini, P. López-Soto..... 616
- Adiposity and breast cancer: advances in biomarkers and intervention strategies
R. A. Aguilera-Eguía, C. Flores-Fernández, Á. Roco-Videla, H. Fuentes-Barría, P. López-Soto..... 618
- In memoriam: Mercè Planas Vila
R. Burgos Peláez, J. Álvarez Hernández 620



La Declaración de Málaga: una llamada a incorporar la valoración morfofuncional en todos los niveles asistenciales

The Malaga Declaration — A call to incorporate morphofunctional assessment across all levels of healthcare

La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es una condición infradiagnosticada, con elevada prevalencia en pacientes hospitalizados, en centros sociosanitarios y en el ámbito ambulatorio (1-3). Su impacto clínico y económico es innegable: incrementa la morbilidad, prolonga las estancias, reduce la calidad de vida y funcionalidad, y eleva los costes sanitarios (4,5). Ante esta realidad, la Declaración de Málaga —presentada en el Congreso Nacional de SENPE en 2025 y avalada por sociedades científicas y asociaciones de pacientes— representa un punto de inflexión en el abordaje de la nutrición clínica: reclama la integración sistemática de la valoración morfofuncional (VMF) como herramienta esencial del proceso asistencial nutricional (6).

La Declaración de Viena (2021) subrayó que la atención nutricional es un derecho humano, al confluir el derecho a la salud y a la alimentación (7). Junto con otros textos previos, como la Resolución AP (2003) del Consejo de Europa sobre alimentación y atención nutricional en hospitales (8), y las Declaraciones de Cancún (2008) (9) y Cartagena (2019) (10), se reforzó la exigencia de garantizar una terapia médica nutricional basada en la evidencia, accesible y proporcionada por profesionales cualificados.

La Nutrición Clínica es una disciplina multidisciplinar que nació en la segunda mitad del siglo XX integrando la medicina clínica y la nutrición (“nutrición aplicada al paciente”) (11). Actualmente ha alcanzado su mayoría de edad como disciplina autónoma y aplica una terapia médica nutricional coste/efectiva (12,13).

La Declaración de Málaga afirma con claridad que el índice de masa corporal (IMC) no es suficiente para realizar una evaluación integral del estado nutricional. No permite identificar la DRE oculta ni la pérdida funcional característica de la sarcopenia. La pérdida de masa y funcionalidad muscular puede presentarse en pacientes sin signos visibles de desnutrición ni bajo peso (e incluso con sobrepeso y obesidad). Diversos estudios han demostrado que la incorporación de herramientas morfofuncionales avanzadas como la bioimpedancia (especialmente el ángulo de fase), la ecografía nutricional, la dinamometría o la tomografía computarizada permite un diagnóstico más preciso del estado nutricional (14-18). Este diagnóstico ampliado representa un marco teórico-práctico que facilita realizar y evaluar intervenciones personalizadas orientadas a mejorar resultados en salud.

En este contexto, la VMF se establece como un paradigma diagnóstico integral que unifica parámetros estructurales y funcionales para caracterizar de forma dinámica el estado nutricional. El ángulo de fase, derivado del análisis vectorial crudo por bioimpedancia eléctrica, emerge como un marcador pronóstico robusto en la identificación del riesgo clínico, al reflejar directamente la integridad de las membranas celulares y la funcionalidad del compartimento intracelular, sin necesidad de modelos predictivos. Esta utilidad ha sido respaldada por múltiples estudios que lo asocian de forma independiente con la morbilidad lo que ha motivado su propuesta como marcador transversal en futuras líneas de investigación clínica (19). Por su parte, la ecografía nutricional permite la estimación de masa magra y grasa mediante ultrasonidos, aportando una aproximación directa y estanda-

editorial

rizable a la evaluación de la cantidad y calidad muscular y de los depósitos de grasa subcutánea y visceral, lo que permite discriminar patrones inflamatorios o sarcopénicos de forma precoz (17,20). Además, herramientas de imagen como la tomografía computarizada —cuando están disponibles— ofrecen evaluaciones precisas y oportunistas del tejido muscular y adiposo, especialmente útiles en el paciente oncológico o crítico (16). Junto a estas técnicas estructurales, se integran componentes funcionales mediante pruebas como la dinamometría, velocidad de la marcha, “Up & Go test” o la prueba de sentadillas, con alto valor predictivo de desenlaces clínicos y de deterioro en la capacidad física (18,21). Finalmente, la inclusión de dimensiones transversales como la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la adherencia terapéutica permiten completar el círculo diagnóstico-terapéutico, consolidando la VMF como un modelo validado y personalizable dentro de la medicina nutricional contemporánea (22).

La Declaración de Málaga propone un marco operativo alineado con los criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*) (23,24), que integra la evaluación de la masa muscular y grasa dentro de una valoración nutricional completa e integral. Esto permite:

- Detectar de forma temprana la pérdida de masa muscular y funcionalidad.
- Identificar a pacientes con mayor riesgo de complicaciones asociadas a la DRE y a la sarcopenia.
- Guiar la personalización de la terapia médica nutricional y de los programas de ejercicio físico.

Este enfoque exige superar barreras históricas como la falta de formación (25), la escasa concienciación sobre la nutrición clínica y la ausencia de políticas públicas integradoras (8,26). Por ello, la Declaración de Málaga es también una llamada a la acción institucional, educativa y política, y propone compromisos concretos:

1. Incorporar la VMF como estándar asistencial desde la atención primaria hasta la hospitalaria.
2. Garantizar el acceso equitativo a tecnologías avanzadas y recursos para su implementación.
3. Integrar de forma transversal la formación en composición corporal y funcionalidad en los programas de grado, posgrado y formación continuada de todas las profesiones sanitarias.
4. Promover la investigación sobre técnicas de valoración morfofuncional y su impacto en los resultados clínicos.
5. Adoptar un enfoque biopsicosocial integral centrado en la persona.

La medicina moderna no puede seguir fundamentándose exclusivamente en indicadores como el IMC para evaluar el estado nutricional. La evidencia científica disponible —incluida la generada por grupos españoles— ha demostrado que las herramientas avanzadas de VMF predicen con mayor precisión la aparición de complicaciones, la funcionalidad y la mortalidad, y sirven de punto de partida para diseñar y evaluar tratamientos médicos nutricionales personalizados.

La composición corporal y la función muscular no son variables accesorias, sino determinantes pronósticos y terapéuticos de primer orden. La Declaración de Málaga no es una propuesta teórica, sino una hoja de ruta para lograr una atención nutricional equitativa, eficiente y basada en la mejor evidencia disponible. Hacerla realidad requiere del compromiso firme de todos los agentes implicados: gestores, clínicos, docentes, investigadores y decisores políticos.

“La integración de la valoración morfofuncional no es solo una mejora técnica: es un imperativo clínico y ético para transformar la atención nutricional en el siglo XXI, y un compromiso firme en la lucha contra la desnutrición relacionada con la enfermedad”.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gabriel Oliveira¹, Julia Álvarez², Isabel María Vegas-Aguilar³, José Manuel García-Almeida⁴

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. Instituto de investigación Biomédica/plataforma Bionand. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Universidad de Málaga. Instituto de investigación Biomédica/plataforma Bionand. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica/plataforma Bionand. Hospital Quirónsalud Málaga. Málaga

BIBLIOGRAFÍA

editorial

1. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalencia y costes de la malnutrición en pacientes hospitalizados: estudio PREDyCES. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1049-59. DOI: 10.3305/nh.2012.27.4.5986
2. Zugasti-Murillo A, Petrina-Jáuregui ME, Ripa-Ciáuriz C, Sánchez-Sánchez R, Villazón-González F, Faes ÁGD, et al. SeDREno study — prevalence of hospital malnutrition according to glim criteria, ten years after the predyces study. *Nutr Hosp* 2025;38(5):1016-25. DOI: 10.20960/nh.03638
3. Cuerda C, Álvarez J, Ramos P, Abánades JC, García-De-Lorenzo A, Gil P, et al. Prevalence of malnutrition in subjects over 65 years of age in the community of Madrid. The DREAM + 65 study. *Nutr Hosp* 2016;33(2):263-9. DOI: 10.20960/nh.101
4. León-Sanz M, Brosa M, Planas M, García-de-Lorenzo A, Celaya-Pérez S, Hernández JA, et al. PREDyCES study: The cost of hospital malnutrition in Spain. *Nutrition* 2015;31(9):1096-102. DOI: 10.1016/j.nut.2015.03.009
5. World Health Organization/Europe. Disease-related malnutrition: a time for action [Internet]. WHO/EURO:2023-8931-48703-72392. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2023-8931-48703-72392>
6. Declaración de Málaga sobre la Composición Corporal y la Valoración Morfofuncional - SENPE. *Nutr Hosp* 2025;42(3):599-601. DOI: 10.20960/nh.05972
7. Cárdenas D, Toulson Davisson Correia MI, Hardy G, Ochoa JB, Barrocas A, Hankard R, et al. Nutritional care is a human right: Translating principles to clinical practice. *Clin Nutr* 2022;41(7):1613-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.021
8. COUNCIL OF EUROPE COMMITTEE OF MINISTERS. Resolution ResAP(2003)3 on food and nutritional care in hospitals [Internet]. 2003 [cited 2025 May 25]. Available from: <https://search.coe.int/cm/#%7B%22CoEIdentifier%22:%5B%2209000016805de855%22%5D%22sort%22:%5B%22CoEValidationDateDescending%22%7D%7D>
9. De la Cruz Castillo Pineda JC, Figueredo Grijalva R, Dugloszewski C, S Ruy Díaz Reynoso JA, Spolidoro Noroña JV, Matos A, et al. Artículo especial Declaración de Cancún: declaración internacional de Cancún sobre el derecho a la nutrición en los hospitales solidarios la Asociación Americana de Nutrición Parenteral y Enteral. *Nutr Hosp* 2008;23(5):413-7.
10. Cárdenas D, Bermúdez C, Echeverri S, Pérez A, Puentes M, López L, et al. Cartagena declaration. The international declaration on the right to nutritional care and the fight against malnutrition. *Nutr Hosp* 2019;36(4):974-80. DOI: 10.20960/nh.02701
11. Cardenas D. What is clinical nutrition? Understanding the epistemological foundations of a new discipline. *Clin Nutr ESPEN* 2016;11(2016):e63-6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2015.10.001
12. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet* 2019;393(10188):2312-21. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4
13. Schuetz P, Sulo S, Walzer S, Vollmer L, Stanga Z, Gomes F, et al. Economic evaluation of individualized nutritional support in medical inpatients: Secondary analysis of the EFFORT trial. *Clin Nutr* 2020;39(11):3361-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.02.023
14. García-Almeida JM, García-García C, Ballesteros-Pomar MD, Olveira G, Lopez-Gomez JJ, Bellido V, et al. Expert Consensus on Morphofunctional Assessment in Disease-Related Malnutrition. Grade Review and Delphi Study. *Nutrients* 2023;15(3):612. DOI: 10.3390/nu15030612
15. Herrera-Martínez AD, Prior-Sánchez I, Fernández-Soto ML, García-Olivares M, Novo-Rodríguez C, González-Pacheco M, et al. Improving the nutritional evaluation in head neck cancer patients using bioelectrical impedance analysis: Not only the phase angle matters. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2024;15(6):2426-36. DOI: 10.1002/jcsm.13577
16. Soria-Utrilla V, Sánchez-Torralvo FJ, Palmas-Candia FX, Fernández-Jiménez R, Mucarzel-Suarez-Arana F, Guirado-Peláez P, et al. AI-Assisted Body Composition Assessment Using CT Imaging in Colorectal Cancer Patients: Predictive Capacity for Sarcopenia and Malnutrition Diagnosis. *Nutrients* 2024;16(12):1869. DOI: 10.3390/nu16121869
17. De Luis Roman D, García Almeida JM, Bellido Guerrero D, Guzmán Rolo G, Martín A, Primo Martín D, et al. Ultrasound Cut-Off Values for Rectus Femoris for Detecting Sarcopenia in Patients with Nutritional Risk. *Nutrients* 2024;16(11):1552. DOI: 10.3390/nu16111552
18. Contreras-Bolívar V, Sánchez-Torralvo FJ, Ruiz-Vico M, González-Almendros I, Barrios M, Padín S, et al. GLIM criteria using hand grip strength adequately predict six-month mortality in cancer inpatients. *Nutrients* 2019;11(9):2043. DOI: 10.3390/nu11092043
19. Bellido D, García-García C, Talluri A, Lukaski HC, García-Almeida JM. Future lines of research on phase angle: Strengths and limitations. *Rev Endocr Metab Disord* 2023;24(3):563-83. DOI: 10.1007/s11154-023-09803-7
20. García-Almeida JM, García-García C, Vegas-Aguilar IM, Ballesteros Pomar MD, Cornejo-Pareja IM, Fernández Medina B, et al. Nutritional ultrasound®: Conceptualisation, technical considerations and standardisation. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2023;70:74-84. DOI: 10.1016/j.endien.2022.11.010
21. Tomkinson GR, Lang JJ, Rubin L, McGrath R, Gower B, Boyle T, et al. International norms for adult handgrip strength: A systematic review of data on 2.4 million adults aged 20 to 100+ years from 69 countries and regions. *J Sport Heal Sci* 2025;14:101014. DOI: 10.1016/j.jshs.2024.101014
22. Fernández Jiménez R, García-Rey S, Vegas Aguilar IM, Jiménez-Sánchez A, Montero Madrid N, Roque Cuellar MC, et al. Impact of an oral nutritional supplement on the recovery of the nutritional status of older patients with fragility hip fracture: controlled and randomized clinical trial: Impact of a Nutritional Supplement on the Recovery of the Nutritional Status of Patients With Spontaneous Hip Fracture (IRENE). *Clin Nutr ESPEN* 2025;S2405-4577(25)00322. DOI: 10.1016/j.clnesp.2025.05.025
23. Barazzoni R, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Higashiguchi T, Shi HP, et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clin Nutr* 2022;41(6):1425-33. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.001
24. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MCC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
25. Cuerda C, Muscaritoli M, Donini LM, Baqué P, Barazzoni R, Gaudio E, et al. Nutrition education in medical schools (NEMS). An ESPEN position paper. *Clin Nutr* 2019;38(3):969-74. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.001
26. Cardenas D, Correia MITD, Ochoa JB, Hardy G, Rodriguez-Ventimilla D, Bermúdez CE, et al. Clinical nutrition and human rights. An international position paper. *Clin Nutr* 2021;40(6):4029-36. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.039



Trabajo Original

Paciente crítico

Urinary urea, nitrogen balance and mortality in critically ill patients – A prospective cohort study

Urea urinaria, balance de nitrógeno y mortalidad en pacientes críticos: un estudio de cohorte prospectivo

Raquel Stocker Pérsico¹, Marina Verçoza Viana², Sérgio Henrique Loss², Ana Carolina Peçanha Antonio², Luciana Verçoza Viana^{1,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil. ²Department of Intensive Therapy, and ³Department of Nutrition. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil

Abstract

Introduction: nitrogen balance (NB) is the difference between nitrogen ingested and excreted, however its value as a prognostic marker in critically ill patients has yet to be determined. This study aimed to evaluate the association between NB, urinary parameters, and adverse outcomes among ICU patients.

Methods: NB, urinary urea (UUE) and creatinine (UCE) excretion were recorded in the first week of ICU. The primary outcome was ICU mortality, and secondary outcomes were time on mechanical ventilation (MV), ICU and hospital length of stay and hospital mortality.

Results: a total of 127 patients were included (58 ± 16 years, 87.4 % clinical admissions). Negative NB was observed in 77.2 % patients in the first and 47.2 % patients in the second measurement, with a protein intake of 40 (25-58) vs 86 (64-107) g/day. The ICU and hospital mortality rates were 22.0 % and 30.7 %. There was no identified cut-off point for sensibility and specificity in the ROC curves for NB and urinary parameters regarding ICU and hospital mortality.

Conclusions: NB, UUE, or UCE were not associated with ICU or hospital mortality in our study. Further research is needed to evaluate the practical value of NB as a prognostic marker in ICU patients.

Keywords:

Intensive care units. Critical care. Nitrogen balance. Parenteral nutrition. Enteral nutrition. Mechanical ventilation.

Received: 25/11/2024 • Accepted: 21/02/2025

Funding source: This study was supported by Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE)–Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Role of funding source: The Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE)–Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) had no role in the design, collection, analysis and interpretation of data, as with the writing and the decision to submit the study.

Acknowledgments: We thank Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE)–Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

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

Artificial intelligence: The authors declare that they did not use artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Pérsico RS, Viana MV, Loss SH, Antonio ACP, Viana LV. Urinary urea, nitrogen balance and mortality in critically ill patients – A prospective cohort study. *Nutr Hosp* 2025;42(3):404-410
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05634>

Correspondence:

Raquel Stocker Pérsico. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ramiro Barcelos, 2400, 2nd floor. Santa Cecilia. 90035-003 Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil
e-mail: raquelpersico8@gmail.com

Resumen

Introducción: el balance de nitrógeno (BN) representa la diferencia entre el nitrógeno consumido y el eliminado; sin embargo, su valor como marcador pronóstico en pacientes críticos todavía no se ha establecido. El propósito de esta investigación fue analizar la asociación entre BN, parámetros urinarios y resultados adversos en pacientes de UCI.

Métodos: se registraron el BN y la excreción de urea urinaria (UUE) y la creatinina (UCE) durante la primera semana de UCI. El objetivo primario fue la mortalidad en UCI y los objetivos secundarios incluyen el tiempo en ventilación mecánica (VM), la duración de la estancia en UCI y hospitalaria y la mortalidad hospitalaria.

Resultados: se incluyeron un total de 127 pacientes (58 ± 16 años, 87,4 % de admisiones clínicas). Se observó BN negativo en el 77,2 % de los pacientes en la primera evaluación y en el 47,2 % de los pacientes en la segunda, con una ingesta proteica de 40 (25-58) en comparación con 86 (64-107) g/día, respectivamente. Las tasas de mortalidad en la UCI y en el hospital fueron del 22,0 % y del 30,7 %. No se identificó ningún punto de corte para la sensibilidad y la especificidad en las curvas ROC para BN y parámetros urinarios en relación con la mortalidad en la UCI y en el hospital.

Conclusiones: BN, UUE o UCE no se asociaron con la mortalidad en la UCI o en el hospital. Es necesario realizar más estudios para valorar el impacto práctico de BN como indicador pronóstico en pacientes de la UCI.

Palabras clave: Unidades de cuidados intensivos. Resultados de cuidados críticos. Balance de nitrógeno. Nutrición parenteral. Nutrición enteral. Ventilación mecánica.

INTRODUCTION

Critically ill patients exhibit an elevated catabolic rate, primarily attributed to systemic inflammatory cytokines and anabolic resistance during the acute phase response (1). The resulting imbalance of protein turnover – suppression of protein synthesis and stimulus to protein breakdown – leads to muscle mass loss. Within the first ten days of intensive care unit (ICU) stay, loss of muscle mass can reach up to 20 %, particularly among patients with a higher severity of illness (1,2).

Ensuring adequate protein supply is challenging in the critical care setting. Protein requirements vary among individuals and may fluctuate daily during the acute phase of critical illness (3). The concept of nitrogen balance (NB) is that the difference between nitrogen intake (protein delivered) and loss (urinary urea excretion) it reflects the gain or loss of total body protein (4-7). Studies suggest that appropriate nutritional support, particularly in terms of protein supply, might improve NB and, therefore, contribute to better outcomes in critically ill patients (5,6,8).

Based on expert opinion, guidelines recommend achieving neutral or positive NB, and a consensus about classification, cut-off points, and frequency is lacking (5). Carrying out NB is also time-consuming and costly, which must be taken into account when considering its routine use.

Even though an attractive strategy to optimize protein delivery, NB has been sparsely assessed as a prognostic tool in the ICU (9-11). Given the limited and heterogeneous data regarding NB and urinary parameters in relation to mortality and ICU outcomes, we conducted a prospective, observational, single-center study to evaluate whether NB in the first week of ICU stay was associated with clinically meaningful outcomes.

MATERIAL AND METHODS

STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS

Adult patients admitted to the ICU of a tertiary teaching center in Southern Brazil were prospectively and non-consecutively enrolled between March 2019 and May 2022. Data collection

was interrupted between April 2020 and May 2021 owing to the SARS-CoV-2 outbreak. Exclusion criteria were renal failure (creatinine > 2 mg/dL, glomerular filtration rate < 30 mL/min, or renal replacement therapy), liver failure (bilirubin > 3 times the reference value), diarrhea (liquid feces > 3 times a day), pregnancy, palliative care, neurological diseases with pronounced loss of muscle mass, burn patients, BMI < 18.5 and ≥ 40.0 kg/m², oral intake in the first 24-hour urinary measurement, and COVID-19 infection within two months before ICU admission (for patients admitted between June 2021 and May 2022). Patients were followed up to hospital discharge or death, whichever occurred first.

The primary outcome was ICU mortality. Secondary outcomes were hospital mortality, duration of MV, and ICU and hospital length of stay (LOS).

PROCEDURES

Sociodemographic data were obtained from the electronic medical records. Patients were classified as clinical or surgical according to their admission diagnosis. Disease severity was evaluated using the Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II). Patients were further dichotomized according to SAPS 3 points into low risk (< 60 points) and high risk of mortality (> 60 points).

Nutritional status was evaluated using the Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) and Nutrition Risk in the Critically Ill (NUTRIC) modified, and patients were classified as having a high nutritional risk when they scored ≥ 5 points.

The 24-hour urine collections were performed at two time points during the first week in the ICU: between days 1 and 2, and between days 5 and 7 of ICU admission. A third variable was calculated from the average of the values of the first and second 24-hour urinary urea excretion (UUE) and urinary creatinine excretion (UCE). Calorie and protein intake data were obtained from the patient's records in the same 24-hour period of urinary collection. The nutritional support route and needs, were determined by clinical staff, which performed adjustments in energy

and protein requirements unaware of urinary measurements following the institutional protocol.

NB was calculated as following: Protein intake (g/day) / 6.25 - Urinary urea nitrogen (g/day) - 4 g/day (12). NB was classified as negative when nitrogen intake was less than excretion (< -4 g/day), positive when nitrogen intake was higher than excretion (> +4 g/day), and neutral or in equilibrium when nitrogen intake and excretion were the same (-4 to +4 g/day) (13). Patients who received oral nutrition therapy in the second urinary collection did not have NB calculated because of the impossibility of estimating nitrogen intake. The NB delta was the difference between the second and first NB.

All procedures were performed following the ethical standards of the National Research Committee and the 1964 Helsinki Declaration. This study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2019-0063). Informed consent was obtained from all patients.

STATISTICAL ANALYSIS

Adopting a specificity of 86 % and sensitivity of 75 %, assuming 40 % of ICU mortality and considering 10 % of losses, 100 patients would be needed to determine the predictive performance of NB on ICU mortality (14,15).

Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. Continuous variables were analyzed for normality using the Shapiro-Wilk test, with parametric variables defined

as mean $\pm$ standard deviation and non-parametric variables as mean (interquartile range). Correlations between continuous variables were analyzed using Pearson or Spearman tests. Associations were analyzed using the chi-squared test. Comparisons between means of the two groups were performed using Student's t-test, and for medians, the Mann-Whitney test was used. To compare the means of three or more groups, analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's post-hoc test was used, whereas medians were compared using the Kruskal–Wallis test. To identify the risk factors associated with mortality in the ICU, multiple logistic regression analyses were performed. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was also performed to analyze sensibility, specificity, and accuracy of UUE, UCE, and NB regarding ICU and hospital outcomes. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY).

RESULTS

POPULATION CHARACTERISTICS

Of the 1710 screened patients, 127 met the inclusion criteria, of which 100 completed two 24-hour urinary collections (Fig. 1). The main exclusion criteria were acute renal failure (56.5 %) and oral intake during the first 24-hour urinary measurement (36.1 %).

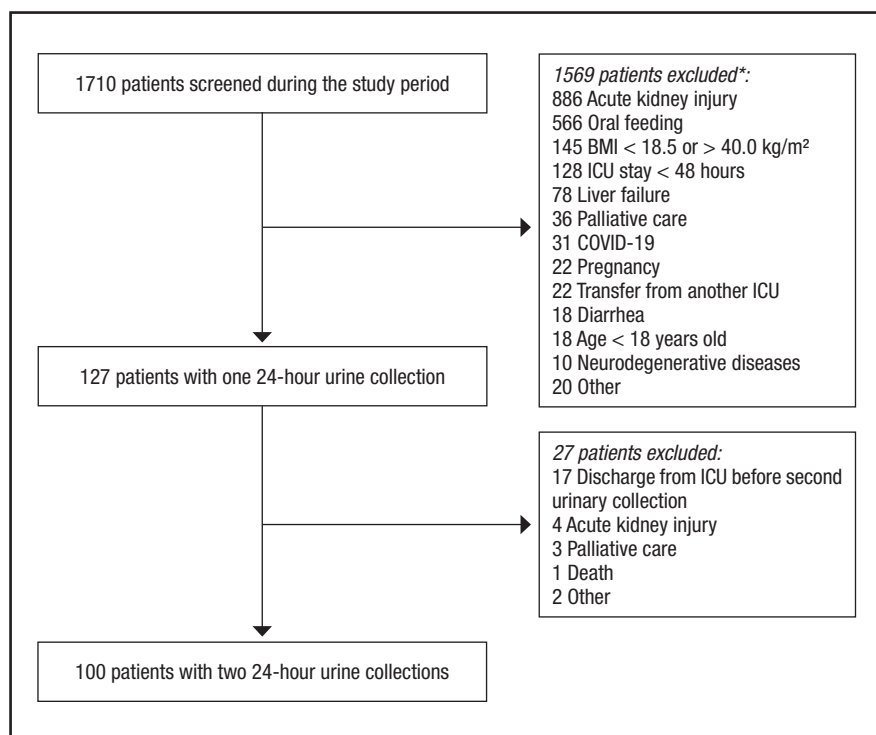


Figure 1.

Flowchart of study inclusion (BMI: body mass index; ICU: intensive care unit. *Some patients can have more than one exclusion criteria).

The baseline characteristics of the included patients were 58 ± 16 years, 52.8 % were elderly, 52.0 % male, 89.0 % were caucasian and 87.0 % were admitted to the ICU for clinical purposes (respiratory 32.3 %, neurological 30.7 %, cardiovascular 7.9 %, sepsis 7.9 %). The most common comorbidities were hypertension (42.5 %), diabetes (26.0 %), neoplasia (23.6 %), and chronic obstructive pulmonary disease (13.4 %) (Table I).

Regarding severity and prognosis scores, 79 (62.2 %) patients had a SAPS 3 ≥ 60 points, and 54 (42.5 %) had a SOFA score of > 3 organ dysfunctions. The ICU and hospital mortality rates were 28 (22 %) and 39 (30.7 %), respectively.

NUTRITIONAL AND ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS

High nutritional risk according to the NRS-2002 and NUTRIC modified was identified in 30 % and 48 % of patients, respectively. Regarding to standard nutritional evaluation, 24 % of the patients had obesity and 24 % had a calf circumference < 31 cm.

Among the evaluated patients, 84.3 % received early nutritional therapy. In the first evaluation, enteral nutrition was the most prevalent nutritional support (77 %), followed by *nil per os* support (16 %). A small proportion of patients were on parenteral nutrition (6 %), and only one patient received both interventions (1 %).

Comparing the first and second assessments, an increase in calorie and protein intake was observed, as well as an improvement in NB ($p < 0.01$) (Table II).

Patients undergoing parenteral nutrition in the first evaluation received greater calorie (1482 ± 500 kcal/day vs. 779 ± 381 kcal/day, $p < 0.05$) and protein (88 ± 28 g/day vs. 39 ± 21 g/day, $p < 0.05$) supply than those receiving enteral nutrition. NB in the parenteral nutrition group was less negative 0.5 (-6.4 to 2.4) g/day compared to -7.4 (-10.5 to -4.1) g/day in the enteral nutrition group ($p < 0.05$).

In the second evaluation, 79 % were on enteral nutrition, 7 % on parenteral nutrition, 11 % with oral feeding, one patient received both nutritional therapies and two patients were on *nil per os*. Calorie (1435 ± 514 kcal/day vs. 1355 ± 481 kcal/day, $p = 0.60$), protein (90 ± 33 kcal/day vs. 85 ± 34 kcal/day, $p = 0.67$) intake, and NB -3.6 (-4.2 to 2.9) vs. -2.8 (-9.2 to 1.3) g/day ($p = 0.49$) were similar for parenteral and enteral nutrition, respectively.

URINARY PARAMETERS

Among the included patients, 81 % started the first urine collection on day 1, and 82 % had the second measurement initiated on day 5. Table II shows the comparison between the first and second urinary collections. There was an increase in UUE, calorie,

Table I. Comparison between NB groups in the first and second urinary collection regarding anthropometric, nutritional and clinical variables

Variables	Overall	1 st 24-hour urinary collection (n = 127)			2 nd 24-hour urinary collection (n = 100)		
		Positive NB	Negative NB	p-value	Positive NB	Negative NB	p-value
Age, years	58 ± 16	55 ± 16	58 ± 16	0.36	63 ± 14	53 ± 15	< 0.05
Weight, kg	70.1 ± 15.2	62.2 ± 10.2	72.5 ± 15.7	< 0.01	67.8 ± 16.9	73.9 ± 15.8	0.08
BMI, kg/m ²	26.4 ± 5.3	24.2 ± 3.7	27.0 ± 5.5	< 0.05	25.9 ± 5.5	27.4 ± 5.5	0.24
Calf circumference, cm	33 ± 4	31.5 ± 2.8	33.9 ± 4.2	< 0.01	32.2 ± 4.5	34.4 ± 4.1	< 0.05
UUE, g/day	-	14.1 ± 5.4	23.2 ± 9.8	< 0.01	21.3 ± 10.1	36.3 ± 15.4	< 0.01
UCE, mg/day	-	708 ± 180	1114 ± 476	< 0.01	783 ± 372	1167 ± 486	< 0.01
Protein intake, g/day	-	64 (44 to 71)	35 (21 to 49)	< 0.01	94 (72 to 108)	69 (44 to 104)	< 0.05
Calorie intake, g/day	-	1168 (869 to 1398)	704 (430 to 966)	< 0.01	1564 (1256 to 1742)	1242 (713 to 1657)	< 0.01
Charlson index, points	3 (2 to 5)	3 (2 to 5)	4 (2 to 5)	0.65	4 (3 to 6)	3 (2 to 4)	< 0.05
APACHE II, points	20 ± 5	20 ± 5	20 ± 5	0.93	22 ± 5	20 ± 6	0.09
SOFA on 1 st day, points	6 ± 3	5 (3 to 7)	6 (4 to 8)	0.07	6 (3 to 8)	6 (4 to 8)	0.97
SAPS 3, points	65 ± 15	63 ± 13	65 ± 16	0.45	65 ± 14	64 ± 18	0.87
NRS-2002, points	4 (3 to 5)	4 ± 1	4 ± 1	0.34	4 ± 1	4 ± 1	0.06
NUTRIC, points	4 (3 to 5)	4 ± 2	4 ± 2	0.22	5 ± 2	4 ± 2	0.11
MV time, day	6 (4 to 10)	5 (3 to 7)	6 (4 to 11)	0.14	7 (4 to 12)	7 (5 to 11)	0.81
ICU LOS, days	9 (7 to 14)	9 (6 to 12)	10 (7 to 15)	0.19	11 (8 to 17)	12 (8 to 19)	0.66
Hospital LOS, days	24 (14 to 38)	23 (13 to 45)	24 (15 to 35)	0.79	26 (19 to 44)	25 (13 to 41)	0.27

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI: body mass index; ICU: intensive care unit; MV: mechanical ventilation; LOS: length of stay; NUTRIC: Nutrition Risk in The Critically Ill; NRS: Nutritional Risk Screening; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.

and protein intake, and a decrease in UCE and serum creatinine between collections 1 and 2. NB showed improvement between both collections. At both time points, a significant positive correlation was observed between UUE, UCE, and anthropometric parameters (weight, BMI, and calf circumference) (Supplementary Table I. <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8904/ADMA1-05634-03.pdf>). Comparing according to disease severity, patients with SAPS > 60 points had higher UUE (26.1 ± 11.5 vs. 22.4 ± 10.7 g/day) and lower UCE (1046 ± 455 vs. 954 ± 436 mg/day) when compared to patients with lower scores, although no statistically significant difference was observed.

In the first collection, negative NB was observed in 77 % of the patients. Individuals with negative NB had higher 24-hour UUE, UCE and BMI; and lower protein and calorie intake than patients with positive NB. NB showed a significant negative correlation with anthropometric parameters (Supplementary Table I. <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8904/ADMA1-05634-03.pdf>). In the second measurement, 47.2 % of patients had negative NB. The negative NB group revealed patients with higher excretion of urinary parameters, such as 24-hour UUE, and UCE.

Analyzing the groups according to the NB classification, individuals with negative NB had higher calf circumference values, higher UUE and UCE, but lower protein-calorie intake than the group with positive NB in both urinary measurements (Table I). Comparing NB delta groups, no difference was observed regard-

ing primary and secondary outcomes, and also no correlation was found between NB delta and clinical parameters.

OUTCOMES

The ROC curve performances for urinary parameters and NB could not discriminate ICU and hospital outcomes. There was no cut-off point for sensibility or specificity identified in the ROC curve for UUE and UCE regarding mortality in ICU or hospital both in the first and second urinary collections (Supplementary Fig. 1 and Fig. 2. <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8904/ADMA1-05634-03.pdf>). NB evaluations were not discriminatory regarding mortality in the ICU and hospital, considering the area under the curve (Supplementary Fig. 3. <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8904/ADMA1-05634-03.pdf>).

Regarding hospital outcomes, patients who were discharged from the hospital had higher UCE values, both in the first [961 (765 to 1426) vs. 771 (585 to 1048) mg/day, $p < 0.05$] and second [929 (715 to 1267) vs. 683 (516 to 1000) mg/day, $p < 0.05$] collections when compared to non-survivors. No correlation was found between 24-hour UUE and UCE concerning mechanical ventilation (MV) time, and LOS in ICU or hospital. Neither urinary parameters nor NB were associated with ICU mortality in any of the evaluations (Table III).

Table II. Comparison between first and second 24-hour urinary collections regarding nutritional and anthropometric parameters

Variables	1 st 24-hour urinary collection ($n = 127$)	2 nd 24-hour urinary collection ($n = 100$)	p -value
UUE, g/day	19 (14 to 27)	25 (15 to 36)	< 0.01
UCE, mg/day	905 (692 to 1305)	829 (607 to 1218)	< 0.01
Serum creatinine, mg/dL	0.9 (0.7 to 1.2)	0.7 (0.6 to 0.9)	< 0.01
Body temperature, °C	37.3 (36.8 to 37.7)	37.2 (36.8 to 37.8)	0.79
Energy, kcal/day	793 (496 to 1130)	1399 (1083 to 1731)	< 0.01
Energy, kcal/kg ABW	11 (7 to 18)	21 (15 to 25)	< 0.01
Protein intake, g/day	40 (25 to 58)	86 (64 to 107)	< 0.01
Protein intake, g/kg ABW	0.6 (0.4 to 0.9)	1.3 (1.0 to 1.5)	< 0.01
NB, g/day	-7.9 (-11.3 to -4.5)	-3.3 (8.9 to 1.3)	< 0.01
Negative NB, n (%)	98 (77.2)	42 (47.2)	0.05

ABW: actual body weight; NB: nitrogen balance; UCE: urinary creatinine excretion; UUE: urinary urea excretion. Data are expressed as n (%), mean $\pm$ SD or median (interquartile range). 2nd NB was calculated for 89 individuals.

Table III. Comparison between patients who died and were discharged from ICU ($n = 127$)

Variables	Death ($n = 28$)	Discharge ($n = 99$)	p -value
Age, years	61 $\pm$ 16	57 $\pm$ 16	0.151
Urinary urea, g/day*	23.2 $\pm$ 9.2	25.1 $\pm$ 11.9	0.475
Urinary creatinine, mg/day*	885 $\pm$ 430	1027 $\pm$ 446	0.168

(Continues on next page)

Table III (cont.). Comparison between patients who died and were discharged from ICU (*n* = 127)

Variables	Death (<i>n</i> = 28)	Discharge (<i>n</i> = 99)	<i>p</i> -value
NB, g/day	-6.9 (-9.9 to -2.6)	-5.8 (-10.6 to -2.3)	0.949
Weight, kg	68.2 ± 13.7	70.7 ± 15.6	0.443
BMI, kg/m ²	26.6 ± 5.9	26.3 ± 5.1	0.834
Calf circumference, cm	32.6 ± 4.4	33.7 ± 3.9	0.260
Calorie intake, g/day	918 ± 452	1091 ± 398	0.252
Protein intake, kcal/day	55 ± 26	62 ± 26	0.055
Charlson index, points	4 (3 to 6)	3 (2 to 5)	< 0.05
APACHE II, points	23 ± 6	19 ± 5	< 0.05
SOFA on 1 st day, points	7 (4 to 8)	6 (4 to 7)	0.082
SAPS 3, points	70 ± 20	63 ± 13	0.098
NRS-2002, points	4 ± 1	4 ± 1	0.050
NUTRIC, points	5 (4 to 6)	4 (3 to 5)	< 0.05
MV time, day	9 (6 to 14)	5 (3 to 9)	< 0.05
ICU LOS, days	11 (7 to 17)	9 (6 to 13)	0.080
Hospital LOS, days	15 (9 to 32)	25 (16 to 39)	< 0.05

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI: body mass index; ICU: intensive care unit; MV: mechanical ventilation; LOS: length of stay; NUTRIC: Nutrition Risk in The Critically Ill; NRS: Nutritional Risk Screening; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score. Data are expressed as *n* (%), mean ± SD or median (interquartile range). *Mean between first and second measurements.

DISCUSSION

In our study, we found no association between NB or UUE measured at two different time points in the first week of ICU stay and ICU or in-hospital mortality. However, we observed higher urinary creatinine levels in hospital survivors during both periods. Also, UUE and UCE were positively correlated with anthropometric parameters, as weight, BMI and calf circumference. Considering that UCE is influenced by the amount of muscle mass, these results may be related to the fact that individuals with greater UCE may have a greater proportion of muscle mass. To our knowledge, this is the first study to evaluate UUE, UCE and NB in the first week of ICU as prognostic markers of mortality.

Critically ill patients experience high muscle wasting, which is associated with ICU morbidity and mortality (2,16-18). Some studies suggest that protein supply should not necessarily be high in all phases of critical illness, but should be offered in smaller amounts in the early acute phase and progressively increased in the late acute phase (19,20).

Although NB is the gold standard for guiding protein intake in the latest ESPEN guidelines, several pitfalls are associated with its use. First, it takes a great deal of time to collect, and urinary collections can be lost, reducing the exam's accuracy. Second, NB requires a detailed registry of all patient nutrition during the urine collection period. Third, only a minority of critically ill patients were eligible for the NB calculation, due to loss of kidney function.

A recent systematic review and meta-analysis suggested that the improvement in NB is associated with reduced ICU mortality. This systematic review included patients with severe renal dysfunction, however the observed results may reflect the association between NB and renal function recovery (21). On the other hand, a cohort study of 234 critically ill patients whose NB was evaluated at different times during hospitalization (ICU days 1, 5, and 10) found no association between NB and ICU mortality (11).

Two recent studies evaluated the predictive value of urinary parameters and NB in patients with severe SARS-CoV-2 infection. Leyderman et al. found no significant predictive value for urinary nitrogen excretion and revealed a non-significant area under the curve for worse outcomes in the ICU. Dupuis et al. evaluated the trajectory of NB in COVID patients and stated that NB was higher in survivors (9,22).

Regarding UUE, it is known that its excretion is influenced by the phase of critical illness, increasing progressively throughout the first week of ICU stay (22,23). Additionally, protein supply can also affect UUE by increasing its excretion as protein intake increases (24,25). However, the literature needs studies assessing the effectiveness of UUE as a predictor of outcomes in the ICU. In our research, UUE was not associated with improved ICU outcomes.

Serum creatinine reflects muscle mass reserve and can be used as a predictor of mortality in ICU (26-28). UCE can show a daily reduction of ≥ 1 % in chronically critically ill patients (≥ 31 days) (23). A retrospective cohort of 11,291 critically ill

patients showed that low baseline serum creatinine level was associated with increased mortality in the ICU, even after adjustment for potential confounders (28). In another study, Hessels et al. (2018) analyzed UCE in 6,151 critically ill patients within the first three days of ICU admission and found that patients in the lowest UCE quintile had a higher risk of short- and long-term mortality than patients in the highest UCE quintile, adjusted for confounders (29). In our study, the survivors had higher urinary creatinine levels than those who died.

The present study has some limitations. Firstly, due to its observational design, we could not evaluate the impact of changing protein intake based on NB. Our strict recruitment criteria may limit the generalizability of our results, but we aimed to avoid bias, particularly associated with renal failure and the predictive value of NB. However, since limited data exists on the prognostic value of nitrogen parameters in the ICU, this study certainly helps fill a gap in the literature. Due to its clinical nature, we only evaluated clinical outcomes and not those associated with protein synthesis and breakdown. Our study was not designed to evaluate post-ICU sarcopenia, functional capacity, or long-term quality of life. Furthermore, outcomes in critically evaluations should go beyond “dead” or “alive”, since long-term quality of life is lower for critically ill patients compared to that an age- and gender-matched healthy population (30).

In conclusion, nitrogen metabolites, including UUE, UCE, and NB, were not associated with ICU or hospital mortality during the first week of ICU stay. Intervention trials might further shed light on the best moment to analyze NB in order to guide protein supply during critical illness.

REFERENCES

- Phillips SM, Dickerson RN, Moore FA, Paddon-Jones D, Weijs PJ. Protein Turnover and Metabolism in the Elderly Intensive Care Unit Patient. *Nutr Clin Pract* 2017;32(1_suppl):112S-20S. DOI: 10.1177/0884533616686719
- Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310(15):1591-600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481
- van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care* 2019;23(1):368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5
- Singer P. Protein metabolism and requirements in the ICU. *Clin Nutr ESPEN* 2020;38:3-8. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.03.026
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, 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* 2009;33(3):277-316. DOI: 10.1177/0148607109335234
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer 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
- Dickerson RN. Nitrogen Balance and Protein Requirements for Critically Ill Older Patients. *Nutrients* 2016;8(4):226. DOI: 10.3390/nu8040226
- Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(1):45-51. DOI: 10.1177/0148607115583675
- Dupuis C, Bret A, Janer A, Guido O, Bouzgarrou R, Dopeux L, et al. Association of nitrogen balance trajectories with clinical outcomes in critically ill COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Clin Nutr* 2022;41(12):2895-902. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.08.023
- Kim TJ, Park SH, Jeong HB, Ha EJ, Cho WS, Kang HS, et al. Optimizing Nitrogen Balance Is Associated with Better Outcomes in Neurocritically Ill Patients. *Nutrients* 2020;12(10):3137. DOI: 10.3390/nu12103137
- Felicetti-Lordani CR, Eckert RG, Valério NMP, Lordani TVA, Jorge AC, Duarte PAD. Nitrogen Balance in Nutritional Monitoring of Critically Ill Adult Patients: A Prospective Observational Study. *Journal of Critical and Intensive Care* 2017;8(3):59-64. DOI: 10.5152/dcbv.2018.1688
- Dickerson RN. Using Nitrogen Balance in Clinical Practice. *Hosp Pharm* 2005;12:1081-5. DOI: 10.1177/001857870504001210
- Dickerson RN, Medling TL, Smith AC, Maish GO 3rd, Croce MA, Minard G, et al. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(3):342-51. DOI: 10.1177/0148607112466894
- Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform* 2014;48:193-204. DOI: 10.1016/j.jbi.2014.02.013
- Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev Bras Anestesiol* 2010;60(1):20-31.
- Flower L, Puthucherry Z. Muscle wasting in the critically ill patient: how to minimise subsequent disability. *Br J Hosp Med (Lond)* 2020;81(4):1-9. DOI: 10.12968/hmed.2020.0045
- Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care* 2013;17(5):R206. DOI: 10.1186/cc12901
- Giraud C, Librizzi G, Fichera G, Motta R, Balestro E, Calabrese F, et al. Reduced muscle mass as predictor of intensive care unit hospitalization in COVID-19 patients. *PLoS One* 2021;16(6):e0253433. DOI: 10.1371/journal.pone.0253433
- Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthoff LE, Kars JCNH, van Zanten ARH. Timing of PROtein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr* 2019;38(2):883-90. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.012
- Hartl WH, Kopper P, Bender A, Scheipl F, Day AG, Elke G, et al. Protein intake and outcome of critically ill patients: analysis of a large international database using piece-wise exponential additive mixed models. *Crit Care* 2022;26(1):7. DOI: 10.1186/s13054-021-03870-5
- Zhu YB, Yao Y, Xu Y, Huang HB. Nitrogen balance and outcomes in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2022;9:961207. DOI: 10.3389/fnut.2022.961207
- Leyderman IN, Lesteva NA, Kasherininov IU, Kuzmin AS, Akhimov PS, Barinova SA, et al. Prognostic value of serum albumin and urea nitrogen excretion in COVID-19 ICU patients: a single-center, prospective, cohort study. *Annals of Critical Care* 2021;1:61-8. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68
- Volbeda M, Hessels L, Posma RA, Bakker SJ, Nijsten MW. Time courses of urinary creatinine excretion, measured creatinine clearance and estimated glomerular filtration rate over 30 days of ICU admission. *J Crit Care* 2021;63:161-6. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.09.017
- Biolo G. Protein metabolism and requirements. *World Rev Nutr Diet* 2013;105:12-20. DOI: 10.1159/000341545
- Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:25. DOI: 10.1186/1743-7075-2-25
- Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37(3):478-94. DOI: 10.1093/ajcn/37.3.478
- Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis* 2016;8(5):E305-11. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.62
- Cartin-Ceba R, Afessa B, Gajic O. Low baseline serum creatinine concentration predicts mortality in critically ill patients independent of body mass index. *Crit Care Med* 2007;35(10):2420-3. DOI: 10.1097/01.ccm.0000281856.78526.f4
- Hessels L, Koopmans N, Gomes Neto AW, Volbeda M, Koeze J, Lansink-Hartgring AO, et al. Urinary creatinine excretion is related to short-term and long-term mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2018;44(10):1699-708. DOI: 10.1007/s00134-018-5359-6
- Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2010;38(12):2386-400. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f3dec5



Trabajo Original

Nutrición artificial

Chromium-free parenteral nutrition and its effects on chromium levels in very low birth weight infants

Efecto de la nutrición parenteral sin cromo sobre los niveles de cromo en recién nacidos de muy bajo peso al nacer

María Tejedor^{1,3}, Susanne Vetter-Laracy^{1,3}, Pilar Cobo^{1,3}, Josep Miquel Bauçà^{1,2}, Juan Robles², Francisca Forteza², Eva Beltrán^{1,3}

¹Department of Pediatrics, Division of Neonatology; ²Department of Laboratory Medicine; ³Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa). Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Spain

Abstract

Background: as chromium (Cr) is known to contaminate components of parenteral nutrition (PN), Cr-free PN is recommended for preterm infants. Exposure to Cr by PN in preterm infants is scarcely investigated.

Objective: to describe Cr levels in plasma (Cr_p) and urine (Cr_u) during the first month of life in premature newborns ≤ 1500 g of birthweight (BW) receiving PN, and to evaluate the impact on postnatal clinical parameters.

Methods: a prospective observational study. Cr-free PN was administered at day 1 of life and continued until full enteral feeding with fortified breastmilk began. Cr_p levels at day 15 and 30 and Cr_u at day 30 of life were assessed according to demographic factors, biochemical markers and postnatal morbidity.

Results: 97 infants had a median gestational age (GA) of 29.9 weeks, and a median BW of 1205 g. Median Cr_p remained at 1.0 $\mu\text{g/L}$ at 15 and 30 days (IQR 0.7-1.4 and 0.7-1.3, respectively). Premature babies < 26 weeks had a significantly higher Cr_p at one month than the remainder ($p = 0.043$) and higher Cr elimination in the urine ($p = 0.026$). Cr_p increased with prolonged PN ($p < 0.001$), even after adjusting for gestational age ($p = 0.001$). Laboratory parameters were not influenced by Cr_p or Cr_u , nor was morbidity.

Conclusion: Cr_p increases with days of PN even when a trace mineral supplement without Cr is used, and the level reached persists during the first month of life with the introduction of Cr-supplemented breastmilk feeding. No relation to morbidity was observed.

Keywords:

Chromium. Essential trace element. Preterm infant. Very low birth weight. Parenteral nutrition.

Received: 07/11/2024 • Accepted: 11/12/2024

Acknowledgments: Thank you to Gerard Laracy for his extensive effort and commitment to the editing and proof reading of this manuscript. Thank you to Aina Millan from the platform of support in methodology and statistics of the IdISBa. And also thank you to all the participating families.

Ethics approval: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the Balearic Islands (IB 3826/18 PI).

Financial disclosure: All authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Data availability: The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available due to data protection reasons for the participating patients but are available from the corresponding author on reasonable request.

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Tejedor M, Vetter-Laracy S, Cobo P, Bauçà JM, Robles J, Forteza F, Beltrán E. Chromium-free parenteral nutrition and its effects on chromium levels in very low birth weight infants. *Nutr Hosp* 2025;42(3):411-419
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05609>

Correspondence:

María Tejedor Mestre. Department of Pediatrics, Division of Neonatology. Hospital Universitario Son Espases. Carretera Valldemossa, 79. 07120 Palma de Mallorca, Spain
e-mail: mtejedormestre@yahoo.es

Resumen

Introducción: al ser el cromo (Cr) un posible contaminante de los componentes de la nutrición parenteral (NP), se recomienda esta sin Cr para los recién nacidos prematuros. Hay pocos estudios sobre la exposición al Cr a través de la NP en prematuros.

Objetivo: describir los niveles de Cr en plasma (Cr_p) y orina (Cr_u) durante el primer mes de vida en recién nacidos prematuros de ≤ 32 semanas y/o ≤ 1500 g de peso al nacer (PN) que recibieron NP, y evaluar el impacto sobre algunos parámetros clínicos postnatales.

Métodos: estudio observacional prospectivo. Se administró NP libre de Cr en el día 1 de vida y se continuó hasta conseguir la alimentación enteral completa con leche materna fortificada. Se evaluaron los niveles de Cr_p en los días 15 y 30 y los de Cr_u en el día 30 de vida, así como su posible relación con los factores demográficos, los marcadores bioquímicos y la morbilidad posnatal.

Resultados: los 97 lactantes tenían una edad gestacional (EG) media de 29,9 semanas y un peso al nacimiento (PN) medio de 1205 g. La media de Cr_p se mantuvo alrededor de 1,0 $\mu\text{g/L}$ a los 15 y 30 días (IQR: 0,7-1,4 y 0,7-1,3, respectivamente). Los prematuros < 26 semanas tuvieron un Cr_p al mes significativamente mayor que el resto ($p = 0,043$) y una mayor eliminación de Cr en orina ($p = 0,026$). El Cr_p aumentó con los días de NP ($p < 0,001$), incluso ajustando la edad gestacional ($p = 0,001$). Los parámetros de laboratorio no se vieron influidos por el Cr_p o el Cr_u , ni tampoco la morbilidad.

Conclusiones: el Cr_p aumenta con los días de NP aunque se utilice un suplemento de elementos traza sin Cr, y los niveles alcanzados se mantienen estables durante el primer mes de vida, en el que se introduce la alimentación con leche materna fortificada con suplementos que sí contienen Cr. No observamos ninguna relación con la morbilidad.

Palabras clave:

Cromo. Elemento traza.
Oligoelemento. Prematuro.
Muy bajo peso al nacer.
Nutrición parenteral.

INTRODUCTION

Chromium is one of the most often studied trace elements in relation to human health as it is naturally occurring and also used in industrial processes. Despite this fact, literature about Cr in newborns is rare and mostly based on discovering the impact of high exposure to environmental Cr in pregnant women and the impact on babies' health (1-3). Research about Cr levels in preterm infants receiving parenteral nutrition is very scarce (4,5).

The transition element chromium (Cr) exists in several oxidation states. Hexavalent Cr is the most oxidized form. It is prevalent in industry and is potentially toxic. Trivalent Cr is stable and believed to be an essential trace element, though this is not clearly proved and evidence for this is only based on case reports (2). Individuals may be exposed to trivalent Cr through food, air, water, and soil or dietary supplements (6,7). It may improve glucose tolerance as it is thought to have an important function as a regulator of insulin action (8,9). Furthermore an interaction between Cr and iron has been reported as Cr is transported in the body bound to transferrin, where it binds competitively with iron (10).

In adults receiving prolonged parenteral nutrition (PN) without chromium supplementation, Cr deficiency has been related to glucose intolerance. (9,11-13).

Supplementation with Cr in parenteral nutrition also resulted in better glucose tolerance and caloric delivery during the first week of life in very low birth weight infants (14).

On the other hand, Cr is a known contaminant of components of PN solutions, showing increased 10- to 50-fold of normal reference levels in sera of patients receiving Cr-free PN solutions. Contamination is reported to vary greatly between 2.4 and 10.5 $\mu\text{g/day}$ (11). There is little evidence that trivalent Cr is toxic due to its poor absorption, but intravenous trivalent Cr received by PN may have an impact on renal function in adults and in newborns.

Preterm infants with low glomerular filtration rates may be at risk of Cr toxicity even by non-supplemented parenteral solutions (15-17).

The objective of the present study was to determine Cr status of preterm babies with a birthweight < 1500 g receiving PN in

order to obtain plasma and urine chromium levels (Cr_p and Cr_u) for our population and find out a possible impact on infants' clinical parameters and morbidity.

We hypothesized that preterm infants receiving Cr-free trace element solution (Fresenius-Kabi Peditrace®) during the first weeks of life continued by fortified (PreNan HMF®) breastmilk may show a relation between the duration of parenteral nutrition and Cr levels with a possible impact on renal function, iron storage and glucose levels.

METHODS

STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS

Mother-infant dyads were recruited from the NEOTRACE cohort, which is a prospective observational single-center study in mother-child cohorts in the Neonatal Intensive Care Unit of the Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain. Data collection began in June 2019 and continued until October 2021.

Premature infants with a gestational age (GA) ≤ 32 weeks and/or ≤ 1500 g of birth weight (BW) were included. All infants without parental consent were excluded.

Mothers were interviewed on their dietary habits, smoking status, intake of iron and other supplements taken during pregnancy and the living area (rural or city).

Plasma Cr levels in newborns were measured at day 15 and 30 of life and urine Cr at 30 days of life, alongside a basic metabolic panel including a complete blood count, glucose, creatinine, electrolytes, bilirubin, calcium, phosphorus, triglyceride, C-reactive protein (CRP) and ferritin. All premature infants received parenteral nutrition with a combined trace element product (Fresenius-Kabi Peditrace®) which did not contain Cr as a supplement. Premature babies continued nutrition with fortified mothers' or donors' milk for the first month of life.

Mothers' milk was added after 12 hours (1001-1500 g BW) or after 24 hours (≤ 1000 g BW), increasing in aliquots of 20-25 ml/kg/day; meanwhile PN was reduced until withdrawal,

when a total of approximately 150 ml of enteral feeding was reached (Supplementary Table I). Fortifier (PreNAN HMF, Nestle® with 0.2 µg of chromium per gram) was introduced after milk intake reached 100 ml/kg/day and was given until hospital discharge. The fortifier dosage was 1 g per 25 ml of breastmilk. Cr content in breastmilk was calculated as an average intake of 1.6 µg/L following the study by Cocho *et al.* in Spanish women (18).

PLASMA CHROMIUM, URINE ASSESSMENT AND ANALYSIS OF MATERIAL

Chromium concentrations were measured in plasma lithium heparin and urine samples by inductively-coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) on the NexION x300 platform (PerkinElmer, Finland) using ¹⁰³Rh as internal standard. Sample preparation included a 1:12 dilution with a solution of 0.5 % HNO₃ and calibration was done by standard addition. Quality was ensured thanks to the ClinChek Serum control materials (RECIPE, Germany) and the participation in the OELM-SEQC external quality assurance program.

All other biochemical tests were also performed in plasma lithium heparin samples on the Architect platform (Abbott Laboratories, USA), while complete blood counts were performed in K₂EDTA whole blood samples using the CellDyn Sapphire flow cytometer (Abbott Laboratories, USA).

All biochemical and hematological tests are accredited according to the ISO 15189.

Anthropometrical and clinical data were taken from electronic patient reports on the hospital information system. For mothers, the following parameters were registered: age, body-mass index (BMI), previous miscarriage, and previous children. For the newborn: GA, BW, Apgar, umbilical cord pH, days of parenteral nutrition, need for blood transfusions, need for invasive or non-invasive mechanical ventilation (IMV, NIMV), early or late septicemia, intraventricular haemorrhage (IVH), leukomalacia, respiratory distress syndrome (RDS), bronchodysplasia (BDP), retinopathy (ROP), cholestasis, and death.

STATISTICAL ANALYSES

A descriptive analysis of all variables was carried out to define the characteristics of the study group with frequencies and percentages for the qualitative variables and with the median and interquartile range (IQR) for the quantitative variables. To analyze the differences between the different Cr determinations on

the same subjects, that is, intragroup differences, Friedman's and Wilcoxon's tests for paired samples were used. In addition, the differences between groups were analyzed using the Mann-Whitney's U-test for quantitative variables and the chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables. The correlations between numerical variables have been evaluated using the Spearman's rho correlation coefficient. Additionally, all bivariate analyses were adjusted for the GA and PN using the respective simple and multiple linear and logistic regressions. For accurate identification of which factors reached significance, correction for multiple comparisons with the Bonferroni method was used and significance threshold was indicated.

The SPSS v.26 software (IBC Corporation, US) was used for all statistical analyses.

ETHICS STATEMENT

The study protocol including all materials and procedures was approved by the Ethics Committee of the Balearic Islands (IB 3826/18 PI) and all mothers signed informed consent before inclusion. At every stage of the study, mothers had the possibility to withdraw their babies' participation.

RESULTS

A total of 97 babies participated with a median gestational age of 29.9 weeks (IQR, 27.7 to 31.6), and median birth weight of 1205.0 g (IQR, 895.0 to 1432.5 g). Thirteen were twins; 56 were male (58 %). The mothers' median age was 34 years (IQR, 29.0 to 37.0) with a pre-gestational body mass index of 23.8 (IQR, 21.5 to 26.8). A total of 187 serum, 187 plasma, and 68 urine samples were obtained. Premature babies received PN with a median of 8.0 days (IQR, 7.0 to 14.0). At day 15 (first day of measurement) most infants were on full enteral nutrition with fortified breastmilk.

Mothers' dietary habits (> once a week intake of broccoli, organ meat, potatoes, whole grains, seafood, chicken, eggs and cooking with tap water), were not related to their babies' chromium levels in plasma or urine, after adjusting for GA and Bonferroni method. Neither living area (urban or countryside) nor smoking status or intake of supplements were related to Cr levels.

Median Cr_p levels were 1.0 µg/L (IQR, 0.72 to 1.44) at 15 days and 0.95 µg/L (IQR, 0.72 to 1.27) at 30 days of chronological age. Median Cr elimination in urine was 0.6 µg/L (IQR, 0.2 to 1.3) (Figs. 1 and 2).

Supplementary Table I. Administration of total liquids in ml/kg/day

Day of life	0	1	2	3	4	5	6	7
Birth weight < 1000 g	80	100	110	120	130	140	150-160	170-180
> 1000-1500 g	70	90	100	110	120	130	150	170-180

Notes: Feeding was started in < 1000 g at 24 hours of life in > 1000-1500 g of BW at 12 hours of life in aliquots of 25 ml/kg per day and up until the withdrawal of parenteral nutrition at 150 ml/kg/day, approximately.

Plasma chromium concentration decreased during the first month of life, but the trend was not significant ($p = 0.076$) when comparing premature newborns which had a Cr_p value on both days ($n = 59$). In premature babies < 26 weeks a significant higher Cr_p value at one month of age could be observed ($p = 0.043$) together with a higher Cr elimination in urine ($p = 0.026$) (Figs. 1 and 2).

Plasma chromium at 30 days was significantly increasing with more days of parenteral nutrition ($p < 0.001$), and lower gestational age (GA) and lower birth weight ($p = 0.005$ and 0.015) (Table III). After adjusting for GA, PN remained a positive factor for the increasing Cr_p (adjusted B: 0.03; CI, 0.01 to 0.04, $p = 0.001$). Also Cr_u at day 30 was inversely related to GA and BW and increased with day of parenteral nutrition (Tables I and II).

Data were adjusted for both GA and PN. A positive association was found between Cr in plasma and Cr in urine at day 30 of life (RHO, 0.52, $p < 0.001$) (Fig. 3).

Regarding renal function, median creatinine in serum decreased from day 15 (0.6 mg/dL; IQR, 0.5 to 0.6) to day 30 (0.4 mg/dL; IQR, 0.4 to 0.5), without significant relation to Cr_p .

Creatinine in urine at day 30 was increased with increased Cr_u ($p < 0.013$; adjusted B, 0.08; CI, 0.02-0.15), but this was not significant after adjusting with the Bonferroni method for multiple comparisons. Serum urea was not related to Cr_p at any day of measurement (Table III).

Serum glucose levels were not related to Cr_p , nor the diagnosis of any alteration of glucose levels (hyper- or hypoglycemia). Also, neither hemoglobin nor ferritin levels at 30 days of age were related to Cr levels in plasma or urine. Other laboratory parameters like C-reactive protein, triglycerides, calcium, phosphorus, bilirubin and number of blood transfusions received during the first month of life were not seen to influence Cr levels.

Complications like early or late septicemia, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, cholestasis, retinopathy, ventricular hemorrhage or leukomalacia had no significant relation to plasma chromium levels (Table III).

Only the duration of invasive mechanical ventilation had a statistical relation as Cr increased with longer ventilation time, even after adjusting for GA and PN ($p = 0.001$) (Table III).

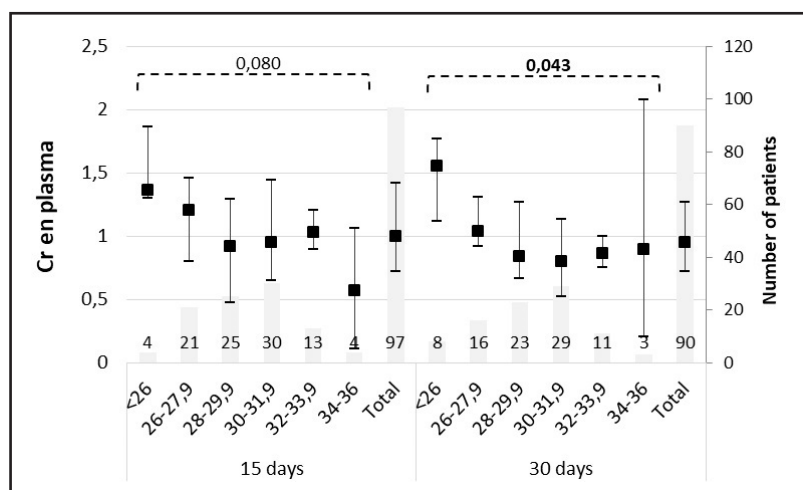


Figure 1.

Chromium in plasma in µg/L during the first month of life. Description: premature babies with a GA of < 26 weeks had significantly higher levels of Cr at 30 days ($p = 0.043$).



Figure 2.

Chromium in urine in µg/L at 30 days of age. Description: infants with a GA < 26 weeks had a significant higher elimination of Cr ($p = 0.026$).

Table I. Bivariate associations between numeric variables and plasma Cr levels, adjusted for PN and BW

	Crp day 15					Crp day 30				
	n	RHO	p	B (CI)	p	Adjusted B (CI)	p	B (CI)	p	Adjusted B (CI)
Gestational age	97	-0.148	0.149	-0.04 (-0.09-0.02)	0.186	-0.04 (-0.09-0.02)	0.186	-0.05 (-0.12-0.01)	0.095	-0.05 (-0.12-0.01)
Birth weight	97	-0.183	0.073	0.00 (0.00-0.00)	0.124	0.00 (0.00-0.00)	0.356	0.00 (0.00-0.00)	0.042*	0.00 (0.00-0.00)
Percentile	97	-0.048	0.638	0.00 (-0.01-0.00)	0.613	0.00 (-0.01-0.01)	0.951	0.00 (-0.01-0.00)	0.163	0.00 (-0.01-0.00)
Days of PN	97	0.327	0.001†	0.02 (0.01-0.04)	0.002†	0.02 (0.01-0.04)	0.004*	0.03 (0.01-0.04)	< 0.001†	0.03 (0.01-0.04)
Glucose day 15	95	0.265	0.009*	0.00 (0.00-0.01)	0.149	0.00 (0.00-0.01)	0.662	0.01 (0.01-0.02)	< 0.001†	0.01 (0.00-0.02)
Glucose day 30	88	-0.030	0.783	0.00 (-0.01-0.01)	0.973	0.00 (-0.01-0.01)	0.511	0.01 (0.00-0.01)	0.149	0.00 (0.00-0.01)
Creatinine (s) day 15	94	0.162	0.118	-0.01 (-0.29-0.26)	0.939	-0.02 (-0.29-0.25)	0.893	0.16 (-0.16-0.49)	0.327	0.18 (-0.14-0.49)
Creatinine (s) day 30	90	0.176	0.097	-0.03 (-0.20-0.13)	0.687	-0.02 (-0.18-0.14)	0.808	0.06 (-0.13-0.26)	0.534	0.07 (-0.11-0.26)
Creatinine (u) day 15	90	0.078	0.462	0.01 (-0.01-0.04)	0.351	0.02 (-0.01-0.04)	0.188	-0.01 (-0.04-0.02)	0.437	0.00 (-0.03-0.02)
Creatinine (u) day 30	77	0.168	0.144	0.00 (-0.02-0.03)	0.752	0.00 (-0.02-0.03)	0.772	0.00 (-0.03-0.03)	0.984	0.00 (-0.04-0.03)
Urea day 15	94	-0.077	0.462	0.00 (-0.01-0.00)	0.396	0.00 (-0.01-0.00)	0.166	0.00 (-0.01-0.01)	0.924	0.00 (-0.01-0.00)
Urea day 30	89	-0.121	0.260	-0.02 (-0.04-0.00)	0.083	-0.01 (-0.03-0.01)	0.178	0.00 (-0.02-0.01)	0.758	-0.01 (-0.03-0.00)
Ferritin day 30	89	0.067	0.530	0.00 (0.00-0.00)	0.189	0.00 (0.00-0.00)	0.873	0.00 (0.00-0.00)	0.965	0.00 (0.00-0.00)

PN: parenteral nutrition; (p): plasma; (u): urine. Spearman's rank correlation coefficient (Spearman's rho) to analyze the association between two continuous variables. Associations were adjusted by newborns' gestational age and days of PN using linear regression analysis with Cr levels as dependent variable. Simple regressions are expressed by crude Beta coefficient (B) and multiple regressions by adjusted Beta coefficient. *p < 0.05; †after adjusting for multiple comparisons with the Bonferroni method, p < 0.0038.

Table II. Bivariate associations between numeric variables and urine Cr levels adjusted for PN and BW

	Urine Cr day 30				
	n	RHO	p	B (CI)	p
Gestational age	68	-0.338	0.005†	-0.27 (-0.41 to 0.14)	< 0.001†
Birth weight	68	-0.370	0.002†	0.00 (0.00 to 0.00)	< 0.001†
Percentile	67	-0.080	0.519	-0.01 (-0.02 to 0.01)	0.307
Days of PN	68	0.372	0.002†	0.08 (0.04 to 0.12)	< 0.001†
Ferritin day 30	67	0.213	0.084	0.00 (0.00 to 0.00)	0.017*
Glucose day 30	64	-0.104	0.411	0.00 (-0.02 to 0.02)	0.839
Creatinine (p) day 30	66	0.216	0.081	5.60 (-0.15 to 11.36)	0.056
Creatinine (u) day 30	66	0.391	0.001†	0.10 (0.03 to 0.17)	0.010*
Urea day 30	67	-0.079	0.525	-0.02 (-0.07 to 0.04)	0.558

PN: parenteral nutrition; (p): plasma; (u): urine. Spearman's rank correlation coefficient (Spearman's rho) to analyze the association between two continuous variables. Associations were adjusted by newborns' gestational age and days of PN using linear regression analysis with Cr levels as dependent variable. Simple regressions are expressed by crude Beta coefficient (B) and multiple regressions by adjusted Beta coefficient. *p < 0.05; †after adjusting for multiple comparisons with the Bonferroni method, p < 0.0056.

Table III. Bivariate associations between plasma Cr levels and clinical outcomes, adjusted OR by gestational age and days of PN

		Cr15						Cr30						
		n	Med (IQR)	p	OR (CI)	p	Adjusted OR (CI)	p	Med (IQR)	p	OR (CI)	p	Adjusted OR (CI)	p
Early sepsis (1-7 days)	No	87	1.0 (0.7-1.4)	0.072	2.57 (1.02-6.50)	0.046	2.71 (0.84-8.73)	0.095	0.9 (0.7-1.2)	0.023	2.28 (1.12-4.63)	0.023	1.46 (0.56-3.83)	0.443
	Yes	10	1.4 (0.8-2.0)						1.3 (0.9-1.6)					
Late sepsis (7-28 days)	No	73	1.0 (0.7-1.3)	0.123	1.72 (0.83-3.59)	0.145	0.48 (0.11-2.08)	0.325	0.9 (0.6-1.1)	0.010	1.65 (0.91-2.99)	0.101	0.39 (0.09-1.75)	0.219
	Yes	23	1.3 (0.8-1.8)						1.1 (0.9-1.6)					
IVH > 2	No	87	1.0 (0.7-1.4)	0.794	0.89 (0.30-2.64)	0.834	0.59 (0.14-2.48)	0.471	0.9 (0.7-1.3)	0.211	1.32 (0.62-2.82)	0.467	1.26 (0.49-3.21)	0.628
	Yes	10	1.1 (0.5-1.4)						1.0 (0.9-1.3)					
Leukomalacia	No	80	1.0 (0.8-1.4)	0.824	1.05 (0.45-2.41)	0.916	0.41 (0.10-1.60)	0.197	0.9 (0.7-1.2)	0.091	1.75 (0.95-3.24)	0.073	1.28 (0.58-2.79)	0.538
	Yes	17	1.3 (0.7-1.5)						1.1 (0.9-1.6)					
RDS	No	42	1.0 (0.7-1.5)	0.810	0.93 (0.49-1.77)	0.825	0.59 (0.25-1.40)	0.232	0.8 (0.7-1.2)	0.112	1.19 (0.65-2.17)	0.578	0.72 (0.33-1.59)	0.417
	Yes	55	1.0 (0.8-1.4)						1.0 (0.8-1.4)					
BPD	No	73	1.0 (0.7-1.4)	0.210	1.51 (0.74-3.08)	0.262	0.49 (0.11-2.24)	0.355	0.9 (0.6-1.1)		1.94 (1.05-3.61)		1.10 (0.37-3.22)	0.865
	Yes	24	1.2 (0.7-1.6)						1.1 (0.9-1.6)					
Hyperglycemia	No	75	1.0 (0.7-1.4)	0.529	1.47 (0.71-3.05)	0.305	1.34 (0.61-2.96)	0.472	0.9 (0.7-1.2)	0.022	1.56 (0.84-2.9)	0.164	1.36 (0.68-2.73)	0.383
	Yes	22	1.1 (0.7-1.5)						1.3 (0.8-1.6)					
NEC	No	85	1.0 (0.7-1.4)	0.172	1.46 (0.60-3.56)	0.411	0.49 (0.12-2.10)	0.339	0.9 (0.7-1.3)	0.436	1.25 (0.58-2.71)	0.565	0.59 (0.18-1.92)	0.385
	Yes	12	1.3 (0.9-1.6)						1.1 (0.5-1.6)					
ROP	No	82	1.0 (0.7-1.4)	0.511	1.50 (0.62-3.64)	0.375	1.15 (0.25-5.24)	0.852	0.9 (0.6-1.2)		1.79 (0.94-3.38)	0.075	1.24 (0.49-3.18)	0.649
	Yes	12	1.1 (0.7-1.7)						1.1 (0.9-1.4)					
Cholestasis	No	90	1.0 (0.7-1.4)	0.083	2.35 (0.84-6.60)	0.104	1.33 (0.28-6.33)	0.722	0.9 (0.7-1.2)		3.02 (1.37-6.67)	0.006	2.10 (0.60-7.31)	0.243
	Yes	7	1.5 (1.0-2.0)						1.4 (1.1-3.4)					
Death < 30 days	No	96	1.0 (0.7-1.4)	0.093	0.00 (0.00-11020756.05)	0.317	0.00 (0.00-.)	0.981	1.0 (0.7-1.3)	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
	Yes	1	0.1 (0.1-0.1)						0.0 (0.0-0.0)					
		n	RHO	p	B (IC)	p	Adjusted B (IC)	p	RHO	p	B (IC)	p	Adjusted B (IC)	p
IMV (days)		95	0.399	<0.001	2.84 (0.96-4.72)		1.18 (-0.33 to 2.68)	0.123	0.317	0.002	4.15 (1.96 to 6.35)	<0.001	0.98 (+0.56 to 2.53)	0.210
NIMV (days)		95	0.181	0.079	2.19 (-2.53 to 6.90)	0.360	-0.49 (-3.90 to 2.91)	0.774	0.235		3.59 (-0.62 to 7.80)	0.093	0.07 (-3.00 to 3.14)	0.965
O ₂ (days)		95	0.164	0.112	5.86 (-3.32 to 15.03)	0.208	-1.72 (-8.29 to 4.84)	0.603	0.261		11.59 (3.14 to 20.03)		2.14 (-3.69 to 7.97)	0.468

BPD: bronchodysplasia; NEC: necrotizing enterocolitis; RDS: respiratory distress syndrome; ROP: retinopathy of prematurity; IMV: invasive ventilation; NIMV: non-invasive ventilation. Median comparisons with Mann-Whitney U-test were used to analyze differences in Cr between two groups, and Spearman's rank correlation coefficient (rho) was used to analyze associations between Cr levels and continuous variables. Associations were adjusted by newborns' GA and days of parenteral nutrition using regression analysis with the clinical outcomes as dependent variables. Logistic regression was applied when a dependent variable was categorical (expressed by crude and adjusted OR) and linear regression was applied when a dependent variable was continuous (expressed by crude and adjusted Beta coefficient (B)). *p < 0.05; †after adjusting for multiple comparisons with Bonferroni method, p < 0.0036.

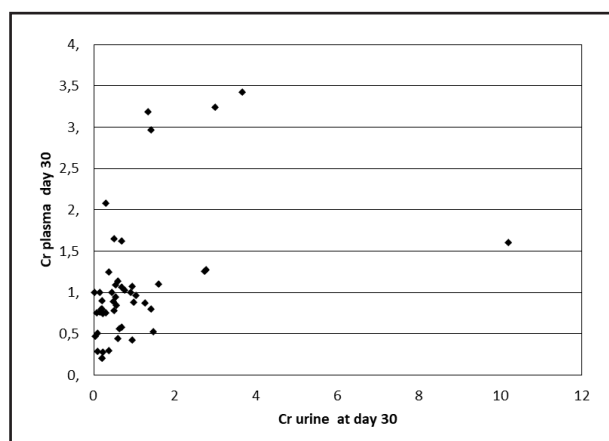


Figure 3.

Relation between Cr levels in plasma and urine in µg/L at 30 days of age. Description: 48 patients had values in plasma and urine at day 30. A positive association could be observed between plasma and urine levels of Cr. A high level in plasma led to high elimination in urine (Spearman's Rho: 0.52, $p < 0.001$), simple coefficient: 0.2 (95 % CI, 0.07-0.33), adjusted coefficient: 0.21 (95 % CI, 0.05-0.36).

DISCUSSION

In this longitudinal cohort study, an inverse relation between Cr_p and GA and BW (RHO, -0.292; $p = 0.005$, and RHO, -0.256; $p = 0.015$) at 30 days of age was found, though not for preterm babies' percentiles. Also, Cr_u was related to GA and BW (RHO, -0.338; $p = 0.005$ and RHO, -0.370; $p = 0.002$).

In a cohort study in Hubei, China, exposure to higher chromium levels during pregnancy was potentially related to the risk of delivering a premature infant (19). In Portland (Oregon, USA) researchers identified prenatal exposure to chromium as a risk factor for preterm birth and small-for gestational age (20). In a prospective cohort of 3041 women in Wuhan, China, Cr in maternal urine samples was associated to lower fetal growth, and Cr was suggested to be a toxic metal regarding fetal growth (21).

BW and GA seemed to point towards increased Cr levels in plasma and urine in our cohort, but both lost significance after adjusting for the days of PN. Comparison to previous studies may be difficult as we do not have data of mothers' Cr levels during pregnancy and most of the cited studies did not measure infants' Cr status. We did not find any relation between mothers' dietary habits and life circumstances, including living in a rural area or city, nor smoking status. The increase in chromium levels in plasma and urine with decreased GA and BW may be due solely to the fact that these infants received more days of parenteral nutrition.

GLUCOSE LEVELS, RENAL FUNCTION AND FERRITIN

No relation was found between Cr_u or Cr_p and serum glucose levels, ferritin levels and renal function reflected in creatinine and urea levels in serum.

Cr improves glucose tolerance by enhancing the action of insulin. A few case reports in adults receiving long term PN and developing glucose intolerance which improved after Cr supplementation led to the conclusion that insulin resistance in these cases was due to decreased Cr levels (9,12,13). In a large cohort of very low birth weight infants chromium supplementation in PN resulted in better glucose tolerance during the first week of life (14). To our knowledge, the latter has been the only study focusing on Cr supplementation in PN and glucose levels in preterm infants. The authors of the study gathered data on glucose intake via PN and based on those data and amount of supplemented Cr they found a higher caloric intake due to the better tolerance of glucose in the Cr supplemented infants. Children in the non-supplemented cohort were of lower gestational age (31.7 vs 32.9 weeks) than among the supplemented children, a fact which may have been reflected in the results as babies with a lower GA tend to be affected with more alterations in the glucose metabolism.

Our Cr_p levels were obtained after 15 days and showed no association with glucose levels at 15 days of life in the logistic regression analysis and even a positive association at 30 days of life lost significance after adjusting for PN and GA. The diagnosis of hyperglycemia or hypoglycemia was also not related to Cr_p or Cr_u .

Importantly, serum creatine was not influenced by higher Cr_p levels. Studies reporting renal impairment after high Cr intake are based on just a few case reports in adults (15,16).

However those data support the recommendation of a Cr-free PN in premature babies as glomerular filtration rates are lower in premature babies than in adults.

Ferritin levels in our cohort were not altered by Cr_p . The few other studies dedicated to the competitive binding effect of chromium and iron on transferrin pointed towards lower levels of Cr_p being related to higher transferrin binding iron. Studies regarding the competitive action of Cr with iron are scarce and based on small groups of patients, there is so far no recent literature about this relation and comparison to our group of patients also might be difficult as we did not measure transferrin (10,22).

CHROMIUM VALUES AND PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION

Even though a trace element product without supplemental Cr was administered, the most influential factor of increasing Cr_p levels at day 30 of life was days of having received PN which had a positive B-coefficient of 0.03 (CI, 0.01-0.04, $p = 0.001$).

We calculated chromium intake by the study of Cocho et al in Spanish women of 1.6 µg/L breastmilk even though other studies reported lower Cr content in breastmilk at around 0.22 µg/L (18,23,24).

The fortifier given in our center contains 0.2 µg/1 g of Cr. On an estimated intake of 180 ml/kg/d in a full enteral fed preterm infant with 1 g fortifier per 25 ml breastmilk a full intake of Cr would be 0.29 µg/kg/d by breastmilk and an additional

1.44 µg/kg/d by the fortifier, so a total intake of 1.73 µg/kg/day. The recommended adequate intake of Cr for infants between 0-6 months is 0.2 µg/day of chromium or 0.029 µg/kg/day (25). So our preterm babies received an unknown amount of Cr via PN due to contaminated components and more than the recommended intake of Cr via oral nutrition. During the first 15 days of life when receiving PN, Cr_p levels were similar (1.0 µg/L; IQR, 0.72-1.44) to levels at 30 days of life (0.95 µg/L; IQR, 0.72-1.27). There are only a few studies in newborns to establish normal Cr plasma and/or urine levels. Our urine Cr levels in comparison with reported "normal" levels in literature were similar to a pediatric cohort in Buenos Aires (median level 1.5 µg/L with a range of 1.2-2.8 µg/L). Plasma Cr levels were higher than published in a meta-analysis (range, 0.07 µg/L to 0.2 µg/L) (26,27). A decrease of levels with increasing age is commented on in the literature (28).

CONCLUSION

Infants with a lower gestational age, lower birthweight and more days of PN had higher Cr_p and Cr_u levels. Even if PN is not supplemented with Cr, an increase in Cr_p levels according to days of parenteral nutrition seems to be evident. This is possibly due to contamination of PN components. However, plasma and urine chromium levels did not reach levels which could be considered toxic in our population of preterm babies. No associations were found with blood glucose, ferritin or creatinine levels, nor to morbidities.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Drs. Tejedor, Vetter-Laracy, Cobo conceptualized and designed the study. Drs. Tejedor, Vetter-Laracy, Cobo, Beltran collected prospectively data, carried out the initial analysis and interpretation of data collection, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted. Drs. Bauça and Robles did substantial contributions to conception and design, interpretation of data collection, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. Francisca Forteza Ferrer carried out the part of methodology referring to the laboratory analysis of chromium and facilitated the data collection reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted. All authors agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

REFERENCES

- Ross AC, Caballero B, Cousin RJ, Tucker KL, Ziegler TR (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia U; 2014. p. 245-59.
- Caserta D, Graziano A, Lo Monte G, Bordi G, Moscarini M. Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(16):2198-206.
- Al-Sannan B, Nandakumaran M, Al-Harmi J, Al-Shammari M, Fouda M. Transport kinetics of chromium in perfused human placental lobule in late gestation: in vitro study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2019;32:3000-6. DOI: 10.1080/14767058.2018.1454425
- Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27(4):440-91. DOI: 10.1177/0884533612446706. Erratum in: *Nutr Clin Pract* 2014;29(5):701. Dosage error in article text.
- Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Shenkin A, et al. A Call to Action to Bring Safer Parenteral Micronutrient Products to the U.S. Market. *Nutr Clin Pract* 2015;30(4):559-69. DOI: 10.1177/0884533615589992
- Wilbur S, Abadin H, Fay M, Yu D, Tencza B, Ingberman L, et al. *Toxicological Profile for Chromium*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012 Sep.
- Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr* 1993;123:313-9. DOI: 10.1093/jn/123.4.626
- Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J Nutr Biochem* 2012;23(4):313-9. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.11.001
- Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30(4):531-8. DOI: 10.1093/ajcn/30.4.531
- Sargent T 3rd, Lim TH, Jenson RL. Reduced chromium retention in patients with hemochromatosis, a possible basis of hemochromatotic diabetes. *Metabolism* 1979;28(1):70-9. DOI: 10.1016/0026-0495(79)90171-9
- Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: pharmacy, posology, and monitoring guidance. *Nutrition* 2009;25(11-12):1073-84. DOI: 10.1016/j.nut.2009.03.004
- Freund H, Atamian S, Fischer JE. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA* 1979;241(5):496-8.
- Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 1986;31(6):661-4. DOI: 10.1007/BF01318699
- Capone K, Sriram S, Patton T, Weinstein D, Newton E, Wroblewski K, et al. Effects of Chromium on Glucose Tolerance in Infants Receiving Parenteral Nutrition Therapy. *Nutrition in Clinical Practice* 2018;33:426-32. DOI: 10.1177/0884533617711162
- Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother* 1998;32(4):428-31. DOI: 10.1345/aph.17327
- Wani S, Weskamp C, Marple J, Spry L. Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement. *Ann Pharmacother* 2006;40(3):563-6. DOI: 10.1345/aph.1G469
- Moukartzel A. Chromium in Parenteral Nutrition: Too Little or Too Much? *Gastroenterology* 2009;137:18-28. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.048
- Cocho JA, Cervilla JR, Rey-Goldar ML, Fdez-Lorenzo JR, Fraga JM. Chromium content in human milk, cow's milk, and infant formulas. *Biol Trace Elem Res* 1992;32:105-7. DOI: 10.1007/BF02784593
- Pan X, Hu J, Xia W, Zhang B, Liu W, Zhang C, et al. Prenatal chromium exposure and risk of preterm birth: A cohort study in Hubei, China. *Sci Rep* 2017;7:1-8. DOI: 10.1038/s41598-017-03106-z
- Comess S, Donovan G, Gatzliolis D, Deziel NC. Exposure to atmospheric metals using moss bioindicators and neonatal health outcomes in Portland, Oregon. *Environmental Pollution* 2021;284:117343. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.117343
- Peng Y, Hu J, Li Y, Zhang B, Liu W, Li H, et al. Exposure to chromium during pregnancy and longitudinally assessed fetal growth: Findings from a prospective cohort. *Environ Int* 2018;121:375-82. DOI: 10.1016/j.envint.2018.09.003
- Harris DC. Different metal-binding properties of the two sites of human transferrin. *Biochemistry* 1977;16:560-4. DOI: 10.1021/bi00622a033
- Anderson RA, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, Andon MB, Moser-Veillon PB. Breast milk chromium and its association with chromium intake, chromium excretion, and serum chromium. *Am J Clin Nutr* 1993;57:519-23. DOI: 10.1093/ajcn/57.4.519
- Casey C, Hambidge K, Neville M. Studies in human lactation: zinc, copper, manganese and chromium in human milk in the first month of lactation. *Am J Clin Nutr* 1985;41:1193-200. DOI: 10.1093/ajcn/41.6.1193

25. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Washington (DC). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press (US), editor. Washington, D.C.: National Academies Press; 2001.
26. Areny G, González DE, Amoedo D, Salvay MD, De Marc MB, Bales F, et al. Pediatric reference values for chromium and mercury in urine in the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019;117:245-51. DOI: 10.5546/aap.2019.eng.245
27. Brune D, Aito A, Nordberg G, Vesteberg O, Gerhardsson L. Normal concentrations of chromium in serum and urine—a TRACY project. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:39-44.
28. Davies S, Howard JM, Hunnisett A, Howard M. Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat, and serum samples from 40,872 patients—Implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46:469-73. DOI: 10.1016/s0026-0495(97)90179-7



Trabajo Original

Nutrient imbalance and obesity in children with autism spectrum disorder

Desequilibrio de nutrientes y obesidad en niños con trastorno del espectro autista

Amapola De Sales-Millán¹, Sara Guillén-López², Lizbeth López-Mejía², Paulina Reyes-Ferreira³, Rina María González-Cervantes⁴, José Antonio Velázquez-Aragón⁵

¹Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México, México. ²Laboratory of Inborn Errors of Metabolism and Screening. Instituto Nacional de Pediatría. Mexico City, Mexico. ³Department of Mental Health. Instituto Nacional de Pediatría. Mexico City, Mexico. ⁴Department of Environmental Science. Universidad Autónoma Metropolitana-Lerma. Lerma, Estado de Mexico. Mexico. ⁵Experimental Oncology Laboratory. Instituto Nacional de Pediatría. Mexico City, Mexico

Abstract

Introduction: children with ASD have a higher percentage of obesity compared to neurotypical children of the same age. Diet problems can lead to excesses or deficiencies in the consumption of macro and micronutrients.

Objectives: to rigorously and serially evaluate the anthropometric and dietary data of ASD patients of preschool and school age over a period of 6 months.

Methods: a longitudinal study that included 34 children diagnosed with ASD of both sexes, from 4 to 11 years of age, recruited at convenience in the Mental Health Service of the National Institute of Pediatrics in Mexico City. The variables considered were: age, body mass index with Z-score and intake of macro and micronutrients.

Results: at the end of the follow-up, 25 of 34 patients concluded the study and their nutritional status showed changes that did not have statistical significance, where 4 % were underweight, 56 % were normal weight, 12 % were overweight and 28 % were obese. Macronutrients, such as energy and fiber, and micronutrients, such as zinc, vitamin D, omega-3 and omega-6, and tryptophan, showed imbalances in consumption by patients without statistical significant changes in time.

Conclusions: there is an imbalance in the consumption of macro and micronutrients in children with ASD and the prevalence of obesity is higher compared to other studies.

Keywords:

Autistic spectrum disorders.
Diet. Micronutrients.
Macronutrients. Overweight
and obesity.

Received: 14/07/2024 • Accepted: 26/09/2024

Amapola De Sales-Millán and Sara Guillén-López contributed equally to this work.

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

De Sales-Millán A, Guillén-López S, López-Mejía L, Reyes-Ferreira P, González-Cervantes RM, Velázquez-Aragón JA. Nutrient imbalance and obesity in children with autism spectrum disorder. *Nutr Hosp* 2025;42(3):420-427
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05425>

Correspondence:

José Antonio Velázquez-Aragón.
Experimental Oncology Laboratory. Instituto Nacional
de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700 - Letra C.
Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán. 04530
Mexico City (CDMX), Mexico
e-mail: jvelazqueza@pediatria.gob.mx

Resumen

Introducción: los niños con TEA presentan un mayor porcentaje de obesidad comparados con los niños neurotípicos de la misma edad. Los problemas de alimentación pueden llevar a excesos o deficiencias en el consumo de macro y micronutrientes.

Objetivos: evaluar de forma rigurosa y seriada los datos antropométricos y dietéticos de pacientes con TEA en edad preescolar y escolar durante un período de 6 meses.

Métodos: estudio longitudinal que incluyó a 34 niños con diagnóstico de TEA de ambos sexos, de 4 a 11 años, reclutados a conveniencia en el Servicio de Salud Mental del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México. Las variables consideradas fueron: edad, índice de masa corporal con *score Z* e ingesta de macro y micronutrientes.

Resultados: al término del seguimiento, 25 de 34 pacientes concluyeron el estudio y su estado de nutrición presentó cambios que no tuvieron significancia estadística, en donde el 4 % presentaron bajo peso, el 56 % presentaron peso normal, el 12 % sobrepeso y el 28 % obesidad. Los macronutrientes como la energía y la fibra, y los micronutrientes como el zinc, la vitamina D, los omegas 3 y 6 y el triptófano presentaron desequilibrios de consumo por los pacientes, sin significancia estadística en el tiempo.

Conclusiones: existe un desequilibrio en la ingesta de macro y micronutrientes en los niños con TEA, y la prevalencia de obesidad es mayor comparada con otros estudios.

Palabras clave:

Trastornos del espectro autista.
Dieta. Micronutrientes.
Macronutrientes.
Sobrepeso y obesidad.

INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is a behavioral syndrome of variable severity with neurodevelopmental effects that is characterized by communication and sociability alterations, repetitive behaviors, and resistance to change (1). The prevalence of ASD in 2018 revealed that it affects approximately 23 per 1,000 children in the United States (2). In particular, the prevalence of ASD in Mexico was 8.7 cases per 1,000 in 2016 (3).

The pathogenesis of ASD involves a causal interaction between genetic and environmental factors such as parental age, medication use during pregnancy, maternal immune activation, and others (4). The manifestations of ASD are correlated with gastrointestinal symptoms, language problems, hyperactivity, anxiety, food selectivity due to sensory sensitivity and persistence in routines (5). Atypical eating behaviors in patients with ASD are risk factors for nutritional problems (6).

Several studies have reported that obesity is more common in children with ASD than in neurotypical children (7,8). The worldwide prevalence of obesity in children with ASD is 21.8 %; 29.9 % in South America, 21.8 % in North America, 16.1 % in Europe, and 26.1 % in Asia, ranging in age from 2 to 5 (14.8 %) and 6 to 12 (23.5 %) years (9). In Mexico, a study reported that 12.9 % of its population aged 5-10 years suffered from obesity. However, there are no other studies with a larger number of participants that can help corroborate this prevalence (10).

The diet of children with ASD is characterized by high energy and fat consumption and low vegetable and fruit intake (11). To evaluate diet behavior, the most used tools are: the brief evaluation scale for eating behavior in children (BAMBI) or its revised version (BAMBI-R), the 24-hour recall, food frequency questionnaires, and 3-day food records (12). However, most of the results of the diet analysis are representative of the food group and not of the macro- and micronutrients that these foods provide (13). More studies are needed to help report the consumption of macro- and micronutrients in the diet, and to determine how their deficiency or excess could harm the health of children with ASD in the long term.

The aim of this study was to rigorously and serially evaluate the anthropometric and dietary data of preschool and school-aged patients with ASD over a period of 6 months.

METHODS

This longitudinal study evaluated the nutritional status and macro- and micronutrient intake of children with ASD over 6 months. During the 6-month period, no intervention was made in the diet. The participants were recruited via convenience sampling from the Mental Health Service of the National Institute of Pediatrics (INP) in Mexico City. The diagnostic instruments used by the clinical psychologist were Autism Spectrum Disorder Diagnostic Interview (CRIDI-ASD) and the Childhood Autism Rating Scale (CARS).

All participants included in this project were 4 to 11 years old children of both sexes; those who had any syndromic comorbidity and those who did not complete the 24-h dietary recalls were excluded. Data were collected between May 2022 and November 2023. The parents or guardians of all participants accepted freely read and signed their informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki as revised in 2013, and the Mexican regulations for clinical studies.

The analysis of anthropometric data was conducted at the beginning and at the end of the study, at 6 months. A comparison was performed for those who completed the study. The anthropometric evaluation was performed by a single standardized dietitian. To perform measurements, a stadiometer (SECA 206, Germany) and Seca® pediatric digital scale (Hamburg, Germany) were used, following the anthropometric methodology recommended by the WHO (14). Weight and height measurements were used to calculate body mass index (BMI) (weight divided by the square of height), expressed in kg/m². The WHO Anthro Plus software (v.1.0.4) was used to determine BMI according to age using the Z-score (BMI/A). Nutritional diagnoses were evaluated according to the WHO (2007) standards, which consider: underweight < -2 SD, normal weight -2 to 1 SD, overweight > 1 SD and obesity > 2 SD (15).

The diet of the patients recruited at the beginning of treatment was described, and a comparison of the diet was made at 3 and 6 months among the patients who completed the study. To obtain the most representativeness of a patient's diet, a two-day dietary recall was made, 3 times during follow-up: at the beginning of the study, at 3 months, and at 6 months. The two-day food records (2 weekdays or 1 weekday and 1 weekend) were obtained from trained dietitians at each follow-up. Through interviews, the dietitians used standard household measuring tools and food models to obtain information from parents about the portion size and help them estimate their children's consumption. To obtain more precise data on macronutrient and micronutrient intake, children were divided into two groups stratified by age (4-8 years old and 9-13 years old) and sex (female and male). The nutritional content of every food reported on the dietary recalls, was evaluated using the MetabolicPro® software (<https://gmdi.org/MetabolicPro>). The amount of macro- and micronutrients ingested was quantified as absolute intake and relative to the recommended daily intake (RDI) at baseline and at 3 and 6 months of follow-up. Individual intake of each nutrient was calculated as a percentage of the age- and sex-specific RDA, which is defined as the amount of essential nutrients considered adequate to meet the nutritional needs of healthy children according to the Nutrient Ingestion Recommendations for the Mexican population (16).

For statistical analysis, absolute frequencies and percentages were determined for qualitative variables, and quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SD). To identify changes in the amount consumption of macro and micronutrients along the study a repeated measures one-way ANOVA was performed, for variables where only two repeated measures were available a paired Student's *t* test was performed. These tests were performed with the GraphPad Prism analysis package, version 9.5.1.

The present study is part of a research protocol with registration number 2021/058, which was approved by the research committee, research ethics committee, and biosafety committee of INP, Mexico City.

RESULTS

The general characteristics of the studied cohort, such as age, sex, and anthropometrical evaluation, are shown in table I. At the beginning of the project, 34 participants were included; but only 25 of 34 initial patients concluded the 6-month period.

The characteristics of the 34 patients included at the beginning of the project were the following: mean age was 7.12 ± 1.97 years. The greatest proportion of the population was comprised of males (26/34 patients). According to BMI/A Z-score, 32.4 % were underweight, 23.5 % were normal weight, 23.5 % were overweight, and 20.58 % were obese.

Their nutritional status changed to normal weight in more than half of all participants (56 %), underweight decreased to 4 %, and overweight (12 %) together with obesity (28 %) added up to 40 %; 5 of the 6 patients changed from underweight to normal weight (83.3 %) and 4 of the 6 patients changed from overweight to obe-

sity (66.66 %). However, the Z-value of body BMI was compared at the initial intervention and at six months of intervention without statistically significant changes ($p = 0.10$).

Table I. General characteristics of the sample of female and male patients with autism spectrum disorder

Characteristics	0 months <i>n</i> = 25	6 months <i>n</i> = 25
	Mean, $\pm$ ED, and %	Mean, $\pm$ ED, and %
Age (years)	6.72 ± 2.03	7.48 ± 2.02
Sex		
Female	(4) 16.0	(4) 16.0
Male	(21) 84.0	(21) 84.0
Nutrition state		
Underweight	(6) 24	(1) 4.0
Normal weight	(9) 36	(14) 56.0
Overweight	(6) 24	(3) 12.0
Obesity	(4) 16	(7) 28.0

Values expressed as mean, standard deviation and percentage. The Z-score was calculated with the AntroPlus v1.0.4 software according to the reference values for sex and age (WHO, 2007).

Diet analysis in different ASD groups followed for 6 months revealed changes in macronutrient and micronutrient intake according to RDI by sex and age. At baseline ($n = 34$) (Table II), all age groups had increased protein, fat, and carbohydrate intake. Girls and boys aged 4-8 years and boys aged 9-11 years had high cholesterol intake. Girls and boys aged 4-8 years had higher energy intake than the other groups. All groups had low fiber intake below the RDI and high sugar intake. The women's group aged 9-11 years had high iron intake, whereas the other groups had low calcium, iron, and potassium intake. Groups of girls and boys aged 4-8 years had high zinc and sodium intake. With the exception of the group of girls aged 4-8 years who had a lower intake of vitamin A, the other groups had higher intakes of vitamins A, C, and B12. The group of girls aged 9-11 years had a higher vitamin D intake than the other groups that had lower vitamin D, E, and K intakes. All groups had a high niacin intake, and women had a higher folate intake. All groups had low omega-3 and omega-6 intakes and high intakes of amino acids such as tryptophan, phenylalanine, and tyrosine.

Comparing the consumption of macronutrients and micronutrients between the 3-month and 6-month follow-up groups, the following result was obtained: in the 3-month follow-up ($n = 25$) set of the diet analysis (Table III), it was found that proteins, fats, carbohydrates, cholesterol, and energy intakes were high, except in the group of female patients aged 9-11 years, who presented low cholesterol and energy intake. The groups aged 9-11 years had low fiber intakes, whereas the groups aged 4-8 years had dietary fiber intakes very close to the RDI value. All groups maintained a high sugar intake and low calcium and iron intake. Female patients aged 4-8 years had high potassium intake,

whereas groups of female and male patients of the same age had high zinc intake. Female patients aged 9-11 years had low sodium intake compared with the other groups. Female and male patients aged 4 to 8 years had high intakes of vitamin A. Female patients aged 9-11 years had a low intake of vitamin C. All groups had high vitamin B12 intakes. All groups had a low intake of vitamins D and E, except for female patients aged 4-8 years, who had a high intake of vitamin D. Male patients had a high vitamin K intake, whereas female patients aged 9-11 years had low niacin intakes. Female patients aged 4-8 years had high folate intakes. All groups maintained a low intake of omega-3 and omega-6 fatty acids. Tryptophan, phenylalanine, and tyrosine amino acids were mainly ingested in all groups, except in the group of female patients aged 9-11 years, who had a low intake of tryptophan.

At the end of the 6-month follow-up ($n = 25$) diet analysis (Table IV) all groups maintained high intakes of protein, fat, carbohydrates, cholesterol, energy, and sugar. The group of female

and male patients aged 9-11 years maintained a low fiber intake, but female and male patients aged 4-8 years had fiber intake values slightly higher than the RDA. All groups maintained low calcium and iron intakes. Female patients aged 9-11 years had high potassium intakes and female patients aged 4-8 years had lower sodium intakes. Female patients aged 9-11 years and male patients aged 4-8 years had a high intake of vitamin A. Female patients had a high intake of vitamin C. All groups had a low intake of vitamin E. Female patients aged 4-8 years had a high intake of omega-3, whereas the other groups had low intakes of folate and omegas. All groups maintained high intakes of tryptophan, phenylalanine, and tyrosine.

In the statistical comparison of the baseline ($n = 25$), 3 months ($n = 25$), and 6 months ($n = 25$) time points of the consumption of macronutrients (energy and fiber) and micronutrients (zinc, vitamin D, omega 3 and 6, and tryptophan), no statistically significant changes were found in any of them.

Table II. Macronutrients and micronutrients intake in girls and boys with ASD (0 months)

Baseline			ASD girls 4 to 8 years $n = 7$		ASD boys 4 to 8 years $n = 17$		ASD girls 9 to 13 years $n = 1$		ASD boys 9 to 13 years $n = 9$	
Nutrient	Unit	Category	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA
Protein	g	Macronutrients	77.49	22.00	77.22	22.00	53.90	39.00	76.71	39.00
Fat	g	Macronutrients	73.33	42.00	66.36	45.00	35.70	55.00	73.76	59.00
Carbohydrate	g	Macronutrients	234.80	130.00	235.04	130.00	266.30	130.00	219.97	130.00
Cholesterol	mg	Macronutrients	184.93	130.00	302.49	130.00	31.50	130.00	260.98	130.00
Energy	kcal	Macronutrients	1908.19	1376.00	1931.01	1512.00	1555.70	1830.00	1866.80	1967.00
Dietary fiber	g	Macronutrients	15.71	16.00	14.92	16.00	14.60	22.00	20.12	22.00
Sugars	g	Macronutrients	66.07	25.00	71.25	25.00	81.10	25.00	59.34	25.00
Calcium	mg	Minerals	775.14	800.00	721.82	800.00	1169.00	1300.00	589.33	1300.00
Iron	mg	Minerals	12.10	15.00	9.68	15.00	36.90	20.00	9.76	20.00
Potassium	mg	Minerals	1951.00	2300.00	1617.47	2300.00	1957.00	2500.00	1932.44	2500.00
Zinc	mg	Minerals	8.43	6.60	7.41	6.60	8.00	11.60	8.78	11.60
Sodium	mg	Minerals	2255.14	1900.00	2412.24	1900.00	1646.00	2300.00	1852.50	2300.00
Vitamin A (RAE)	mcg	Vitamins	386.54	400.00	1000.49	400.00	620.70	580.00	653.67	580.00
Vitamin C	mg	Vitamins	144.29	25.00	78.47	25.00	52.00	45.00	78.67	45.00
Vitamin B12	mcg	Vitamins	3.79	1.20	2.84	1.20	7.70	1.70	4.30	1.70
Vitamin D	mcg	Vitamins	3.00	5.00	3.24	5.00	8.00	5.00	3.44	5.00
Vitamin E (alpha-TE)	mg	Vitamins	5.53	7.00	6.15	7.00	3.70	11.00	3.72	11.00
Vitamin K	mcg	Vitamins	41.86	55.00	46.82	55.00	33.00	60.00	29.44	60.00
Niacin	mg	Vitamins	22.36	8.00	31.51	8.00	26.50	12.00	22.37	12.00
Folate	mcg	Vitamins	279.57	230.00	214.65	230.00	472.00	360.00	206.00	360.00
Linoleic acid (omega-6)	g	Fatty acids	3.86	8.00	3.00	8.00	0.99	8.00	1.56	8.00
Docosahexaenoic acid (omega-3)	g	Fatty acids	0.17	2.00	0.08	2.00	0.00	2.00	0.27	2.00
Tryptophan	g	Amino acids	0.59	0.11	0.55	0.11	0.39	0.19	0.64	0.19
Phenylalanine	g	Amino acids	2.51	0.52	2.27	0.52	1.81	0.92	2.70	0.92
Tyrosine	g	Amino acids	1.88	0.52	1.71	0.52	1.18	0.92	2.13	0.92

RDA: Recommended Dietary Allowance; DRI: Dietary Reference Intake.

Table III. Macronutrients and micronutrients intake in girls and boys with ASD (3 months)

3-month			ASD girls 4 to 8 years <i>n</i> = 3		ASD boys 4 to 8 years <i>n</i> = 14		ASD girls 9 to 11 years <i>n</i> = 1		ASD boys 9 to 11 years <i>n</i> = 7	
Nutrient	Unit	Category	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA
Protein	g	Macronutrients	99.77	22.00	84.03	22.00	49.90	39.00	89.40	39.00
Fat	g	Macronutrients	99.08	42.00	69.40	45.00	62.90	55.00	77.93	59.00
Carbohydrate	g	Macronutrients	204.38	130.00	216.08	130.00	226.10	130.00	242.56	130.00
Cholesterol	mg	Macronutrients	293.40	130.00	260.23	130.00	103.20	130.00	309.96	130.00
Energy	kcal	Macronutrients	2078.43	1376.00	2079.51	1512.00	1658.70	1830.00	2089.63	1967.00
Dietary fiber	g	Macronutrients	15.97	16.00	16.14	16.00	8.70	22.00	18.60	22.00
Sugars	g	Macronutrients	53.85	25.00	55.97	25.00	121.90	25.00	72.88	25.00
Calcium	mg	Minerals	771.33	800.00	607.96	800.00	551.00	1300.00	486.21	1300.00
Iron	mg	Minerals	10.98	15.00	10.54	15.00	4.20	20.00	9.37	20.00
Potassium	mg	Minerals	2368.83	2300.00	1769.29	2300.00	983.00	2500.00	1828.50	2500.00
Zinc	mg	Minerals	8.33	6.60	9.29	6.60	7.00	11.60	9.21	11.60
Sodium	mg	Minerals	1953.23	1900.00	2424.11	1900.00	1931.00	2300.00	2806.79	2300.00
Vitamin A (RAE)	mcg	Vitamins	519.48	400.00	440.66	400.00	275.30	580.00	526.83	580.00
Vitamin C	mg	Vitamins	70.33	25.00	113.79	25.00	3.00	45.00	57.14	45.00
Vitamin B12	mcg	Vitamins	3.82	1.20	3.48	1.20	4.30	1.70	3.52	1.70
Vitamin D	mcg	Vitamins	7.00	5.00	3.11	5.00	5.00	5.00	3.21	5.00
Vitamin E (alpha-TE)	mg	Vitamins	4.90	7.00	5.04	7.00	1.70	11.00	3.15	11.00
Vitamin K	mcg	Vitamins	44.00	55.00	56.46	55.00	22.00	60.00	84.14	60.00
Niacin	mg	Vitamins	24.78	8.00	31.64	8.00	9.30	12.00	59.60	12.00
Folate	mcg	Vitamins	248.33	230.00	206.18	230.00	27.00	360.00	230.79	360.00
Linoleic Acid (omega-6)	g	Fatty acids	0.78	8.00	3.55	8.00	5.26	8.00	2.82	8.00
Docosahexaenoic acid (omega-3)	g	Fatty acids	0.49	2.00	0.12	2.00	0.00	2.00	0.05	2.00
Tryptophan	g	Amino acids	0.87	0.11	0.57	0.11	0.31	0.19	0.51	0.19
Phenylalanine	g	Amino acids	3.13	0.52	2.38	0.52	1.11	0.92	2.28	0.92
Tyrosine	g	Amino acids	2.43	0.52	1.86	0.52	0.87	0.92	1.73	0.92

RDA: Recommended Dietary Allowance; DRI: Dietary Reference Intake.

Table IV. Macronutrients and micronutrients intake in girls and boys with ASD (6 months)

6-month			ASD girls 4 to 8 years <i>n</i> = 2		ASD boys 4 to 8 years <i>n</i> = 14		ASD girls 9 to 11 years <i>n</i> = 2		ASD boys 9 to 11 years <i>n</i> = 6	
Nutrient	Unit	Category	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA
Protein	g	Macronutrients	87.35	22.00	92.76	22.00	105.65	39.00	113.55	39.00
Fat	g	Macronutrients	81.33	42.00	70.75	45.00	78.98	55.00	101.42	59.00
Carbohydrate	g	Macronutrients	223.58	130.00	209.04	130.00	229.03	130.00	249.36	130.00
Cholesterol	mg	Macronutrients	184.75	130.00	286.23	130.00	195.45	130.00	480.55	130.00
Energy	kcal	Macronutrients	1985.33	1376.00	2011.88	1512.00	2039.40	1830.00	2538.26	1967.00

(Continues on next page)

Table IV (cont.). Macronutrients and micronutrients intake in girls and boys with ASD (6 months)

6-month			ASD girls 4 to 8 years <i>n</i> = 2		ASD boys 4 to 8 years <i>n</i> = 14		ASD girls 9 to 11 years <i>n</i> = 2		ASD boys 9 to 11 years <i>n</i> = 6	
Nutrient	Unit	Category	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA	Mean	RDA
Dietary fiber	g	Macronutrients	17.08	16.00	16.46	16.00	19.60	22.00	14.91	22.00
Sugars	g	Macronutrients	71.78	25.00	70.92	25.00	64.83	25.00	77.79	25.00
Calcium	mg	Minerals	389.25	800.00	651.04	800.00	685.25	1300.00	590.93	1300.00
Iron	mg	Minerals	10.05	15.00	10.60	15.00	11.55	20.00	12.27	20.00
Potassium	mg	Minerals	1551.50	2300.00	1772.96	2300.00	2713.75	2500.00	2094.57	2500.00
Zinc	mg	Minerals	5.25	6.60	9.25	6.60	9.25	11.60	17.50	11.60
Sodium	mg	Minerals	1895.75	1900.00	2661.46	1900.00	3131.25	2300.00	2727.79	2300.00
Vitamin A (RAE)	mcg	Vitamins	104.23	400.00	573.52	400.00	737.38	580.00	514.89	580.00
Vitamin C	mg	Vitamins	41.50	25.00	82.86	25.00	39.50	45.00	74.07	45.00
Vitamin B12	mcg	Vitamins	3.38	1.20	3.18	1.20	5.43	1.70	6.12	1.70
Vitamin D	mcg	Vitamins	8.75	5.00	2.39	5.00	5.25	5.00	3.07	5.00
Vitamin E (alpha-TE)	mg	Vitamins	3.10	7.00	5.81	7.00	4.90	11.00	3.95	11.00
Vitamin K	mcg	Vitamins	27.50	55.00	32.29	55.00	188.25	60.00	35.43	60.00
Niacin	mg	Vitamins	16.63	8.00	42.75	8.00	30.25	12.00	135.44	12.00
Folate	mcg	Vitamins	126.50	230.00	183.75	230.00	212.25	360.00	236.93	360.00
Linoleic acid (omega-6)	g	Fatty acids	0.00	8.00	3.07	8.00	7.21	8.00	5.15	8.00
Docosahexaenoic acid (omega-3)	g	Fatty acids	8.91	2.00	0.04	2.00	0.56	2.00	0.04	2.00
Tryptophan	g	Amino acids	0.51	0.11	0.66	0.11	1.05	0.19	0.65	0.19
Phenylalanine	g	Amino acids	2.01	0.52	2.75	0.52	3.90	0.92	3.44	0.92
Tyrosine	g	Amino acids	1.59	0.52	2.21	0.52	3.16	0.92	2.71	0.92

RDA: Recommended Dietary Allowance; DRI: Dietary Reference Intake.

DISCUSSION

One of the consistent findings of ASD is the higher prevalence in men than in women, with approximately 70 % of ASD cases described in men. In our study sample, 84 % of the population was male, and in another study similar to ours 74.2 % were male, indicating that sex is a determinant of ASD (10,17).

Many studies have suggested that the ASD condition is related to the risk of overweight and obesity in this population because obesity is present in 8-32 % of children with ASD, and a recent study found that children with ASD were 8 times more obese (16.8 %) than children in the general population (2.0 %) (18). However, the results of other studies showed that there is a 41.1 % greater risk ($p = 0.018$) in children with ASD of developing obesity compared to children with typical development (19).

Compared with South America (29.9 %), the prevalence of obesity in Mexican children with ASD in this study (28 %) was lower compared with the prevalence of obesity in children with characteristics similar to our study, (12.9 %) it was higher (9,10). These results differ from those reported by the National Health

and Nutrition Survey 2022 (ENSANUT-2022), in which the prevalence of obesity in neurotypical schoolchildren was 18.1 % (20). However, at present, there are no national reports on preschool and school populations with ASD in Mexico.

Risk factors for developing obesity in children with ASD include eating behaviors such as sensory difficulties and food selectivity (21). During diet monitoring, changes were observed in the intake of essential macronutrients and micronutrients necessary for adequate development and nutritional status. Changes in nutritional status during follow-up were not statistically significant; although it was observed that there is a tendency toward obesity in this population. In Western populations with ASD, it is common to find these weight gain trends related to the preference for ultra-processed foods with high energy values and poor in vitamins and minerals (22-24). Furthermore, the preference for this type of food can cause a decrease in fiber consumption, which is related to gastrointestinal problems such as constipation, causing an increase in pain and anxiety in ASD (25).

During follow-up, micronutrients such as zinc, vitamin D, omega-3 and omega-6, and tryptophan were consumed at lower lev-

els according to the RDI. However, there was no statistical significance when comparing levels between patients during follow-up. Compared with other studies that studied zinc intake among children with ASD and NT aged 4-10 years, the current study showed a high daily zinc intake. There was low vitamin D consumption at baseline, which was maintained after three months. In the follow-up of intake at 6 months, there were fluctuations in consumption since it was high in the group of girls aged 9-11. Other studies have reported that children with ASD often showed vitamin D deficiency (26-28).

In our study, fatty acids, such as omega-3 and omega-6, were low in all groups, which was prevalent throughout the entire diet follow-up period. In another study, results showed a significant relationship between age and intake of omega-3 and omega-6 PUFAs (polyunsaturated fatty acids). The results also showed that participants aged 7-10 years had the lowest values of omega-3 consumption (29). These fatty acids and their metabolites have been linked to ASD because they contribute significantly to brain structure and function, neurotransmission, cell membrane composition, and organization within microdomains and play important roles in inflammation, immunity, and oxidative stress (30).

Our study revealed high tryptophan intake in all groups at all time points during diet follow-up; however, there was no statistical significance when comparing the groups. An analytical survey investigation with a cross-sectional approach found an association between amino acid intake (phenylalanine and tryptophan) and hyperactivity in autistic children (31). In another study, researchers found an imbalance in tryptophan intake in children with ASD, which was related to the reported pattern of severity in ASD symptoms (32). Abnormal tryptophan values are implicated in irregularities in the serotonin pathway. The compounds that participate in this pathway play a fundamental role in the proper functioning of mental and physiological activities (33).

On the other hand, the results of a preclinical study in mice indicated that chronic deprivation of tryptophan, tyrosine, and phenylalanine (TTP) in the diet induces a decrease in monoamines and their metabolites specifically in the brain region. Altered activities of monoaminergic systems may contribute to increased locomotor activity (34). Among ASD conditions, repetitive and stereotyped movements may be related to an imbalance in tryptophan consumption in this population. Another condition with high co-occurrence in ASD is sleep problems such as insomnia, which may also be related to imbalances in the production of serotonin derived from tryptophan (35).

The detailed analysis of the nutrients consumed by children with ASD in this study allowed us to determine the amount of amino acids that have not been reported in previous studies of Mexican children with ASD. Previous studies on diet analysis in the Mexican population have reported only the types of foods consumed and their frequency of consumption. This study is the first to conduct a rigorous analysis of diet reminders in Mexican preschool and school populations with ASD. Another strength was the serial dietary recalls, which allowed us to see more realistically and at different times the characteristics of their diet and thus have a closer analysis of their usual diet.

Some of the limitations of our study were the sample size and the use of 24-h recalls as a tool for documenting the patients' dietary reports because it depends on memory and can overestimate or underestimate dietary intake (36). The percentage of fat and muscle were not measured, but they are some of the many variables that can be included in future studies to obtain better results. More studies with a larger sample size are needed to contribute to the creation of dietary and nutritional guidelines that can help generate individualized therapies aimed at improving the nutritional status of patients with ASD to improve their quality of life.

CONCLUSIONS

The prevalence of obesity was higher in this population than in another similar study of a Mexican population. It is difficult to establish a correct prevalence of obesity in Mexican children with ASD without the existence of other studies with larger populations. The rigorous dietary analysis of our study helped determine in more detail the imbalances of macro- and micronutrients, including some amino acids that have not been presented in any other study of Mexican children with ASD. Future studies should consider the dietary problems that lead to an imbalance in nutrient consumption and their possible relationship with the obesity suffered by children with ASD.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ* 2021;70(SS-11):1-16. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1
3. Fombonne E, Marcin C, Manero AC, Bruno R, Diaz C, Villalobos M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon Survey. *J Autism Dev Disord* 2016;46(5):1669-85. DOI: 10.1007/s10803-016-2696-6
4. Esposito M, Mirizzi P, Fadda R, Pirollo C, Ricciardi O, Mazza M, et al. Food Selectivity in Children with Autism: Guidelines for Assessment and Clinical Interventions. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(6):5092. DOI: 10.3390/ijerph20065092
5. Narzisi A, Masi G, Grossi E. Nutrition and Autism Spectrum Disorder: Between False Myths and Real Research-Based Opportunities. *Nutrients* 2021;13(6):2068. DOI: 10.3390/nu13062068
6. Abdoli M, Scotto Rosato M, Cipriano A, Napolano R, Cotrufo P, Barberis N, et al. Affect, body, and eating habits in children: a systematic review. *Nutrients* 2023;15(15):3343. DOI: 10.3390/nu15153343
7. Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Florez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. *Nutrients* 2023;15(12):2749. DOI: 10.3390/nu15122749
8. Moludi J, Ebrahimi B, Maleki V, Saiedi S, Tandoroost A, Jafari-Vayghyan, et al. Comparison of dietary macro and micronutrient intake with physical activity levels among children with and without autism: a case-control study. *Progr Nutr* 2020;21(2-S):49. DOI: 10.23751/pn.v21i2-S.6578
9. Li YJ, Xie XN, Lei X, Li YM, Lei X. Global prevalence of obesity, overweight and underweight in children, adolescents and adults with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2020;21(12):e13123. DOI: 10.1111/obr.13123

10. Hernández-Fernández IG, Omaña-Covarrubias A, Conde-Vega J, Rodríguez-Ávila J, Díaz-Martínez G, Moya-Escalera A. Estado de nutrición y frecuencia de consumo de alimentos de niños con trastorno del espectro autista. *Nutr Hosp* 2023;40(2):347-53. DOI: 10.20960/nh.04258
11. Plaza-Díaz J, Flores-Rojas K, Torre-Aguilar MJdl, Gómez-Fernández AR, Martín-Borreguero P, Pérez-Navero JL, et al. Dietary Patterns, Eating Behavior, and Nutrient Intakes of Spanish Preschool Children with Autism Spectrum Disorders. *Nutrients* 2021;13(10):3551. DOI: 10.3390/nu13103551
12. Compan-Gabucio LM, Ojeda-Belokon C, Torres-Collado L, García-de-la-Hera M. A Scoping Review of Tools to Assess Diet in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Nutrients* 2023;15(17):3748. DOI: 10.3390/nu15173748
13. Van der Wurff I, Oenema A, de Ruijter D, Vingerhoets C, van Amelsvoort, T, Rutten B, et al. A Scoping Literature Review of the Relation between Nutrition and ASD Symptoms in Children. *Nutrients* 2022;14(7):1389. DOI: 10.3390/nu14071389
14. Li F, Wilkens LR, Novotny R, Fialkowski MK, Paulino YC, Nelson R, et al. Anthropometric measurement standardization in the US-affiliated Pacific: Report from the Children's Healthy Living Program. *Am J Hum Biol* 2016;28(3):364-71. DOI: 10.1002/ajhb.22796
15. Onis MD, Garza C, Onyango AW, Martorell R. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. 2006.
16. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Editorial Médica Panamericana. Tomo 1 y 2; 2009.
17. Napolitano A, Schiavi S, La Rosa P, Rossi-Espagnet MC, Petrillo S, Bottino F, et al. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Diagnostic, Neurobiological, and Behavioral Features. *Front Psychiatry* 2022;13:889636. DOI: 10.3389/fpsy.2022.889636
18. van der Lubbe A, Swaab H, Vermeiren R, van den Akker E, Ester W. Novel Insights into Obesity in Preschool Children with Autism Spectrum Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2024;1-8. DOI: 10.1007/s10578-024-01679-1
19. Kahathuduwa CN, West BD, Blume J, Dharavath N, Moustaid-Moussa N, Mastergeorge A. The risk of overweight and obesity in children with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019;20(12):1667-79. DOI: 10.1111/obr.12933
20. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Morales-Ruan C, Valenzuela-Bravo DG, Méndez-Gómez Humarán I, et al. Prevalence of overweight and obesity in Mexican school-aged children and adolescents. *Ensanut 2020-2022. Salud Publica Mex* 2023;65(supl 1):S218-24. DOI: 10.21149/14762
21. Eow SY, Gan WY, Lim PY, Awang H, Mohd Shariff, Z. Parental Feeding Practices and Child-Related Factors are Associated with Overweight and Obesity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2022;52(8):3655-67. DOI: 10.1007/s10803-021-05247-7
22. Raspini B, Prosperi M, Guiducci L, Santocchi E, Tancredi R, Calderoni S, et al. Dietary Patterns and Weight Status in Italian Preschoolers with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Children. *Nutrients* 2021;13(11):4039. DOI: 10.3390/nu13114039
23. Sammels O, Karjalainen L, Dahlgren J, Wentz E. Autism Spectrum Disorder and Obesity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts* 2022;15(3):305-20. DOI: 10.1159/000523943
24. Dhaliwal KK, Orsso CE, Richard C, Haqq AM, Zwaigenbaum L. Risk Factors for Unhealthy Weight Gain and Obesity among Children with Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci* 2019;20(13):3285. DOI: 10.3390/ijms20133285
25. Li H, Huang S, Jing J, Yu H, Gu T, Ou X, et al. Dietary intake and gastrointestinal symptoms are altered in children with Autism Spectrum Disorder: the relative contribution of autism-linked traits. *Nutr J* 2024;23(1):27. DOI: 10.1186/s12937-024-00930-8
26. Muskens J, Klip H, Zinkstok JR, van Dongen-Boomsma M, Staal WG. Vitamin D status in children with a psychiatric diagnosis, autism spectrum disorders, or internalizing disorders. *Front Psychiatry* 2022;13:958556. DOI: 10.3389/fpsy.2022.958556
27. Siddiqui RW, Siddiqui TW, Siddiqui SW. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: An Intriguing Association. *Ann Child Neurol* 2024;32(2):83-91. DOI: 10.26815/acn.2023.00353
28. Esteban-Figuerola P, Canals J, Fernández-Cao JC, Arija Val V. Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis. *Autism* 2019;23(5):1079-95. DOI: 10.1177/1362361318794179
29. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLoS One* 2016;11(5):e0156432. DOI: 10.1371/journal.pone.0156432
30. Önal S, Sachadyn-Król M, Kostecka M. A Review of the Nutritional Approach and the Role of Dietary Components in Children with Autism Spectrum Disorders in Light of the Latest Scientific Research. *Nutrients* 2023;15(23):4852. DOI: 10.3390/nu15234852
31. Arum P, Amareta DI, Zannah, F. Phenylalanine and Tryptophan Intake of Hyperactive Children with Autism. *J Biomed Trans Res* 2017;3(2):34-6. DOI: 10.14710/jbtr.v3i2.1744
32. Kaluzna-Czaplińska J, Jóźwik-Pruska J, Chirumbolo S, Björklund G. Tryptophan status in autism spectrum disorder and the influence of supplementation on its level. *Metab Brain Dis* 2017;32(5):1585-93. DOI: 10.1007/s11011-017-0045-x
33. Li D, Yu S, Long Y, Shi A, Deng J, Ma Y, et al. Tryptophan metabolism: Mechanism-oriented therapy for neurological and psychiatric disorders. *Front Immunol* 2022;13:985378. DOI: 10.3389/fimmu.2022.985378
34. Zhang X, Yoshihara K, Miyata N, Hata T, Altaisaikhan A, Takakura S, et al. Dietary tryptophan, tyrosine, and phenylalanine depletion induce reduced food intake and behavioral alterations in mice. *Physiol Behav* 2022;244:113653. DOI: 10.1016/j.physbeh.2021.113653
35. Mazzone L, Postorino V, Siracusano M, Riccioni A, Curatolo P. The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *J Clin Med* 2018;7(5):102. DOI: 10.3390/jcm7050102
36. Naska A, Lagiou A, Lagiou P. Dietary assessment methods in epidemiological research: current state of the art and future prospects. *F1000Research* 2017;6:926. DOI: 10.12688/f1000research.10703.1



Trabajo Original

Pediatría

Can consumption of traditional fermented foods protect against Hashimoto's thyroiditis?

¿Puede el consumo de alimentos fermentados tradicionales proteger contra la tiroiditis de Hashimoto?

Fatma Özgüç Çömlek¹, Muslu Kazım Körez²

Departments of ¹Pediatric Endocrinology, and ²Biostatistics. Selçuk University Medical Faculty. Konya, Turkey

Abstract

Background: this study examined fermented food consumption habits and the relationship between other factors and Hashimoto's thyroiditis (HT)

Methods: the study included 90 children and their mothers, 45 of whom had HT and 45 of whom did not. Participants answered a survey questioning about their fermented food consumption habits and the status of various environmental factors.

Results: mothers who consumed homemade pickles during pregnancy (OR: 0.341 [95 % CI: 0.117 to 0.990]) homemade yogurt (OR: 0.091 [95 % CI: 0.011 to 0.752]), tarhana (OR: 0.325 [95 % CI: 0.136 to 0.778]) and olive oil (OR: 0.163 [95 % CI: 0.033 to 0.792]) were found to have a statistically significant lower risk of developing Hashimoto's disease in their children. The risk of HT in children who consumed homemade yogurt (OR: 0.091 [95 % CI: 0.011 to 0.752]), cheese (OR: 0.242 [95 % CI: 0.100 to 0.590]), and olive oil (OR: 0.042 [95 % CI: 0.002 to 0.750]) was found to be significantly lower than in children who did not consume it.

Conclusions: fermented food consumption habits can be protective against autoimmune diseases such as HT by affecting the immune system through the intestinal microbiota.

Keywords:

Fermented foods.
Hashimoto thyroiditis.
Probiotics. Yogurt. Tobacco smoking.

Resumen

Antecedentes: este estudio examina los hábitos de consumo de alimentos fermentados y la relación entre otros factores y la tiroiditis de Hashimoto (HTA).

Métodos: el estudio incluyó a 90 niños y sus madres, 45 de los cuales tenían HTA y 45 no. Los participantes respondieron una encuesta que preguntaba por sus hábitos de consumo de alimentos fermentados y el estado de varios factores ambientales.

Resultados: se encontró que las madres que consumieron encurtidos caseros durante el embarazo (OR: 0,341 [IC del 95 %: 0,117 a 0,990]), yogur casero (OR: 0,091 [IC del 95 %: 0,011 a 0,752]), tarhana (OR: 0,325 [IC del 95 %: 0,136 a 0,778]) y aceite de oliva (OR: 0,163 [IC del 95 %: 0,033 a 0,792]) tenían un riesgo estadísticamente significativamente menor de desarrollar enfermedad de Hashimoto en sus hijos. El riesgo de HTA en niños que consumieron yogur casero (OR: 0,091 [IC 95 %: 0,011 a 0,752]), queso (OR: 0,242 [IC 95 %: 0,100 a 0,590]) y aceite de oliva (OR: 0,042 [IC 95 %: 0,002 a 0,750]) fue significativamente menor que en niños que no lo consumieron.

Conclusiones: los hábitos de consumo de alimentos fermentados pueden ser protectores frente a enfermedades autoinmunes como la HTA al afectar al sistema inmunológico a través de la microbiota intestinal.

Palabras clave:

Alimentos fermentados.
Tiroiditis de Hashimoto.
Probióticos. Yogur.
Tabaquismo.

Received: 05/09/2024 • Accepted: 26/12/2024

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Özgüç Çömlek F, Kazım Körez M. Can consumption of traditional fermented foods protect against Hashimoto's thyroiditis? Nutr Hosp 2025;42(3):428-436
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05508>

Correspondence:

Fatma Özgüç Çömlek. Department of Pediatric Endocrinology, Faculty of Medicine. Selçuk University. Yeni İstanbul Cad., 313, Selçuklu. Konya 42250, Turkey
e-mail: fatmaozguc@gmail.com

INTRODUCTION

Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease that causes organ-specific destruction consisting of autoantibodies against thyroid peroxidase, thyroglobulin, and intrathyroidal mononuclear cell infiltration (1). Some researchers have demonstrated that environmental factors are essential in developing HT in individuals with genetic predisposition (2,3). Viral infecting microorganisms are also factors that trigger the disease (4). However, understanding the effects of commensal microorganisms is of the utmost importance. They are pivotal for the truthful development and function of the congenital and adaptive immune systems, and hoarded evidence indicates that the gut microbiota influences the pathogenesis of autoimmune diseases (5-7).

Fermented foods (FF) are the essential elements of human nutrition that have been reproduced since the evolution of human civilizations (8). Fermented foods often utilize controlled microbial growth and enzymatic conversion of major and minor food ingredients. Fermentation may also lead to new compounds with the potential to modulate health. In addition, lactic acid bacteria (LAB) can release several health-modulating combinations and signaling molecules in the matrix during fermentation (9). Lactic acid is a metabolite synthesized by LAB fermentations in quantities that usually reach over 1 % (10). Lactic acid (or lactate) has lately been shown to dose-dependently reduce proinflammatory cytokine secretion in Toll Like Receptor (TLR) activated dendritic cells and macrophages (11). Lactate also changes the redox state by decreasing the charge of reactive oxygen types in intestinal enterocytes (8).

The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics recommends that the term "probiotic" be used only for products that provide live microorganisms with appropriate numbers of well-defined strains with the expectancy of providing an acceptable benefit to the host's health. According to this definition, although not all FFs qualify as probiotics, and not all probiotics are in FF format, most FFs contain bacteria that act as probiotics (12,13).

Many FF foods are widely used in traditional Turkish cuisine. Some of these are: yogurt, cheese, fermented olive oil, tarhana (baker's yeast, salt, yogurt, and various cooked vegetables are produced from wheat flour), kefir (a fermented milk product), pickles, turnip (fermented turnip and juice), and boza (reproduced from wheat, millet, corn or rice).

Our study compared the social habits and FF consumption characteristics of children with HT and healthy children and their mothers during pregnancy. Thus, we aimed to evaluate whether there is a relationship between FF consumption habits and other environmental factors with HT.

METHODS

This cross-sectional study was conducted in the Gaziantep Cengiz Gökçek Pediatrics Hospital Pediatric Endocrinology outpatient clinic between January 2022 and December 2022. A total of 45 children with a diagnosis of HT between the ages of 10 and 18 volunteered to answer the questionnaire, and 45 healthy children of the same age and their mothers were included in the

study. Participation approval was obtained from the children and their families who participated in the study. HT was diagnosed with thyroid autoantibody positivity (against thyroid peroxidase and thyroglobulin) and/or findings consistent with the disease on thyroid ultrasound (heterogeneity in the thyroid gland, pseudo nodular appearance, coarsening, etc.). Thyroid function tests and antibodies (free T3, free T4, TSH, Anti TPO, anti-TG) of the children diagnosed with HT were studied in the same laboratory with the peripheral blood serum. Healthy children were those who applied to the pediatric endocrinology outpatient clinic for various reasons but did not have any pathology, had no chronic disease, had normal thyroid functions in the last 6 months, had no goiter problems, and had normal growth and development. The study was approved by the Gaziantep University University Ethics Committee (Protocol code: 2022/78).

QUESTIONNAIRE

The same pediatric endocrinologist completed the questionnaires through face-to-face meetings with mothers and children from both groups. The questionnaire asked for information about many environmental factors and health history, such as place of residence, antibiotic use during pregnancy, smoking exposure during pregnancy and postnatal period, hospitalization history, presence of autoimmune disease in the family, sleep duration, screen exposure, etc. The questionnaire, previously used in other studies, was completed by the same pediatric endocrinologist through face-to-face meetings with mothers and children from both groups (14). The frequency of consumption of cheese, yogurt, fermented olives, kefir, pickles, turnip, boza, and tarhana was divided into groups as (1) daily, (2) weekly, and (3) monthly. To achieve statistically significant results, the survey results regarding FF consumption were coded and evaluated as consuming/not consuming instead of consumption frequency assessment at the evaluation stage.

STATISTICAL ANALYSES

All statistical analyses were performed with *R* version 4.1.2. statistical programming language (The *R* Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>). Before the analysis, the normality of the data was checked with the help of Shapiro-Wilk's normality test and Q-Q graphs, and the homogeneity of group variances was checked with the Levene test. Numerical data were presented as mean $\pm$ standard deviation or median along with minimum and maximum statistics, and categorical data were presented as frequency (*n*) and percentage (%). Student's *t*-test, Welch's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test, Yates continuity correction chi-square test, Pearson chi-square test, and Fisher-Freeman-Halton tests were used to compare the study groups in terms of demographic and clinical characteristics. The effect of fermented foods mothers consume during pregnancy and children's current consumption on the risk of HT in children was examined with the help of the Generalized Linear Model (GLM) using both Crude and adjusted models.

In the generalized linear model, the link function was log-link and the outcome variable distribution was binary. Three models were created and adjusted for parameters thought to have a possible confounding effect on HT, and the risk of developing HT due to food consumption was calculated based on these models. In the first model, corrections were made according to the child's gender and the time spent playing outside, in the second model, the child's gender and the time spent in front of the screen, and in the third model, the models were adjusted according to the child's gender and the time spent playing outside and in front of the screen. The odds ratio values obtained as a result of each model were presented with 95% confidence intervals, and the fact that the confidence interval included the value "1" showed that the relevant result was not statistically significant.

RESULTS

The study included 90 children and their mothers, 45 of whom had HT and 45 of whom did not.

COMPARISON OF CLINICAL AND SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PARTICIPANTS ACCORDING TO STUDY GROUPS

Descriptive statistics for children and their parents are presented in table I. Mean age (145.40 ± 41.43 months vs. 133.47 ± 33.67 months, $p = 0.137$), body weight (41.11 ± 13.76 kg vs. 40.11 ± 16.41 kg, $p = 0.755$), height (145.77 ± 18.07 cm vs. 141.49 ± 17.55 cm, $p = 0.257$), total sleep time (9.13 ± 1.16 hours vs. 9.04 ± 1.23 hours, $p = 0.726$), and breastfeeding time (12.89 ± 9.45 months vs. 14.11 ± 7.96 months, $p = 0.509$) of children with HT and without HT were similar. Compared to children without Hashimoto's, screen time was significantly higher in children with Hashimoto's (med: 4 [range: 1 to 10 hours] vs. med: 2.5 [range: 0 to 10 hours], $p = 0.007$) was high, while the time spent playing outside the home was significantly lower (med: 1 [range: 0 to 7 hours] vs. med: 1.5 [range: 0 to 7 hours], $p = 0.010$).

Table I. The demographical and clinical characteristics of children and mothers

	Children with Hashimoto (n = 45)	Children without Hashimoto (n = 45)	p-value
<i>Child characteristics</i>			
Age (months)	145.40 ± 41.43	133.47 ± 33.67	0.137 ¹
Height (cm)	145.77 ± 18.07	141.49 ± 17.55	0.257 ¹
Height SD	-0.04 ± 1.42	-0.20 ± 1.00	0.532 ²
Weight (kg)	41.11 ± 13.76	40.11 ± 16.41	0.755 ¹
Weight SD	-0.01 ± 1.39	0.07 ± 1.00	0.757 ¹
Gender (male/female)	8 (17.8)/37 (82.2)	18 (40)/27 (60)	0.036 ³
Time spent on screen (hours/day)	4 [1-10]	2.5 [0-10]	0.007 ⁴
Total sleep time (hours/day)	9.13 ± 1.16	9.04 ± 1.23	0.726 ¹
Outdoor play time (hours/day)	1 [0-7]	1.5 [0-7]	0.010 ⁴
<i>Number of siblings</i>			0.502 ³
1 or 2	13 (28.9)	17 (37.8)	
≥ 3	32 (71.1)	28 (62.2)	
Duration of breastfeeding (months)	12.89 ± 9.45	14.11 ± 7.96	0.509 ¹
Duration of only breastfeeding (months)	3.40 ± 2.63	4.82 ± 1.92	0.004 ²
Consumption of fast-food	15 (33.3)	29 (64.4)	0.006 ³
Using antibiotics in the first year	10 (22.2)	5 (11.1)	0.258 ³
Hospitalization	22 (48.9)	12 (26.7)	0.046 ³
Have tooth decay	24 (53.3)	21 (46.7)	0.673 ³
Infection in the first year of life	6 (13.3)	11 (24.4)	0.281 ³
<i>Mother and family characteristics</i>			
<i>Mode of delivery</i>			
Vaginal delivery	24 (53.3)	31 (68.9)	0.272 ⁵
Emergency cesarean	14 (31.1)	8 (17.8)	
Elective cesarean	7 (15.6)	6 (13.3)	
Using antibiotics during pregnancy	5 (11.1)	12 (26.7)	0.106 ³

(Continues on next page)

Table I (cont.). The demographical and clinical characteristics of children and mothers

	Children with Hashimoto (n = 45)	Children without Hashimoto (n = 45)	p-value
<i>Residential area</i>			
City	43 (95.6)	43 (95.6)	> 0.999 ⁶
Country	1 (2.2)	0 (0)	
Village	1 (2.2)	2 (4.4)	
Features of the building they live in (apartment/house with garden)	37 (82.2)/8 (17.8)	32 (71.1)/13 (28.9)	0.319 ³
<i>Number of children in the family</i>			
1 or 2	29 (64.4)	30 (66.7)	> 0.999 ³
≥ 3	16 (35.6)	15 (33.3)	
Family history of Hashimoto	17 (37.8)	27 (60)	0.058 ³
Autoimmune disease in the family	20 (44.4)	29 (64.4)	0.090 ³
Pet ownership	9 (20)	13 (28.9)	0.058 ³
<i>Smoking during pregnancy</i>			
None	15 (33.3) ^a	25 (55.6) ^b	0.020 ⁶
Passive	23 (51.1)	19 (42.2)	
Active	7 (15.6) ^a	1 (2.2) ^b	
<i>Smoking during postnatal period</i>			
None	16 (35.6)	25 (55.6)	0.007 ⁶
Passive	22 (48.9)	20 (44.4)	
Active	7 (15.6) ^a	0 (0) ^b	

¹Student's t-test; ²Welch's t-test; ³Chi-square test with Yates continuity correction; ⁴Mann-Whitney U-test; ⁵Pearson's chi-square test; ⁶Fisher-Freeman-Halton test. Data were summarized as mean ± standard deviation or median with ranges [minimum-maximum] for numerical variables, as appropriate, and categorical variables were described as count (n) and percentage (%).

THE RELATIONSHIP BETWEEN MOTHERS' CONSUMPTION OF FERMENTED FOODS DURING PREGNANCY AND RISK OF HT IN THEIR CHILDREN

The relationship between mothers' fermented food consumption during pregnancy and the risk of HT in their children is presented in table II. Considering the unadjusted results (crude model, Fig. 1A, first row, first column), mothers who consumed homemade pickles during pregnancy (39/45 vs. 31/45, OR: 0.341 [95 % CI: 0.117 to 0.990]), homemade yogurt (44/45 vs. 36/45, OR: 0.091 [95 % CI: 0.011 to 0.752]), tarhana (32/45 vs. 20/45, OR: 0.325 [95 % CI: 0.136 to 0.778]) and olive oil (43/45 versus 35/45, OR: 0.163 [95 % CI: 0.033 to 0.792]) were found to have a statistically significantly lower risk of developing Hashimoto's disease in their children. On the other hand, there was no statistically significant association between mothers' consumption of turnip, boza, stored yogurt, kefir, and cheese during pregnancy and the likelihood of HT in their children. Considering the model adjusted for children's gender and the time they spent outside the home for play (adjusted model 1, Fig. 1, first row, second column), homemade pickles during pregnancy (adj. OR: 0.325 [95 % CI: 0.097 to 0.971]), homemade yogurt

(adj. OR: 0.085 [95 % CI: 0.004 to 0.545]), tarhana (adj. OR: 0.277 [95 % CI: 0.103 to 0.699]) and olive oil (adj. OR: 0.186 [95 %]), the risk of developing HT in the children of mothers who consumed (CI: 0.026 to 0.835) was significantly lower compared to those who did not consume it, and this risk was found to be higher in those who consumed supermarket yogurt (adj. OR: 7.653 [95 % CI: 1.202 to 151.341]). However, in adjusted model 1, no significant association was found between mothers' turnip consumption during pregnancy and their children's HT risk. Considering the model adjusted for children's gender and the time they spent in front of the screen (adjusted model 2, Fig. 1, first row, third column), the risk of developing HT in children of mothers who consumed homemade pickles (adj. OR: 0.284 [95 % CI: 0.080 to 0.889]), tarhana (adj. OR: 0.370 [95 % CI: 0.138 to 0.953]) and olive oil during pregnancy (adj. OR: 0.189 [95 % CI: 0.026 to 0.878]) were found to be significantly lower compared to those who did not consume it. However, in adjusted model 2, no significant association was found between mothers' consumption of turnips, homemade yogurt, and supermarket yogurt during pregnancy and the risk of Hashimoto's disease in their children. Considering the model adjusted for children's gender, time spent outside the home for play, as well as screen time (adjusted model 3, Fig. 1, first row, fourth column), the risk

of developing HT in children of mothers who consumed home-made pickles (adj. OR: 0.289 [95 % CI: 0.080 to 0.928]), homemade yogurt (adj. OR: 0.119 [95 % CI: 0.006 to 0.875]) and tarhana during pregnancy (adj. OR: 0.341 (95 % CI: 0.123 to 0.901)) was significantly lower than in those who did not consume it. However, in adjusted model 3, no significant

association was found between mothers' consumption of turnips, supermarket yogurt, and olive oil during pregnancy and their children's risk of Hashimoto's disease. The results regarding mothers' boza, kefir, and cheese consumption could not be calculated for the adjusted models due to the small number of data.

Table II. Association between maternal and children daily intake of foods, and the risk of Hashimoto's disease

	Children without Hashimoto (n = 45)	Children with Hashimoto (n = 45)	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR ¹ (95 % CI)	Adjusted OR ² (95 % CI)	Adjusted OR ³ (95 % CI)
For mothers during pregnancy						
Pickle (n = 70)	39 (86.7)	31 (68.9)	0.341 (0.117-0.990)*	0.325 (0.097-0.971)*	0.284 (0.080-0.889)*	0.289 (0.080-0.928)*
Turnip (n = 9)	7 (15.6)	2 (4.4)	0.252 (0.049-1.290)	0.280 (0.038-1.307)	0.394 (0.053-1.935)	0.359 (0.047-1.817)
Boza (n = 1)	1 (2.2)	0 (0)	0.326 (0.013-8.218)	NA	NA	NA
Homemade yogurt (n = 80)	44 (97.8)	36 (80)	0.091 (0.011-0.752)*	0.085 (0.004-0.545)*	0.156 (0.008-1.042)	0.119 (0.006-0.875)*
Yogurt (n = 8)	1 (2.2)	7 (15.6)	8.105 (0.954-68.875)	7.653 (1.202-151.341)*	5.166 (0.767-104.081)	5.410 (0.802-108.367)
Kefir (n = 4)	4 (8.9)	0 (0)	0.101 (0.005-1.940)	NA	NA	NA
Cheese (n = 86)	45 (100)	41 (91.1)	0.101 (0.005-1.940)	NA	NA	NA
Tarhana (n = 52)	32 (71.1)	20 (44.4)	0.325 (0.136-0.778)*	0.277 (0.103-0.699)*	0.370 (0.138-0.953)*	0.341 (0.123-0.901)*
Olive oil (n = 78)	43 (95.6)	35 (77.8)	0.163 (0.033-0.792)*	0.186 (0.026-0.835)*	0.189 (0.026-0.878)*	0.220 (0.029-1.075)
For children						
Pickle (n = 75)	37 (82.2)	38 (84.4)	1.174 (0.387-3.564)	0.902 (0.265-3.019)	0.856 (0.250-2.905)	0.860 (0.246-2.973)
Turnip (n = 24)	16 (35.6)	8 (17.8)	0.392 (0.147-1.042)	0.447 (0.151-1.259)	0.427 (0.139-1.233)	0.434 (0.139-1.277)
Boza (n = 0)	-	-	NA	NA	NA	NA
Homemade yogurt (n = 80)	44 (97.8)	36 (80)	0.091 (0.011 - 0.752)*	0.098 (0.005-0.589)*	0.182 (0.009-1.149)	0.158 (0.008-1.034)
Yogurt (n = 8)	0 (0)	8 (17.8)	20.627 (1.152-369.195)	NA	NA	NA
Kefir (n = 15)	11 (24.4)	4 (8.9)	0.302 (0.088-1.033)	0.290 (0.072-0.986)*	0.317 (0.077-1.096)	0.324 (0.078-1.146)
Cheese (n = 51)	33 (73.3)	18 (40)	0.242 (0.100-0.590)*	0.235 (0.087-0.594)*	0.263 (0.096-0.681)*	0.278 (0.100-0.731)*
Tarhana (n = 81)	42 (93.3)	39 (86.7)	0.464 (0.109-1.985)	0.407 (0.073-1.825)	0.391 (0.064-1.896)	0.390 (0.059-1.993)
Olive oil (n = 81)	45 (100)	36 (80)	0.042 (0.002-0.750)*	NA	NA	NA

¹Adjusted for gender and time spent outside; ²adjusted for gender and time spent on screen; ³adjusted for gender, time spent outside, and time spent on screen. *Denotes statistical significance. NA: not applicable; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

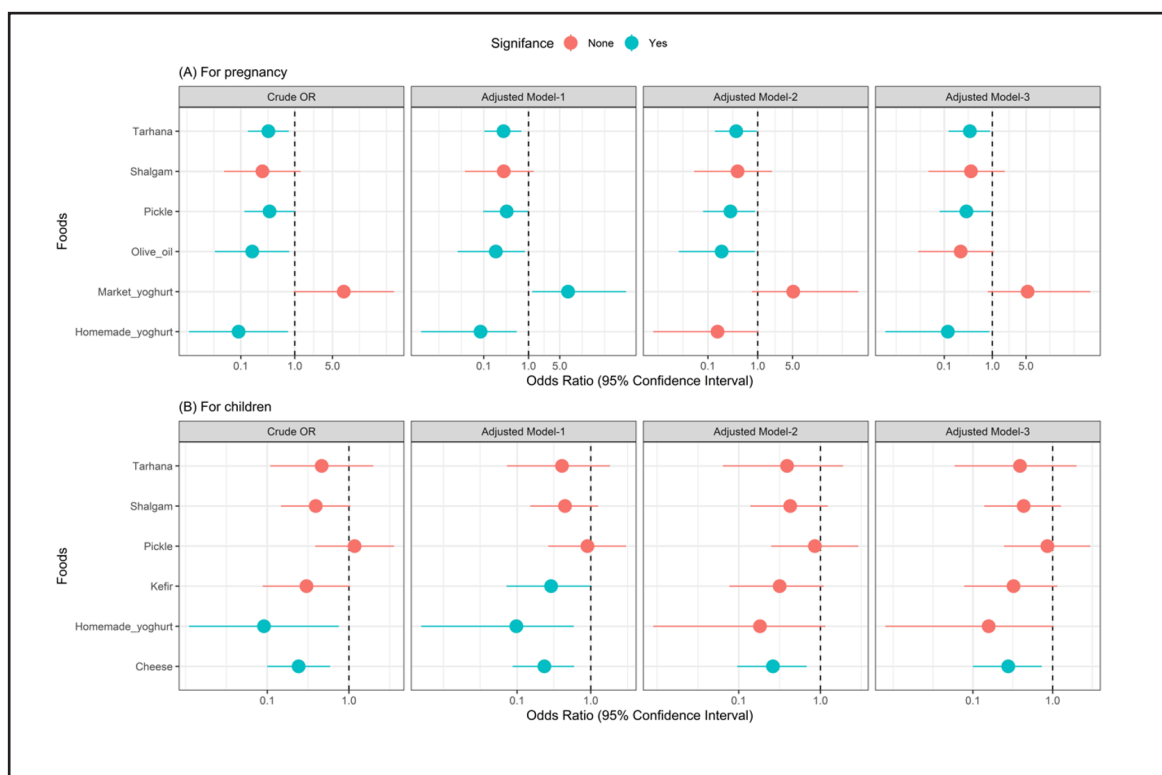


Figure 1.

Adjusted odds ratios (ORs) with 95 % confidence intervals (95 % CIs) for the risk of Hashimoto disease. Adjusted Model 1 was adjusted for sex and time spent outside playing. Adjusted Model 2 were adjusted for sex and time spent on screen. Adjusted Model 3 was adjusted for sex, time spent outside playing, and time spent on screen.

THE RELATIONSHIP BETWEEN CHILDREN'S FERMENTED FOOD CONSUMPTION HABITS AND RISK OF HASHIMOTO'S DISEASE

The effect of children's fermented food consumption habits on the risk of developing Hashimoto's disease is given in table II. Considering the unadjusted results (crude model, Fig. 1A, second row, first column), the risk of HT in children who consumed homemade yogurt (44/45 vs. 36/45, OR: 0.091 [95 % CI: 0.011 to 0.752]), cheese (33/45 vs. 18/45, OR: 0.242 [95 % CI: 0.100 to 0.590]) and olive oil (45/45 vs. 36/45, OR: 0.042 [95 % CI: 0.002 to 0.750]) was found to be significantly lower than in children who did not consume it. However, no significant association was found between children's consumption of pickles, turnips, market yogurt, kefir, and tarhana and the risk of HT. Considering the model adjusted for children's gender and the time they spent outside the home for play (adjusted model 1, Fig. 1, second row, second column), the risk of developing Hashimoto's disease was significantly lower in children who consumed homemade yogurt (adj. OR: 0.098 [95 % CI: 0.005 to 0.589]), kefir (adj. OR: 0.290 [95 % CI: 0.072 to 0.986]) and cheese (adj. OR: 0.235 [95 % CI: 0.087 to 0.594]) compared to those who did not consume it. The model adjusted for children's gender and time spent in front of

the screen (adjusted model 2, Fig. 1, second row, third column) and the model adjusted for gender, time spent outside playing, and time spent in front of the screen (adjusted model 3, Fig. 1, second row, fourth column), it was seen that the risk of developing Hashimoto's disease was significantly lower in children who consumed only cheese compared to those who did not consume cheese (adj. OR: 0.263 [95 % CI: 0.096 to 0.681] and adj. OR: 0.278 [95 % CI: 0.100 to 0.731], respectively). Results regarding children's consumption of boza (calculations were not made in the Crude model because the number of children consuming boza was insufficient), market yogurt, and olive oil could not be calculated for corrected models due to the small number of data.

FURTHER ANALYSIS: THE EFFECT OF SOME FERMENTED FOODS AND CHILDREN'S GENDER, TIME SPENT IN FRONT OF SCREENS, AND TIME SPENT OUTSIDE PLAYING ON THE RISK OF DEVELOPING HASHIMOTO'S DISEASE

Generalized linear models were established to see the effects of some fermented foods mothers consume during pregnancy, children's gender, the time they spend in front of the screen, and

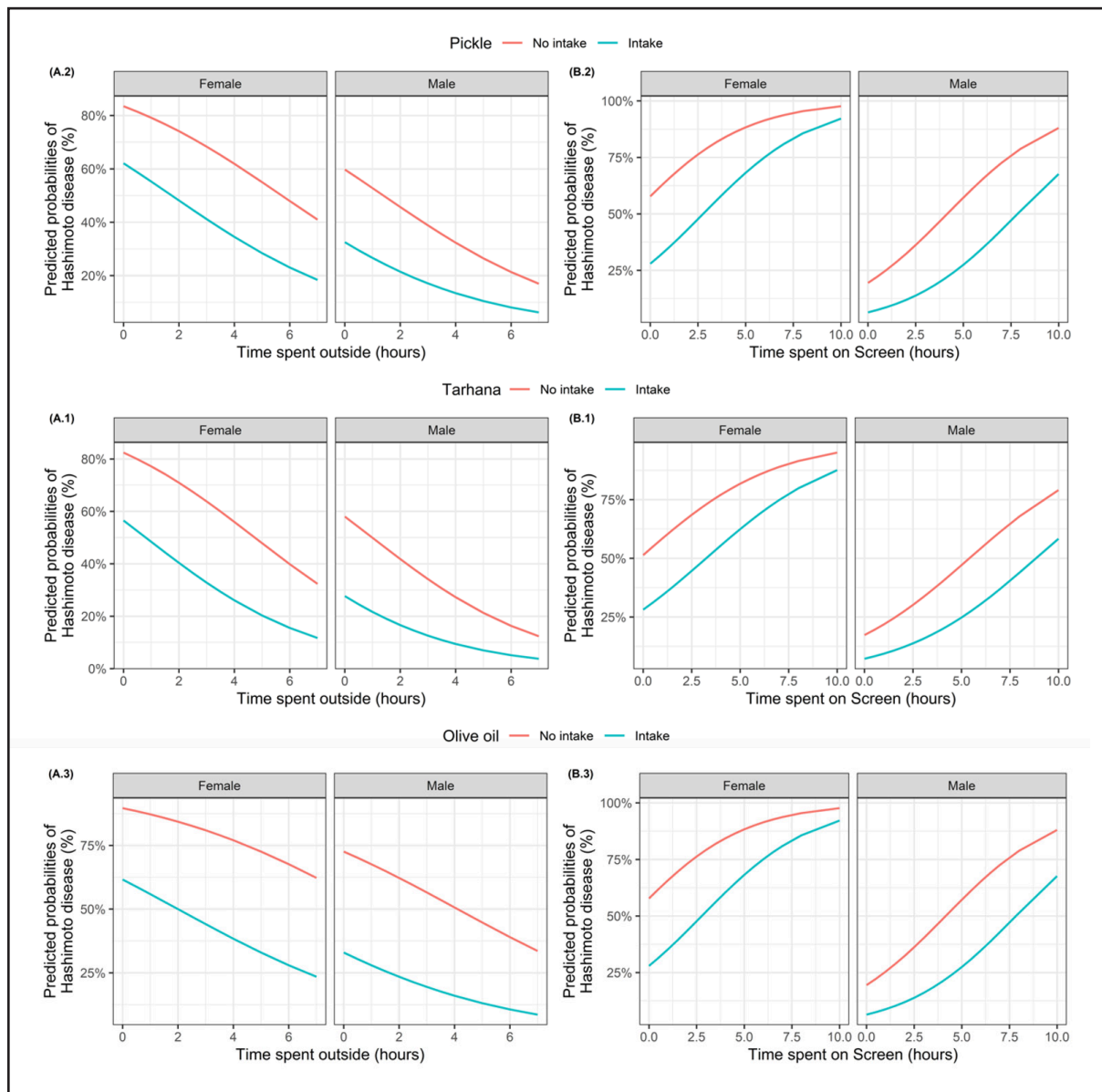


Figure 2.

Marginal effect plots with the effect of changes in the time spent outside for playing and time spent on screen stratified by sex of children for foods on the predicted risk of development of Hashimoto disease in children from a multiple generalized linear model considering binomial distribution.

the time they spend outside playing on the risk of developing Hashimoto's disease in children. The results of mothers consuming pickles, tarhana, and olive oil (other foods were not visualized due to missing observations or analysis results or were found to be statistically insignificant in previous studies, Table II) were presented visually. According to the results, girls have a higher risk of HT than boys, and it has been observed that increasing the time spent playing outside the home reduces the risk of developing HT but this risk increases with the increase in time spent in front of the screen (Fig. 2).

DISCUSSION

In our study, the risk of HT in children of mothers who consumed pickles, homemade yogurt, and olive oil during pregnancy was significantly lower. It was also found that the risk of HT was lower in children who consumed homemade yogurt, olive oil, and cheese. When we evaluated the data with adjusted models and the significantly increased risk for HT in the female gender, the increase in time spent playing outside and the decrease in time spent in front of the screen were the most critical factors in the

risk of developing HT. In the adjusted models, we observed the risk-reducing effects of fermented food consumption, although generally at different rates.

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most widespread autoimmune thyroid disease worldwide. Microbiota changes may easily affect thyroid homeostasis. In addition to genetic and environmental influences, there is also an argument that the occurrence and progression of autoimmune thyroid disorders can be significantly affected by an altered gut microbial composition and even by overt dysbiosis (15).

Fermented milk products can modulate many immunological mechanisms with probiotic effects. Some studies have attempted to modify the progression of different inflammatory and atopic disorders in which the immune system plays a key role. Although not specific to HT, studies have been conducted on the linkage between nutrition and some diseases known to be autoimmune-based. Amital et al. (16) studied this effect in an animal model of antiphospholipid syndrome (APS) by supplementing the daily intake of animals with a probiotic blend (containing yogurt and Actimel®). The level of autoantibodies was markedly suppressed ($p < 0.05$) in mice fed Actimel® and yogurt. Actimel® and yogurt have demonstrated an immunological effect on Balb/c mice inoculated with beta2GPI to induce APS disease. Our study demonstrated the effects of fermented dairy products such as yogurt and cheese on reducing the risk of HT.

However, FF may have various potential benefits over probiotic supplements or foods. It has been demonstrated that the metabolites produced by the gut microbiota, such as SCFA, soar in plasma and stool samples after consuming yogurt (17). It has also been proposed that SCFA may have anti-inflammatory features (18). It has been suggested that factors affecting the gut microbiota and SCFA production may influence immune and inflammatory responses (19).

In addition, tryptophan, an essential amino acid, exists in foods such as fish, red meat, yogurt, eggs, and many vegetables (12). The immunomodulatory indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme transforms tryptophan to kynurenine, and indoleamine 2,3-dioxygenase activity is associated with suppression of T-cell responses, promotion of T regulatory (Treg) cells, and immunity (12). Overstimulated CD4+ T-cells are known to play a major role in the pathogenesis of HT. T-cells have two functions in the pathogenesis of HT. Helper type 2 (Th2) cells lead to overstimulation and production of B-cells and plasmatic cells that produce antibodies against thyroid antigens leading to thyroiditis (20). Although we did not evaluate FF metabolites in our study, we showed that many FFs, especially yogurt, reduce the risk of HT. However, more in-depth studies on the mechanisms of FF effect are necessary.

Maternal dietary changes during pregnancy, including calorie restriction, micronutrient intake, and macronutrient intake, result in early-life conformation that can have long-term effects on the child (21). For instance, a recent study showed that maternal dietary quality during pregnancy was associated with the dietary quality of 14-year-old teenagers (22). These results indicate that maternal nutrition during pregnancy and lactation is probably essential for the health and disease of the offspring.

Recent studies have suggested that microbial transfer from mother to offspring may begin during pregnancy and arrange a precursor microbiome. In a normal, healthy pregnancy, microbial DNA can be detected in amniotic fluid, placenta and umbilical cord, fetal membranes, blood, and meconium (23). In our study, there was a significant relationship between mothers' fermented food consumption habits during pregnancy and their children's risk of HT since the mothers' pregnancy period, which may cause controversy regarding the safety of the answers given by the mothers. However, most mothers stated that their pregnancy and current habits were similar.

Breast milk is a fully adapted nutritional resource for the newborn and a practical set of immune-active molecules that deal with infections and generate mucosal immune responses. Breastfeeding has been linked to a reduced incidence of autoimmune diseases (for example, diabetes, multiple sclerosis, celiac disease, and asthma), which is thought to be through protection against anti-inflammatory properties, early infections, antigen-specific tolerance induction, and regulation of the infant's microbiome (24). In our study, the breastfeeding duration of children in the HT group was shorter than that of healthy children, although not significantly. However, the duration of the exclusive breastfeeding period is significantly shorter in children with HT.

Numerous studies have pointed out that smoking causes different effects on the thyroid gland. Although there are debates that both active and passive smoking during pregnancy can alter maternal and fetal thyroid function, further studies are needed to clarify the effects of smoking on thyroid pathophysiology. The effect of smoking on Hashimoto's thyroiditis has not been as well documented as in Graves' disease. In addition, studies have shown that the presence of thyroglobulin antibodies, thyroid peroxidase antibodies, and hypothyroidism is lower in smokers (25). However, the fact is that one or more of the more than 4000 chemicals found in tobacco can affect fetal immune regulation. In our study, we found that active or passive smoking was significantly higher during pregnancy and postnatal period in HT group mothers.

Clarke et al. (26) noted that occupancy in rural areas that were less "clean" in early childhood substantially decreased the risk of forming papillary thyroid cancer in adulthood. In recent years, many studies have addressed the relationship between environmental infections (mostly parasitic) and autoimmune diseases (inflammatory bowel and multiple sclerosis) (27,28), suggesting that exposure to microbes affects the immune system and modulates host overreactions. In our study, when we questioned the frequency of village visits of the participants, we showed that the visits were significantly less in the HT group. In addition, children in the healthy group had longer time to play outside with friends and shorter screen time.

Existing studies have shown that house dust is an essential source of exposure to environmental microorganisms. The house dust microbiota is an important modulator of immune metabolic and cellular functions that respond to inflammatory signals associated with human diseases (29). Studies also show that spending time outdoors can protect against multiple sclerosis, allergic

diseases, and chronic diseases (30-32). Additionally, increased screen time, in addition to causing you to stay at home longer, may also be associated with an increased risk of HT due to stress triggers in the content watched and exposure to blue light. More comprehensive studies are needed on this subject.

Our study has some shortcomings that require further research. It did not analyze the effects of intake volume but only whether some of the fermented foods were consumed. Another limitation is that the population included in the study was not very large and was selected from an urban area in Turkey, so our findings may not be generalizable or adaptable to other populations.

In conclusion, as far as we know, this study is the first analysis from Turkey to evaluate the frequency of Turkish FF consumption among children with HT and healthy children. FF consumption may be associated with HT, along with other environmental factors we examined in our study, such as smoking exposure, sleep habits, screen time, frequency of illness, and village visits etc. Studies with more extensive series, including their conversion to microbiota, are needed to evaluate the efficacy of FF consumption on the pathogenesis of HT.

REFERENCES

- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335(2):99-107. DOI: 10.1056/NEJM199607113350206
- Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(1):44-8. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3280113d1a
- Burek CL, Talor MV. Environmental triggers and autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun* 2009;33(3-4):183-9. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.001
- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J* 200;6:5. DOI: 10.1186/1743-422X-6-5
- Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:569-78. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.121
- Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008;57(10):2555-62. DOI: 10.2337/db08-0331
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9(5):313-23. DOI: 10.1038/nri2515. Erratum in: *Nat Rev Immunol* 2009;9(8):600.
- Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol* 2017;44:94-102. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.11.010
- Bao Y, Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Wang L, Dong X, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* P-8 on lipid metabolism in hyperlipidemic rat model. *Eur J Lipid Sci Technol* 2012;114:1230-6. DOI: 10.1002/ejlt.201100393
- Castellone V, Bancalari E, Rubert J, Gatti M, Neviani E, Bottari B. Eating Fermented: Health Benefits of LAB-Fermented Foods. *Foods* 2021;10(11):2639. DOI: 10.3390/foods10112639
- Hilimire MR, DeVlyder JE, Forestell CA. Fermented foods, neuroticism, and social anxiety: An interaction model. *Psychiatry Res* 2015;228(2):203-8. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.04.023
- Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2024;58(6):533-53. DOI: 10.1097/MCG.0000000000002002
- Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World J Gastroenterol* 2014;20(43):16095-100. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16095
- Celik V, Beken B, Yazicioglu M, Ozdemir PG, Sut N. Do traditional fermented foods protect against infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(5):540-6. DOI: 10.1111/pai.13045
- Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19(4):293-300. DOI: 10.1007/s11154-018-9467-y
- Amital H, Gilburd B, Shoenfeld Y. Probiotic supplementation with *Lactobacillus casei* (Actimel) induces a Th1 response in an animal model of antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:661-9. DOI: 10.1196/annals.1423.069
- Rizkalla SW, Luo J, Kabir M, Chevalier A, Pacher N, Slama G. Chronic consumption of fresh but not heated yogurt improves breath-hydrogen status and short-chain fatty acid profiles: a controlled study in healthy men with or without lactose maldigestion. *Am J Clin Nutr* 2000;72(6):1474-9. DOI: 10.1093/ajcn/72.6.1474
- Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, Vidal A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(20):2826-32.
- Roduit C, Frei R, Loss G, Büchele G, Weber J, Depner M, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(1):130-6.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.043
- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15(6):788-830. DOI: 10.1210/edrv-15-6-788
- Jazwiec PA, Sloboda DM. Nutritional adversity, sex and reproduction: 30 years of DOHaD and what have we learned? *J Endocrinol* 2019;242(1):T51-T68. DOI: 10.1530/JOE-19-0048
- Bjerregaard AA, Halldorsson TI, Tetens I, Olsen SF. Mother's dietary quality during pregnancy and offspring's dietary quality in adolescence: Follow-up from a national birth cohort study of 19,582 mother-offspring pairs. *PLoS Med* 2019;16(9):e1002911. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002911. Erratum in: *PLoS Med* 2019;16(11):e1003004. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003004
- Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70(11):1356-71. DOI: 10.1111/all.12700
- Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: Programming health from the beginning. *Am J Reprod Immunol* 2018;79(1). DOI: 10.1111/aji.12778
- Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ozegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland—an update. *Endokrynol Pol* 2014;65(1):54-62. DOI: 10.5603/EP.2014.0008
- Clarke CA, Reynolds P, Oakley-Girvan I, Lee E, Lu Y, Yang J, et al. Indicators of microbial-rich environments and the development of papillary thyroid cancer in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol* 2015;39(4):548-53. DOI: 10.1016/j.canep.2015.04.014
- Correale J, Farez MF. The impact of environmental infections (parasites) on MS activity. *Mult Scler* 2011;17:1162-9. DOI: 10.1177/1352458511418027
- Correale J, Gaitan MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol Scand* 2015;132:46-55. DOI: 10.1111/ane.12431
- Shan Y, Wu W, Fan W, Haahtela T, Zhang G. House dust microbiome and human health risks. *Int Microbiol* 2019;22(3):297-304. DOI: 10.1007/s10123-019-00057-5
- Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJH, Fuentes E, Comerlati P, et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2020;75(9):2170-84. DOI: 10.1111/all.14177
- Sebastian P, Cherbuin N, Barcellos LF, Roalstad S, Casper C, Hart J, et al. Association Between Time Spent Outdoors and Risk of Multiple Sclerosis. *Neurology* 2022;98(3):e267-78. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013045
- Beyer KMM, Szabo A, Hoormann K, Stolley M. Time spent outdoors, activity levels, and chronic disease among American adults. *J Behav Med* 2018;41(4):494-503. DOI: 10.1007/s10865-018-9911-1



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Paciente anciano

Análisis del estado nutricional y el bienestar en personas mayores de 65 años en la provincia de Guadalajara (España)

Assessment of nutritional status and well-being in people over 65 years old in the province of Guadalajara (Spain)

Alicia Rodríguez Batanero¹, Sara Sanz Rojo², Isabel Font Jiménez³

¹Enfermería. Centro de Salud 2 Balconcillo (SESCAM). Guadalajara. Departamentos de ²Farmacia y Nutrición, y ³Enfermería. Facultad de Medicina. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid

Resumen

Introducción: el bienestar es un pilar fundamental de la salud, basado en la felicidad, la satisfacción con la vida, las emociones y la realización personal. Este bienestar, al igual que la salud en general, está influido por el estado nutricional.

Objetivo: analizar la asociación existente entre el bienestar y el estado nutricional en personas mayores de 65 años.

Metodología: estudio de diseño correlacional, descriptivo, de corte transversal con una muestra de 120 pacientes de un centro de atención primaria urbano de la provincia de Guadalajara que pertenece al Sistema Sanitario de Castilla-La Mancha (SESCAM). Se han recogido datos a partir de los cuestionarios validados sobre el estado nutricional, como son el Mini-Nutritional Statement (MNA) y el test de adherencia a la dieta mediterránea, y sobre el bienestar emocional, como son la escalera de felicidad de Gallup, la escala de satisfacción de Diener y la escala de bienestar emocional de Warwick-Edinburgh (EBMWE). Se calcularon las correlaciones entre las puntuaciones de las escalas (valores cuantitativos), mostrándose el coeficiente de Spearman (ρ), el número de observaciones y el valor de p de la correlación además de la asociación entre las escalas categorizadas utilizando la prueba χ^2 , la prueba exacta de Fisher, la t de Student, la U de Mann-Whitney, el ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis.

Resultados: los participantes, con una edad media de 74 años ($DE: \pm 5,06$), de los cuales un 55 % ($n = 66$) son mujeres, presentaban en su mayoría un buen estado nutricional (91,7 %), con una adecuada adherencia a la dieta (55 %), con satisfacción por la vida (98,3 %), con felicidad (81,48 %) y con bienestar emocional (53 %). La correlación entre la escala de felicidad y la de MNA muestra que el 80 % de los pacientes en estado de malnutrición sufren o lo pasan mal, igual que sucede con el correlacional entre la escala de satisfacción de Diener y la escala MNA. Por otro lado, no son significativas las correlaciones entre la escala de bienestar emocional (EBMWE) y la MNA; tampoco entre el test de adherencia a la dieta mediterránea y la escala de satisfacción, ni entre la escalera de felicidad y la escala EBMWE.

Conclusiones: las personas con malnutrición por exceso o riesgo de desnutrición y aquellas con baja adherencia a la dieta mediterránea muestran niveles de menor felicidad y mayor insatisfacción. Se necesitarían más estudios que corroborasen nuestros resultados.

Palabras clave:

Estado nutricional.
Bienestar. Felicidad.
Satisfacción con la vida.
Escala de bienestar emocional de Warwick-Edinburgh (EBMWE). Test de adherencia a la dieta mediterránea.

Recibido: 25/06/2024 • Aceptado: 06/04/2025

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Rodríguez Batanero A, Sanz Rojo S, Font Jiménez I. Análisis del estado nutricional y el bienestar en personas mayores de 65 años en la provincia de Guadalajara (España). Nutr Hosp 2025;42(3):437-446
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05394>

Correspondencia:

Alicia Rodríguez Batanero. Centro de Salud 2 Balconcillo (SESCAM). Av. del Ejército, 20. 19004 Guadalajara
e-mail: arodrigalvarez@sescam.jccm.es

Abstract

Introduction: well-being is a fundamental pillar of health, based on happiness, satisfaction with life, emotions and personal fulfillment. This well-being, like health in general, is influenced by nutritional status.

Aims: to analyze the existing association between well-being and nutritional status in people over 65 years of age.

Material and methods: a cross-sectional descriptive correlational design study with a sample of 120 patients from an urban primary care center in the province of Guadalajara, which belongs to the Castilla-La Mancha Health System (SESCAM). Data have been collected from validated nutritional status questionnaires, such as the Mini-Nutritional Statement (MNA) and the Mediterranean diet adherence test; on emotional well-being such as the Gallup Happiness Scale, the Diener Satisfaction Scale and the Warwick-Edinburgh Emotional Well-Being Scale (EBMWE). Correlations between the scale scores (quantitative values) were calculated, showing the Spearman coefficient (ρ), the number of observations and the p -value of the correlation in addition to the association between the categorized scales, using the χ^2 test, Fisher's exact test, Student's t , Mann Withney U, ANOVA or Kruskal-Wallis test.

Results: the participants, with a mean age of 74 years (SD: ± 5.06), of which 55 % ($n = 66$) are women, mostly had a good nutritional status (91.7 %), with adequate adherence to the diet (55 %), with life satisfaction (98.3 %), with happiness (81.48 %) and with emotional well-being (53 %). The correlation between the happiness scale and the MNA scale shows that 80 % of patients in a state of malnutrition are suffering or struggling, just as it happens in the correlation between the Diener satisfaction scale and the MNA scale. On the other hand, the correlations between the emotional well-being scale (EBMWE) and MNA are not significant; neither are they between the test of adherence to the Mediterranean diet and the satisfaction scale, nor between the happiness scale and the EBMWE scale.

Conclusions: people with excess malnutrition, or risk of malnutrition, and those with low adherence to the Mediterranean diet show levels of lower happiness and greater dissatisfaction. More studies would be needed to corroborate our results.

Keywords:

Nutritional status.
Well-being. Happiness.
Satisfaction with life.
Warwick-Edinburgh
Emotional Well-Being
Scale (EBMWE) scale.
Mediterranean diet
adherence test.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional es un hecho que afecta principalmente a los países desarrollados, con una tasa cerca del 21 % en España y Europa. Esto representa grandes desafíos, a nivel, político, económico y social (1).

El envejecimiento, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un fenómeno continuo, heterogéneo, universal e irreversible que conlleva una progresiva disminución de la capacidad de adaptación (2,3).

La OMS explica el envejecimiento como un proceso biológico, resultado de una acumulación de daños moleculares y celulares a lo largo de la vida, que producen un descenso gradual de las capacidades, tanto físicas como psíquicas, unido a un aumento del riesgo de padecer enfermedades y de fallecimiento. Es un proceso distinto en cada persona, en el que se considera que los cambios biológicos van asociados a otros factores influyentes como la nutrición, la satisfacción con la vida o el bienestar (4).

La esperanza de vida ha ido aumentando en las últimas décadas, favorecida por la mejora de las condiciones de vida, la nutrición y la aplicación de las nuevas tecnologías al diagnóstico y el tratamiento en la sanidad, entre otros factores. Uno de los grandes retos actuales es mantener un buen estado de salud a lo largo de esta última etapa de la vida en la que el lugar de residencia y los hábitos de vida de cada persona influyen de manera notable en el bienestar en general (5,6).

Dentro de este bienestar en la salud se incluye el bienestar psicológico como fundamental en la tercera edad para la calidad de vida, ya que influye en la felicidad y la satisfacción general. La noción de bienestar mental se refiere a una interacción compleja de procesos psicológicos que abarcan tanto los afectos negativos como los positivos, así como el sentimiento de compromiso y la satisfacción duradera con la vida (7).

Se pueden distinguir dos aspectos del bienestar mental: el bienestar hedónico, enfocado a los sentimientos de felicidad y la manera positiva en que las personas experimentan su vida,

además de la satisfacción con la vida (bienestar subjetivo), y el bienestar eudaimónico, enfocado al sentido de propósito y significado en la vida, unido a la manera en la que se afrontan los retos de la vida y los esfuerzos empleados para conseguir las metas (bienestar psicológico). El bienestar psicológico en las personas ancianas es fundamental para su calidad de vida, ya que influye en su felicidad y satisfacción general. Mantener conexiones sociales, participar en actividades significativas y fomentar la autonomía son claves para la salud mental. Además, el apoyo emocional y la atención de las necesidades pueden ayudar a prevenir la soledad y la depresión en esta etapa de la vida (8).

La investigación sobre bienestar psicológico y salud en edades avanzadas se encuentra en una etapa inicial. En el estudio de Rodríguez-Hernández se analiza cómo el bienestar hedónico (la búsqueda del placer) y el bienestar eudaimónico (el sentido y propósito de la vida) influyen en la felicidad de los mayores. Este estudio proporciona evidencia científica de que tanto el bienestar hedónico como el eudaimónico, así como la forma en que las personas evalúan su vida, son importantes para la salud y la calidad de vida a medida que envejecemos (8).

El cuidado de la salud de las personas mayores de 65 años implica no solo abordar de manera efectiva el tratamiento de las enfermedades existentes sino también actuar en la prevención, con la alimentación como uno de los pilares. Una nutrición adecuada resulta eficaz no solo para prolongar la vida sino también para mejorar su calidad, favoreciendo el envejecimiento saludable (9,10). Una alimentación inadecuada tiene consecuencias para la salud mental y, por ende, para la calidad de vida percibida (11,12). El estudio de Mantzorou y Vadikolias muestra que la prevalencia de la desnutrición está asociada directamente al deterioro cognitivo y la depresión (13).

Consideramos como nutrición adecuada aquella que cubre las necesidades de la persona durante el crecimiento y el desarrollo, así como en el mantenimiento y la protección de los distintos órganos en las diferentes etapas del ciclo vital. Es por ello que

entendemos por alimentación saludable aquella que es apta para cubrir las necesidades nutricionales y energéticas de la persona. Este es el pilar fundamental en las dos etapas del envejecimiento: en las personas mayores de 65 años, es decir, en la tercera edad y en las personas mayores de 80 años, la cuarta edad. Cuando las personas van envejeciendo, sus necesidades energéticas disminuyen, si bien sufrirán si aparecen distintas patologías. Los estudios sobre nutrición y envejecimiento destacan la importancia de la nutrición para satisfacer las nuevas demandas fisiológicas y capacidades físicas asociadas al envejecimiento, ya que una ingesta baja de alimentos y una dieta de mala calidad mantenida durante un período prolongado pueden provocar un menor estado nutricional y pérdida de peso (14). Lo que se revela en estos estudios es la importancia de la perspectiva cultural sobre la alimentación y el envejecimiento de las personas mayores (15,16). En general, un mayor número y calidad de las relaciones y contactos sociales se asocian a una mejor calidad de la dieta. Esto puede estar relacionado con estados psicológicos positivos que lo fomentan (14). Mantener una dieta de calidad impacta en el estilo de vida, factor clave relacionado con el bienestar que favorece el envejecimiento saludable (17).

En nuestro estudio, la valoración del estado nutricional está basada en la escala Mini Nutritional Assessment (MNA), herramienta de cribado que permite identificar a las personas en riesgo de desnutrición (18), y en el test de adherencia a la dieta mediterránea, como instrumento de valoración nutricional de los hábitos alimentarios (19).

Estos datos demuestran la importancia de conocer la asociación entre bienestar y nutrición en las personas mayores. El objetivo de este estudio es establecer una asociación entre el bienestar y el estado nutricional; para ello se han tomado como muestra a las personas mayores de 65 años de una región de España con el fin de dar respuesta a nuestra hipótesis: si existe una relación entre el estado nutricional y el bienestar.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio que se ha llevado a cabo es un diseño correlacional descriptivo de corte transversal. El ámbito del estudio ha sido un centro de atención primaria de salud urbano, perteneciente al sistema sanitario de Castilla-La Mancha (SESCAM), de la provincia de Guadalajara durante el periodo de febrero a mayo de 2020.

PARTICIPANTES

Se entrevistó a las personas mayores de 65 años adscritas al centro de atención primaria de salud que acudieron a la consulta de febrero a mayo de 2020, donde se hizo una captación aleatoria. Se invitó a los pacientes a participar en el momento en que acudieron a la consulta de manera programada o a demanda. Se les informó de los objetivos del estudio y se les entregó el consentimiento informado. Los participantes que aceptaron

participar cumplieron las escalas de manera autónoma en presencia del investigador, lo que permitió contestar las dudas que pudieran ir surgiendo.

Estos pacientes cumplían los criterios de inclusión del estudio: saber leer y escribir en castellano correctamente y no presentar signos de demencia según un *mini-mental state examination* por debajo de 24. Se excluían del estudio las personas en tratamiento paliativo, las inmovilizadas/encamadas en el domicilio que no acudiesen al centro de salud y aquellas a cargo de un cuidador formalizado.

A partir de la población general de Guadalajara, se calculó el tamaño muestral, asumiendo que el grupo 1 es el grupo "con riesgo de malnutrición o con malnutrición" (puntuación < 12 en la MSNA) y el grupo 2 es el grupo bien nutrido; con un riesgo alfa de un 5 % y un riesgo beta de un 20 % (potencia del 80 %), se estiman 50 pacientes en cada grupo para discernir una diferencia promedio en las escalas elegidas (desviación típica de 2 puntos en el grupo 1 y de 1,5 en el grupo 2). Serían por tanto necesarios 100 pacientes en total. Se incrementa el tamaño muestral hasta 120 sujetos para incrementar la potencia estadística y permitir un mejor ajuste en el análisis multivariado. Se respetó la aleatoriedad y no hubo valores perdidos.

Se utilizarán diferentes variables sociodemográficas, nutricionales y de bienestar:

- *Variables sociodemográficas*: edad, sexo, lugar de residencia, vive solo o acompañado, ingresos anuales, nivel de estudios, situación laboral y estado civil.
- *Nutricionales*: hábitos alimentarios, nivel de desnutrición, adherencia a la dieta mediterránea y medidas antropométricas; estas variables se valoran siguiendo diferentes escalas validadas en castellano: Mini Nutritional Assessment (18), test de adherencia a la dieta mediterránea (19) y medición de medidas antropométricas (peso, talla, IMC).
- *Bienestar*: el nivel de bienestar se ha englobado en tres escalas, todas ellas validadas en castellano. La escalera de felicidad de Gallup, la escala de bienestar mental de Warwick-Edinburgh (EBMWE) y la escala de satisfacción con la vida de Diener (20-22).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico de los datos recogidos en cada una de las escalas nombradas con la ayuda del programa informático IBM SPSS Statistics versión 25. Este permite explorar la asociación entre las escalas utilizadas. Para la asociación entre escalas categorizadas, se ha utilizado la prueba del chi-cuadrado (χ^2) o, en el caso de que en alguna de las casillas de la tabla hubiera algún valor pequeño (< 5), la prueba exacta de Fisher.

Para el análisis de los datos se han establecido relaciones entre las diferentes variables. Iniciamos el análisis valorando las asociaciones entre las escalas de valoración del bienestar emocional y el estado nutricional y la adherencia a la dieta mediterránea. Por ello se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) (23).

ASPECTOS ÉTICOS

Se ha tenido en cuenta la Declaración de Helsinki (24). El estudio ha sido evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Guadalajara con el número de registro 12/2020.

Los datos mostrados en los resultados han sido anonimizados para evitar que se reconozca a las personas participantes, manteniendo así la confidencialidad de los datos a través de la codificación de los mismos. Se ha respetado la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos personales y garantía de los derechos digitales.

Todos los pacientes que participaron aceptaron libremente firmar el consentimiento informado para ser incluidos en el estudio. Se les explicaron los objetivos del estudio y que podrían abandonarlo en cualquier momento sin perjuicio. Además, se informó al paciente que su aceptación no afectaría al cuidado recibido en la consulta por parte del profesional, para que no se sintiese coaccionado.

RESULTADOS

Se reclutaron 120 personas adscritas al centro de salud del estudio, con una media de edad de 74 años (DE: $\pm 7,017$) y con un porcentaje de hombres (45,7 %) similar al de la población general de esta región. Los datos sociodemográficos se muestran en la tabla I. Todos ellos cumplían los criterios de inclusión; al inicio de la entrevista se les pasaba el test cognitivo mini-mental.

El análisis de los datos generales muestra los resultados de la asociación entre las escalas de nutrición y de bienestar recogidas. En ellas destacamos que los participantes presentaban en su mayoría un buen estado nutricional (91,7 %), si bien el IMC nos muestra que la población presentaba mayoritariamente sobrepeso y obesidad con una adecuada adherencia a la dieta (55 %), con satisfacción con la vida (98,3 %), con felicidad (81,48 %) y con un bienestar emocional (53 %) (Tabla II).

Según la edad, vemos que son más las personas de 80 o menos años que presentan buen bienestar emocional en la escala EBMWE (51,08 %) frente a las que presentan malestar emocional en el mismo rango edad; además también se aprecia cómo las personas menores de 80 años presentan mejor bienestar emocional (77,04 %) que las personas mayores de 80 años. En cuanto a la escala de satisfacción de Diener, se demuestra que las personas menores de 80 años se encuentran más satisfechas (77,91 %) que las personas mayores de 80 años. La escalera de felicidad de Gallup demuestra que los pacientes menores de 80 años se encuentran más felices (79,78 %) que los pacientes mayores de 80 años. En cuanto al estado nutricional, las personas de 80 menos años presentan un estado nutricional normal (79,09 %) según la escala Mini Nutritional, y pasa lo mismo en este grupo de edad según el test de adherencia a la dieta mediterránea, en el que presentan una mejor adherencia a dicha dieta mediterránea (72,72 %) los pacientes de 80 o menos años que los mayores de 80 años, por lo que podemos decir que

los pacientes menores de 80 años presentan mejor bienestar emocional, se encuentran más satisfechos con la vida y son más felices, además de presentar un mejor estado nutricional y una mejor adherencia a la dieta mediterránea.

Según el sexo, se demuestra que las mujeres presentan mejor bienestar emocional (53,03 %) que los hombres. También se demuestra que las mujeres se encuentran más satisfechas con la vida (55,08 %) que los hombres y que las mujeres son más felices (53,19 %) que los hombres. Además, en referencia al estado nutricional, las mujeres presentan un estado de nutrición normal (53 %) según la escala Mini Nutritional frente a los hombres. En cambio, en el test de adherencia a la dieta mediterránea, tanto las mujeres como los hombres presentan una buena adherencia.

Según la convivencia, se demuestra en el estudio que las personas que viven en pareja presentan mejor bienestar emocional (70,21 %) que las que viven solas. Igualmente, las personas que conviven en pareja están más satisfechas con la vida (66,66 %)

Tabla I. Datos sociodemográficos

	Participantes (n = 120)	
Edad	Edad (años cumplidos), mediana [Q1; Q3]	74,0 [69,0; 80,0]
Sexo (n, %)	Hombre	54 (45,7)
	Mujer	66 (55,0)
Estado civil (n, %)	Casado/a	75 (62,5)
	Viudo/a	30 (25,0)
	Divorciado/a	9 (7,5)
	Soltero/a	6 (5,0)
Conviviente (n, %)	Solo/a	32 (26,67)
	Pareja	65 (54,17)
	Hijo/as	12 (10)
	Otros	11 (9,17)
Situación laboral (n, %)	Jubilado/a	115 (95,8)
	Trabajador/a	5 (4,2)
Ingresos anuales, mediana [Q1; Q3]		20.000 [14.000; 22.000]
Nivel de estudios (n, %)	Sin estudios	76 (63,33)
	Secundaria	30 (25)
	Primaria	9 (7,5)
	Universidad	5 (4,17)
Peso (kg), media $\pm$ DE		75,9 $\pm$ 14,9
IMC (kg/m ²), mediana [Q1; Q3]		28,9 [26,28; 33,52]
IMC, categoría (n, %)	Normal	5 (4,17)
	Sobrepeso	65 (54,17)
	Tipo I	28 (23,33)
	Tipo II	17 (14,17)
	Tipo III	5 (4,17)

Fuente: elaboración propia. IMC: índice de masa corporal.

que las que viven solas y, finalmente, las personas que viven en pareja se encuentran más felices (67,90 %) que las que viven solas. En cuanto al estado nutricional, los resultados van en la misma línea: las personas de 80 o menos años presentan más a menudo un estado nutricional normal (67,77 %), al igual que las personas que conviven en pareja presentan una adherencia a la dieta mediterránea mejor (74,54 %) que la de las personas que viven solas.

Según el nivel de estudios, vemos que las personas sin estudios presentan mejor bienestar emocional (63,33 %) que las personas con el nivel más alto de estudios, que es el universitario. Las personas sin estudios están más satisfechas con la vida (63,55 %) que aquellas que tienen estudios universitarios. Finalmente, las personas sin estudios son más felices (61,70 %), según la escalera de Gallup, que las personas que tienen estudios universitarios.

En cambio, podríamos decir que, en cuanto al nivel de estudios, los papeles se intercambian ya que vemos cómo, según el test de adherencia a la dieta mediterránea, las personas con estudios universitarios presentan mayor adherencia a la dieta mediterránea (60 %) que las personas sin estudios (53,95 %). Con la escala Mini Nutricional los porcentajes son muy similares ya que el 90,79 % de

las personas sin estudios presentan un estado nutricional normal; en cambio, las personas con estudios universitarios presentan en un 80 % un estado nutricional normal.

Por lo tanto, el sexo, la edad y la convivencia influyen en el estado nutricional y en el bienestar de las personas mayores 65 años.

Se analiza el estado nutricional y el bienestar en las personas mayores de 65 años y se aprecia una correlación entre las escalas de estado nutricional y las escalas de bienestar.

ESCALA DE FELICIDAD Y MNA

El número total de pacientes en riesgo de malnutrición es 10 (8,33 %). El 20 % de los pacientes en riesgo de malnutrición son felices, el 30 % están luchando y el 50 % están sufriendo, por lo que el 80 % de los pacientes con riesgo de malnutrición están sufriendo o luchando. Las puntuaciones de la escala MNA y la escala de felicidad presentan una correlación significativa positiva y moderada ($\rho = 0,493$, Pearson = 42,60, $Pr = 0,000$), encontrándose asociación entre la malnutrición y la felicidad (Tabla III).

Tabla II. Datos generales de las tablas recogidas de nutrición y bienestar

Participantes (n = 120)		
Escalas de Nutrición		
MNA (evaluación + cribaje), mediana [Q1; Q3]		27,5 [26,0; 29,0]
MNA Clasificación (n, %)	Normal (> 23,5)	110 (91,67)
	Riesgo de malnutrición (17-23,5)	10 (8,33)
Test de adherencia a la dieta mediterránea, mediana [Q1; Q3]		9 [7,0; 10,0]
Test de adherencia a la dieta mediterránea, media $\pm$ DE		8,84 $\pm$ 1,99
Test de adherencia a la dieta, clasificación (n, %)	Buena adherencia (> 8)	66 (55)
	Baja adherencia (< 7)	54 (45)
Escalas de Bienestar		
Felicidad, mediana [Q1, Q3]		8 [7,0; 9,0]
Felicidad, clasificación (n, %)	Están sufriendo (0-4)	Hombres: 2 (3, 70) Mujeres: 5 (7, 58)
	Están luchando (5-6)	Hombres: 8 (14, 81) Mujeres: 11 (16, 67)
	Zona de prosperidad (7-10)	Hombres: 44 (81, 48) Mujeres: 50 (75, 76)
Escala EBMWE, mediana [Q1, Q3]		40,5 [38,0; 43,0]
Escala EBMWE, clasificación (n, %)	Malestar emocional (0-40)	Hombres: 29 (53, 7) Mujeres: 31 (46, 97)
	Bienestar emocional (41-70)	Hombres: 25 (46, 3) Mujeres: 35 (53, 03)
Satisfacción, mediana [Q1, Q3]		22 [19,0; 24,5]
Satisfacción, clasificación (n, %)	Satisfecha (10-25)	118 (98, 33)
	Insatisfecha (0-9)	2 (1, 67)

ESCALA DE FELICIDAD Y TEST DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

El número total de los pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea es de 54 (45 %). El 77,77 % de los pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea están en la zona de prosperidad (felices), el 14,81 % están luchando y el 7 % están sufriendo. Con estos datos se puede establecer una relación entre escalas, valorando que los pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea son más felices al igual que los pacientes con buena adherencia a la dieta mediterránea también son más felices; pero, pese a esto, entre las puntuaciones del test de adherencia a la dieta mediterránea y la escala de felicidad no se observa ninguna asociación significativa (Pearson = 0,452, Pr = 0,785, Fisher = 0,884, Mann-Whitney = 0,2863). No se observan diferencias en las puntuaciones medias del cuestionario de felicidad entre los pacientes con distintas categorías de la escala de adherencia a la dieta mediterránea, no pudiéndose establecer una relación estadística entre ambas (Tabla III).

ESCALA EBMWE Y MNA

El número total de pacientes en riesgo de malnutrición es de 10 personas (8,33 %). No se observa una asociación significativa en la asociación entre las puntuaciones de la escala MNA y la escala EBMWE. El 50 % de estos pacientes en riesgo de malnutrición presentan bienestar emocional frente al otro 50 % de los pacientes, que presentan malestar emocional, por lo que

la muestra no es significativa (Pearson = 0,000, Pr = 1,00, Mann-Whitney = 0,3431). La proporción de pacientes con bienestar emocional y malestar emocional entre los pacientes con riesgo de desnutrición es similar (Tabla IV).

ESCALA EBMWE Y TEST DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

El número total de pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea es de 54 (45 %). En las puntuaciones del test de adherencia a la dieta mediterránea y la escala EBMWE no se ha observado una asociación significativa (Pearson = 0,5387, Pr = 1,000, Mann-Whitney = 0,2275). El 53 % de los pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea presentan bienestar emocional frente al 46 % que presentan malestar emocional. La puntuación de la escala de adherencia a la dieta mediterránea es similar entre los pacientes con bienestar y malestar emocional. La puntuación de la escala EBMWE es similar entre los pacientes con buena y baja adherencia a la dieta mediterránea (Tabla IV).

ESCALA DE SATISFACCIÓN DE DIENER Y MNA

El número total de pacientes que presentan malnutrición es 10 (8,33 %). Las puntuaciones de la escala MNA y la escala de satisfacción de Diener presentan una correlación significativa positiva y moderada ($\rho = 0,466$) (Pearson = 46,22, Pr = 0,000). La principal lectura de esta correlación es que la puntuación de satisfacción es significativamente mayor en los pacientes con MNA normal que en los pacientes con riesgo de malnutrición (Tabla V).

Tabla III.

Felicidad	MNA, evaluación + cribaje				Total
	Riesgo de malnutrición N.º %		Normal N.º %		
Zona de prosperidad	2	2,13 %	92	97,87 %	94
Están luchando	3	15,79 %	16	84,21 %	19
Sufriendo	5	71,43 %	2	28,57 %	7
Felicidad	Test de adherencia a la dieta mediterránea				Total
	Baja adherencia N.º %		Buena adherencia N.º %		
Zona de prosperidad	42	44,68 %	52	55,32 %	94
Están luchando	8	42,11 %	11	57,89 %	19
Sufriendo	4	57,11 %	3	42,86 %	7

Tabla IV.

Bienestar	MNA, evaluación + cribaje				Total
	Riesgo de malnutrición N.º %		Normal N.º %		
Bienestar emocional	5	8,33 %	55	91,67 %	60
Malestar emocional	5	8,33 %	55	91,67 %	60
Bienestar	Test de adherencia a la dieta mediterránea				Total
	Baja adherencia N.º %		Buena adherencia N.º %		
Bienestar emocional	29	48,33 %	31	51,67 %	60
Malestar emocional	25	41,67 %	35	58,33 %	60

Tabla V.

Satisfacción de Diener	MNA, evaluación + cribaje				Total
	Riesgo de malnutrición N.º %		Normal N.º %		
Satisfecho	9	7,63 %	109	92,37 %	118
Insatisfecho	1	50 %	1	50 %	60
Satisfacción de Diener	Test de adherencia a la dieta mediterránea				Total
	Baja adherencia N.º %		Buena adherencia N.º %		
Satisfecho	52	44,07 %	66	55,93 %	118
Insatisfecho	2	100 %	0	0 %	2

ESCALA DE SATISFACCIÓN DE DIENER Y TEST DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

El número total de pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea es 54 (45 %). Entre las puntuaciones del test de adherencia a la dieta mediterránea y la escala de satisfacción de Diener no se observa una asociación significativa (la puntuación de satisfacción es similar entre los pacientes con buena y baja adherencia a la dieta mediterránea) (Pearson = 2,485 Pr = 0,115, Mann-Whitney = 0,4057). El 96 % de las personas satisfechas presentan una baja adherencia a la dieta mediterránea mientras que el 4 % de las personas insatisfechas presentan baja adherencia a la dieta mediterránea. En cambio, el número total de personas con buena adherencia a la dieta mediterránea es de 66 y el 100 % de las personas satisfechas presentan una buena adherencia a la dieta mediterránea (Tabla V).

Además, se ha realizado la correlación entre las escalas del estado nutricional con el índice de masa corporal (IMC), para ver la asociación que presenta.

ESCALA MNA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El número de pacientes en riesgo de malnutrición es de 10 (8,33 %); no hay ningún paciente en riesgo de malnutrición con peso normal, el 50 % de los pacientes en riesgo de malnutrición presentan sobrepeso, el 30 % presentan obesidad I, el 20 % de los pacientes en riesgo de malnutrición presentan obesidad II y no hay ningún paciente en riesgo de malnutrición que presente obesidad de tipo III. Podemos decir que el 50 % de los pacientes en riesgo de malnutrición tienen obesidad I o II mientras que el 50 % presentan sobrepeso y no hay ningún paciente en riesgo de malnutrición que tenga un peso normal. En cambio, más de

la mitad (54,5 %) de las personas con un *mini nutritional* normal presentan sobrepeso. También hay el mismo 4,5 % de personas con un IMC normal que con obesidad de tipo III (Tabla VI).

TEST DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El número de los pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea es de 54 (45 %), por lo que no hay ningún paciente que con un IMC normal que presente una baja adherencia a la dieta mediterránea; el 40,7 % de los pacientes que tienen una baja adherencia a la dieta mediterránea presentan sobrepeso, el 18,5 % de estos pacientes presentan obesidad tipo I, el 31,48 % presentan obesidad tipo II y el 9,2 % presentan obesidad tipo III. Por otro lado, no hay personas con obesidad tipo II y tipo III con una buena adherencia a la dieta

mediterránea. El 65,1 % de las personas con buena adherencia a la dieta mediterránea presentan sobrepeso y el 27,3 % presentan obesidad tipo I (Tabla VI).

ESCALA DE MNA Y TEST DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

El número de los pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea es de 54 (45 %); el 90,7 % de los pacientes con baja adherencia a la dieta mediterránea presenta un MNA normal, mientras que el 9,3 % de los pacientes en riesgo de malnutrición tienen una baja adherencia a la dieta mediterránea. Sin embargo, el 92,4 % de los pacientes que tienen una buena adherencia a la dieta mediterránea presentan un MNA normal. Finalmente, los pacientes que presentan riesgo de malnutrición según la escala MNA no tienen asociación al test de adherencia a la dieta mediterránea (Tabla VII).

Tabla VI.

IMC	MNA, evaluación + cribaje				Total
	Normal N.º %		Riesgo de malnutrición N.º %		
Normal		100 %	0	0 %	5
Sobrepeso		92,3 %	5	7,69 %	65
Obesidad tipo I		89,28 %	3	10,71 %	28
Obesidad tipo II		88,23 %	2	11,76 %	17
Obesidad tipo III		100 %	0	0 %	5
Chi-cuadrado de Pearson. Valor: 1,414; df: 4; significación asintótica (bilateral): 0,842					
IMC	Test de adherencia a la dieta mediterránea				Total
	Buena adherencia N.º %		Baja adherencia N.º %		
Normal	5	100 %	0	0 %	5
Sobrepeso	43	66,15 %	22	33,84 %	65
Obesidad tipo I	18	64,28 %	10	35,71 %	28
Obesidad tipo II	0	0 %	17	100 %	17
Obesidad tipo III	0	0 %	5	100 %	5
Chi-cuadrado de Pearson. Valor: 35,223; df: 4; significación asintótica (bilateral): 0,00					

Tabla VII.

MNA, evaluación + cribaje	Test de adherencia a la dieta mediterránea				Total
	Buena adherencia N.º %		Baja adherencia N.º %		
Normal	61	55,45 %	49	44,54 %	110
Riesgo de malnutrición	5	50 %	5	50 %	10
Chi-cuadrado de Pearson. Valor: 0,110; df: 1; significación asintótica (bilateral): 0,740.					

DISCUSIÓN

Se ha establecido una asociación entre el bienestar emocional y el estado nutricional a través de diferentes escalas, lo que nos ha permitido realizar una relación del bienestar emocional (concretamente la escala de satisfacción de Diener y la escalera de felicidad) con la escala MNA. Comparar nuestros resultados con otros estudios es complejo, debido a la escasez de bibliografía en este ámbito. No se ha encontrado documentación publicada con la que podamos comparar en el mismo tipo de población, pero sí existen estudios en referencia al tema estudiado.

Los resultados obtenidos confirman la necesidad de mejorar la adherencia a la dieta mediterránea ya que se muestra una correlación significativa entre la escala MNA y la escalera de felicidad, así como esta misma escala del MNA se correlaciona con la escala de satisfacción de Diener. No hay asociación entre el test de adherencia a la dieta mediterránea y las escalas del bienestar emocional (EBMWE, Escalera de felicidad de Gallup y la escala de satisfacción de Diener). Por otro lado, hemos visto que más de la mitad (54,5 %) de las personas con un MNA normal presentan sobrepeso. Los pacientes en riesgo de malnutrición presentan sobrepeso (50 %), obesidad tipo I (30 %) y obesidad tipo II (20 %). También se ha demostrado que la mayoría de los pacientes (65,1 %) con una buena adherencia a la dieta mediterránea presentan sobrepeso. Los pacientes con una baja adherencia a la dieta mediterránea no presentan un peso normal, sino que tienen sobrepeso u obesidad tipo I, tipo II o tipo III. Finalmente, la relación entre la escala MNA y el test de adherencia a la dieta mediterránea demuestra que los pacientes con riesgo de malnutrición no presentan asociación a la dieta mediterránea.

A pesar de que no se utilizan los mismos instrumentos de medida, se han encontrado otros estudios que establecen una asociación entre el estado nutricional y la calidad de vida, entendiendo la calidad de vida como un el estado de bienestar general de la persona que abarca diferentes aspectos, que incluyen la satisfacción personal y la felicidad, así como la capacidad de disfrutar de la vida y de participar en actividades significativas (25). Una reciente revisión sistemática de 21 estudios publicados de ancianos institucionalizados muestra una asociación positiva entre la calidad de vida y el estado nutricional, donde se observa que las intervenciones nutricionales mejoraron la calidad de vida de las personas (26). Rasheed y cols. desarrollan otro metaanálisis donde la desnutrición se asocia negativamente con la calidad de vida en las personas mayores (27). En nuestro estudio también corroboramos esta idea, desarrollando la correlación positiva entre el estado nutricional a través de la escala MNA y el estado de bienestar a través de la escalera de felicidad y la escala de satisfacción. Otro estudio iraní asoció mediante el cuestionario SF-36 la calidad de vida con el estado nutricional (28). Por otro lado, Rasheed y Woods utilizaron los cuestionarios EQ-5D y SF-36 para evaluar la calidad de vida y encontraron que el estado nutricional deficiente está asociado con una menor calidad de vida en los ancianos hospitalizados (29), mientras que en la población anciana china se relaciona la mejor calidad de vida (mediante el cuestionario EQ-5D) con un IMC más alto y

una mejor calidad de sueño (30). Papadoulou y cols. evalúan la relación entre la calidad de vida, el estado nutricional, la calidad del sueño y la actividad física en la población griega, donde concluyen que un mejor estado nutricional se asocia significativa e independientemente con mayores niveles de actividad física, mejor calidad de vida y mejor calidad del sueño (31). Brito y cols. realizan un análisis del grado de satisfacción alimentaria en los pacientes hospitalizados considerando el apetito, la valoración global de la alimentación y el tipo de dieta, en la que presentan una significancia positiva el apetito con el aumento de la satisfacción alimentaria, pero sin significancia con el tipo de dieta (32), mientras que en los estudiantes universitarios chilenos se analizan el bienestar subjetivo y la satisfacción con la alimentación, en la que se asocia el grado de felicidad al comer con las sensaciones placenteras asociadas al contacto social durante la comida y la satisfacción de las necesidades básicas (33). El último estudio unido al estado nutricional analiza el test de la dieta mediterránea relacionado con el estado nutricional en una población escolar, y los resultados obtenidos confirman la necesidad de mejorar la adherencia a la dieta mediterránea, ya que no alcanzan el 50 % los escolares que presentan una buena adherencia a la dieta mediterránea, aunque no estaba unida a un estado nutricional normal (34). En nuestros resultados también confirmamos la necesidad de mejorar la adherencia a la dieta mediterránea, habiendo un aumento de peso y una baja adherencia a la dieta mediterránea. No existe un método que sea ideal para la evaluación del estado nutricional pero las escalas que se han seleccionado para valorar el estado nutricional de nuestro estudio son escalas completas, validadas en español y que nos aportan información importante a nuestro estudio. De los métodos de valoración del estado nutricional, todos tienen ventajas y desventajas y siempre habrá que utilizar el método más adecuado; sin embargo, la escala Mini Nutritional Assessment es un instrumento simple y útil para valorar el riesgo nutricional en las personas mayores en la práctica clínica de la atención primaria, además de ser la herramienta más recomendada por la ESPEN.

LIMITACIONES

Entre las limitaciones del presente estudio, podríamos decir que la muestra es bastante homogénea en relación a la malnutrición, aunque fue seleccionada de manera aleatoria, si bien estos datos se relacionan con el estándar de la población del estudio. Se encuentra una limitación importante en la comparación de nuestros datos con otros estudios, ya que no existen estudios suficientes que trabajen con la satisfacción de la vida tal y como se ha definido en este estudio, limitación que hemos intentado salvar al incluir estudios que utilizan conceptos de calidad de vida y bienestar.

Durante este proceso se ha valorado el grado de dependencia como criterio de inclusión, pero no se ha tenido en cuenta la influencia del índice de comorbilidad y el índice de fragilidad, que pueden influir en nuestro estudio.

Los estudios publicados no siempre utilizan las mismas escalas de valoración o hay estudios cualitativos y no son compara-

bles con nuestro estudio cuantitativo, además de la dificultad de comparar los resultados por la escasa bibliografía. No existe una estandarización para medir las diferentes variables trabajadas en nuestro estudio: estado nutricional, escala de satisfacción con la vida de Diener, escalera de felicidad de Gallup y escala EBMWE.

Se necesitarían más estudios que mostrasen datos estadísticamente significativos para confirmar nuestra hipótesis.

CONCLUSIONES

Se concluye que las personas con IMC elevado y con baja adherencia a la dieta mediterránea, y las personas en riesgo de malnutrición muestran niveles de menos felicidad, a la vez que están más insatisfechas. También se concluye que las personas con IMC normal tienen buena adherencia a la dieta mediterránea, sin encontrar personas con obesidad de tipo II y tipo III entre las personas con buena adherencia a la dieta mediterránea.

Se necesitarían más estudios que mostrasen datos estadísticamente significativos para confirmar nuestra hipótesis.

Se recomiendan estudios de intervención para comprobar la viabilidad de mejorar el estado nutricional y el bienestar mental de las personas mayores con el fin de mejorar la salud y promover un envejecimiento saludable.

BIBLIOGRAFÍA

- Abellán García A, Aceituno Nieto P, Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Ayala García A PRR. Un perfil de las personas mayores en España 2019. Envejecer en red [Internet] 2019;22:38. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2019.pdf>
- Muñoz J. Psicología del envejecimiento. Madrid: Pirámide; 2002.
- Cobo S. Envejecimiento exitoso y calidad de vida: su papel en las teorías del envejecimiento. *Gerokomos* 2009;20:172-4.
- OMS. Envejecimiento y Salud. OMS [Internet] 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/envejecimiento-y-salud>.
- Feldman R. Desarrollo psicológico a través de la vida. México: Pearson Ed. México; 2007.
- Conde-Pipó J, Martínez-Amat A, Mora-Fernández A, Mariscal-Arcas M. Impact of Mediterranean Diet Pattern Adherence on the Physical Component of Health-Related Quality of Life in Middle-Aged and Older Active Adults. *Nutrients* 2024 13;16(22):3877. DOI: 10.3390/nu16223877
- Diener E, Oishi S, Ryan KL. (2013). Universals and cultural differences in the causes and structure of happiness: A multilevel review. In C. L. M. Keyes (Ed.), *Mental well-being: International contributions to the study of positive mental health* (pp. 153-76). Springer Science + Business Media; 2013. DOI: 10.1007/978-94-007-5195-8_8
- Hernández-Rodríguez G. The eudemonic and hedonic role of happiness in a population with high levels of life satisfaction. *Rev Psicol Soc* 2019;2(34):230-55. DOI: 10.1080/02134748.2019.1576
- Arbonés G, Carbajal A, Gonzalo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, et al. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores: Grupo de trabajo "Salud pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutrición Hospitalaria* 2003;18(3):109-37.
- Gujarero JL, Zazpe I, Muñoz M. La alimentación en la vejez. En: Muñoz M, Aranceta J, García-Jalón J (eds.): *Nutrición aplicada y dietoterapia*. Pamplona: Euns: 1999. pp. 561-78
- Papadopoulou SK, Mantzourou M, Voulgaridou G, Pavlidou E, Vadiolias K, Antasouras G, et al. Nutritional Status Is Associated with Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Sleep Quality: A Cross-Sectional Study in an Elderly Greek Population. *Nutrients* 2023;15(2):443. DOI: 10.3390/nu15020443
- Robinson SM. Improving nutrition to support healthy ageing: what are the opportunities for intervention? *Proc Nutr Soc* 2018;77(3):257-64. DOI: 10.1017/S0029665117004037
- Mantzourou M, Vadiolias K, Pavlidou E, Serdari A, Vasios G, Tryfonos C, et al. Nutritional status is associated with the degree of cognitive impairment and depressive symptoms in a Greek elderly population. *Nutr Neurosci* 2020;23(3):201-9. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1486940
- Robinson SM. Mejorar la nutrición para apoyar un envejecimiento saludable: ¿Cuáles son las oportunidades de intervención? *Actas de la Sociedad de Nutrición* 2018;77(3):257-64. DOI: 10.1017/S0029665117004037
- Goena MIG. Nutrición y Valoración del estado nutricional en el anciano [Internet] 2001. Disponible en: www.matiat.net/profesionales/articulos%0D.
- Burns C, Diet D. Seeing food through older eyes: The cultural implications of dealing with nutritional issues in aged and ageing. *Nutr Diet J Dietitians Aust* 2009;66(4):200-1. DOI: 10.1111/j.1747-0080.2009.01370.x
- Mantzourou M, Mentzelou M, Vasios GK, Kontogiorgis C, Antasouras G, Vadiolias K, et al. Mediterranean Diet Adherence Is Associated with Favorable Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Sleep Quality in a Community-Dwelling Greek Older Population. *Antioxidants (Basel)* 2023;12(5):983. DOI: 10.3390/antiox12050983
- Salvá A, Bolibar I, Muñoz M, Sacristán V. Un nuevo instrumento para la valoración nutricional en geriatría: El Mini Nutritional Assessment (MNA). *Rev Gerontol* 1996;6:319-28.
- Zaragoza Martí A, Ferrer Cascales R, Cabañero Martínez M, Hurtado Sánchez J, Laguna Pérez A. Adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el estado nutricional en personas mayores. *Nutr Hosp* 2015;31(4):1667-74. DOI: 10.3305/nh.2015.31.4.8553
- Castellví P, Forero CG, Codony M, Vilagut G, Brugulat P, Medina A, et al. The Spanish version of the Warwick-Edinburgh mental well-being scale (WEMWBS) is valid for use in the general population. *Qual Life Res* 2014;23(3):857-68. DOI: 10.1007/s11136-013-0513-7
- Beytia P, Calvo E. ¿Cómo medir la felicidad? (How to measure happiness?). *SSRN Electron J* 2013;10. DOI: 10.2139/ssrn.2302809
- Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess* 1985;49(1):71-5. DOI: 10.1207/s15327752jpa4901_13
- Martínez Ortega RM, Tuya Pendás L, Martínez Ortega M. El coeficiente de correlación de los rangos de spearman. caracterización. *Rev Habanera Ciencias Médicas* 2009;8(2).
- AMM. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; 2004. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
- Kaur M, Kaur S. Concept of quality of life in health care research: a review. *International Journal Of Community Medicine And Public Health* 2023;10(10):3931-7. DOI: 10.18203/2394-6040.ijcmph20232869
- Tucker E, Luscombe-Marsh N, Ambrosi C, Lushington K. Nutritional status and quality-of-life of older adults in aged care: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2022;162:111764. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111764
- Rasheed S, Woods RT. Malnutrition and quality of life in older people: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2013;12(2):561-6. DOI: 10.1016/j.arr.2012.11.003
- Khatami F, Shafiee G, Kamali K, Ebrahimi M, Azimi M, Ahadi Z, et al. Correlation between malnutrition and health-related quality of life (HRQL) in elderly Iranian adults. *J Int Med Res* 2020;48(1):300060519863497. DOI: 10.1177/0300060519863497
- Rasheed S, Woods RT. An investigation into the association between nutritional status and quality of life in older people admitted to hospital. *J Hum Nutr Diet* 2014;27(2):142-51. DOI: 10.1111/jhn.12072
- Chen C, Liu GG, Shi QL, Sun Y, Zhang H, Wang MJ, et al. Health-Related Quality of Life and Associated Factors among Oldest-Old in China. *J Nutr Health Aging* 2020;24(3):330-8. DOI: 10.1007/s12603-020-1327-2
- Papadopoulou SK, Mantzourou M, Voulgaridou G, Pavlidou E, Vadiolias K, Antasouras G, et al. Nutritional Status Is Associated with Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Sleep Quality: A Cross-Sectional Study in an Elderly Greek Population. *Nutrients* 2023;15(2):443. DOI: 10.3390/nu15020443
- Brito NB, García JGO, Brito ID, Castro FP-G, Llanos JPS, Abizanda FGLG, et al. Análisis del grado de satisfacción alimentaria percibido por los pacientes en un hospital de tercer nivel. *Nutr Hosp* 2016;33(6):1362-6. DOI: 10.20960/nh.796
- Denegri Coria J, García Jara C, González Rivera N, Orellana Calderón L, Sepúlveda Maldonado J, Schnettler Morales B. Bienestar Subjetivo y Satisfacción con la Alimentación en estudiantes universitarios: Un estudio cualitativo. *Summa Psicológica* 2014;11(1):51-63. DOI: 10.18774/448x.2014.11.144
- Pulgar MV, Arcila-Aguado AM, Ferrer-Svoboda C, Torres-Fernández T, Farrán-Codina A. Estado nutricional y adherencia a la dieta mediterránea en la población escolar de la ciudad de Mataró (Cataluña, España). *Nutrición Hospitalaria* 2024;41(2):415-25. DOI: 10.20960/nh.04514



Trabajo Original

Paciente anciano

Usefulness of the Mini-Nutritional Assessment in screening for sarcopenia in a sample of institutionalized older persons – A cross-sectional study

Utilidad del Mini-Nutritional Assessment en la detección de sarcopenia en una muestra de personas mayores institucionalizadas: un estudio transversal

Ashuin Kammar-García¹, Esmeralda Garza-Santiago², Javier Mancilla-Galindo³, Orietta Segura-Badilla⁴, Martín Lazcano-Hernández⁵, Obdulia Vera-López⁵, Addi Rhode Navarro-Cruz⁵

¹Research Direction. Instituto Nacional de Geriátría. Ciudad de México, Mexico. ²Faculty of Health Sciences. Universidad Anáhuac. Ciudad de México, Mexico. ³Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS). Utrecht University. Utrecht, The Netherlands. ⁴Faculty of Health and Food Sciences. Universidad del Bio-Bio. Chillán, Chile. ⁵Faculty of Chemical Sciences. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, Mexico

Abstract

Background: sarcopenia is a disease associated with muscle changes during aging, and its detection remains a challenge outside specialized clinical units.

Objective: to evaluate the utility of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) in detecting sarcopenia in institutionalized older persons.

Materials and methods: we conducted a cross-sectional study in adults aged 55 and older from Puebla. We administered both the short form (SF) and the complete form (LF) of the MNA. We diagnosed sarcopenia according to EWGSOP2 criteria. We plotted the points obtained from MNA-SF and MNA on a ROC curve. We evaluated the odds ratio (OR) for presenting sarcopenia based on the recommended cutoff points using logistic regression models adjusted for age and sex.

Results: the study included 162 participants, with 64.1 % of them being women, and the mean age was 69.8 years (SD: 5). The mean scores of MNA-SF and MNA-LF were 12.17 (SD: 1.78), and 25.1 (SD: 2.83), respectively. The prevalence of sarcopenia was 20.4 %. The AUC of MNA-SF was 0.68 (95 % CI: 0.58-0.78), and for MNA-LF, 0.60 (95 % CI: 0.49-0.71). The OR for presenting sarcopenia with MNA-SF < 12 was OR = 2.87 (95 % CI: 1.31-6.29) and, after adjustment for age and sex, OR = 2.47 (95 % CI: 1.10-5.54).

Conclusions: according to AUC, MNA-SF may help detect sarcopenia in institutionalized older persons, while MNA-LF may have reduced utility in practice.

Keywords:

Sarcopenia. Malnutrition.
Mini-Nutritional
Assessment. Nutrition.
Older persons.

Received: 10/10/2024 • Accepted: 04/02/2025

Authors' contribution: Ashuin Kammar-García: writing-original draft, writing-review and editing, formal analysis. Javier Mancilla-Galindo: supervision, software. Esmeralda Garza-Santiago: validation, visualization, writing-original draft. Addi Rhode Navarro-Cruz: resources, conceptualization. Orietta Segura-Badilla: data curation, funding acquisition. Obdulia Vera-López: investigation. Martín Lazcano-Hernández: investigation, methodology.

Ethics approval and consent to participate: The Research Ethics Committee of the Benemérita Universidad Autónoma de Puebla approved the present study.

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

Artificial intelligence: In this manuscript, Grammarly and ChatGPT-4o were tools used to translate into English, check grammar, and improve the clarity of the writing.

Kammar-García A, Garza-Santiago E, Mancilla-Galindo J, Segura-Badilla O, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Navarro-Cruz AR. Usefulness of the Mini-Nutritional Assessment in screening for sarcopenia in a sample of institutionalized older persons – A cross-sectional study. *Nutr Hosp* 2025;42(3):447-455
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05491>

Correspondence:

Ashuin Kammar-García. Research Direction. Instituto Nacional de Geriátría. Mexico City, Mexico
e-mail: akammar@inger.gob.mx

Resumen

Antecedentes: la sarcopenia es una enfermedad asociada con cambios musculares durante el envejecimiento, y su detección sigue siendo un desafío fuera de las unidades clínicas especializadas.

Objetivo: evaluar la utilidad del *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) en la detección de sarcopenia en personas mayores institucionalizadas.

Materiales y métodos: estudio transversal en adultos de 55 años y más de la ciudad de Puebla. Se administró el MNA en su forma corta (SF) y forma completa (LF). El diagnóstico de sarcopenia se realizó según EWGSOP2. Los puntos obtenidos de MNA-SF y MNA se representaron en una curva ROC. Se evaluó el odds ratio (OR) de presentar sarcopenia según puntos de corte recomendados con modelos de regresión logística, ajustados por edad y sexo.

Resultados: se incluyeron 162 participantes, el 64,1 % fueron mujeres, la edad media fue 69,8 años (DE: 5). Las puntuaciones medias de MNA-SF y MNA-LF fueron 12,17 (DE: 1,78) y 25,1 (DE: 0,83), respectivamente. La prevalencia de sarcopenia fue del 20,4 %. El AUC de MNA-SF fue 0,68 (IC 95 %: 0,58-0,78) y para MNA-LF, 0,60 (IC 95 %: 0,49-0,71). El OR de presentar sarcopenia con MNA-SF < 12 fue OR = 2,87 (IC 95 %: 1,31-6,29) y, tras ajustar por edad y sexo, OR = 2,47 (IC 95 %: 1,10-5,54).

Conclusiones: según la AUC, MNA-SF puede ser útil para detectar sarcopenia en personas mayores institucionalizadas, mientras que MNA-LF puede tener una utilidad reducida en la práctica.

Palabras clave:

Sarcopenia. Desnutrición.
Mini-Nutritional
Assessment. Nutrición.
Personas mayores.

INTRODUCTION

The proportion of older adults in the global population has been steadily rising. With increasing life expectancy, the distribution is shifting towards more advanced ages. According to estimates by the World Health Organization (1), by the year 2050, individuals over 60 are expected to represent 22 % of the world's population. In Mexico, 17,958,707 people aged 60 or older were estimated to reside, representing 14 % of the country's population (2).

Sarcopenia is a progressive and widespread muscular disease (muscular atrophy) that originates from adverse muscular changes that accumulate throughout life (3). According to its etiology, it can be divided into primary (age-related) when there is no specific evident cause and secondary (disease, inactivity, or malnutrition) (4). Sarcopenia is associated with high personal, social, and economic burdens (5), increases the risk of falls and fractures (6,7), leads to a lower quality of life (8), loss of independence, or the need for long-term care (9-11), and higher mortality (12). It affects between 5 % and 13 % of adults aged 60 to 70 years and 50 % of adults over 80 years old. By the year 2025, sarcopenia will likely affect 1.2 billion people, and by 2050, researchers expect this number to reach 2 billion patients (13).

Malnutrition is considered one of the leading causes of sarcopenia, with the coexistence of nutritional alterations such as low dietary intake and weight loss with a decrease in muscle mass and strength (14,15). Therefore, researchers have proposed nutritional screening tools as helpful in screening for sarcopenia in older adults. Researchers consider the Mini-Nutritional Assessment (MNA) a highly sensitive and specific nutritional screening tool to assess the risk of malnutrition (16), and they have recently proposed it as a potential tool for evaluating sarcopenia in hospitalized older adults (17,18). However, to our knowledge, its usefulness outside of hospital settings has not been evaluated, specifically in Nursing Homes or Day Centers where the infrastructure (human and material resources) to carry out complex assessments of nutritional status is insufficient. Therefore, the study's objective is to evaluate the utility of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) in detecting sarcopenia in institutionalized older persons.

MATERIAL AND METHODS

STUDY DESIGN AND SETTING

A cross-sectional study was conducted from May to August 2021 in institutionalized older adults at the day center "La Casa del Jubilado," which is for retired individuals formerly employed by the Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, located in the city of Puebla, Mexico. The ethics and research committee of the Benemérita Universidad Autónoma de Puebla approved the present study (C.Q./CT 052P/2021).

PARTICIPANTS

The study included individuals over 55 with normal cognitive function, determined by a score greater than 14 on the abbreviated Mini-Mental State Examination and the ability to walk, who provided informed consent to participate. Exclusion criteria were the presence of eating disorders and the use of specialized diets or nutritional treatments. Elimination criteria included withdrawal of consent for participation and incomplete data during anthropometric and functionality assessments.

DATA COLLECTION AND MEASUREMENTS

Anthropometric and body composition measurements

We collected anthropometric measurements such as weight, height, waist circumference, calf circumference, mid-upper arm circumference, and calf skinfold. A certified anthropometrist performed all measurements, ensuring the data's reliability and accuracy. The anthropometrist followed the measurement standards established by the International Society for the Advancement of Kinanthropometry.

For obtaining body weight, the anthropometrist used a SECA Mod 813 floor scale with a precision of 100 g, height was measured using a SECA Mod 225 stadiometer with an accuracy

of 0.1 cm, and waist, arm, and calf circumferences were measured using a SECA Mod 201 measuring tape. We measured waist circumference above the upper border of the iliac crests (approximately at the navel level). Calf circumference was measured at the most prominent part of the calf while keeping the leg at a 90° angle. Mid-upper arm circumference was measured at the midpoint between the acromion process of the scapula and the olecranon process (elbow) on the non-dominant arm when relaxed. We measured the calf skinfold on the medial side of the lower leg at the greatest circumference of the calf.

The anthropometrist measured body fat percentage using bioimpedance analysis (Biodynamics Body Cell Mass Analyzer Mod 550, Washington, USA) following the manufacturer's standardized protocol.

Mini-Nutritional Assessment

We used both the Mini-Nutritional Assessment in its short version (MNA-SF) and its extended version (MNA-LF) (19,20). Healthcare workers with prior training in the Mini-Nutritional Assessment applied the questionnaire. The MNA-SF consists of 6 items: BMI, recent weight loss, appetite or eating problems, mobility impairment, acute illness/psychological stress, and dementia or depression. In contrast, the MNA-LF comprises 18 items, including the first 6 items of the MNA-SF, plus 12 additional items covering aspects such as muscle mass (arm circumference and calf circumference), lifestyle, mobility, medication, number of meals, protein sources consumption, fruits and vegetables intake, fluids, and self-perception of health. You can find the Spanish adaptations of both questionnaires at the following link: <https://www.gob.mx/inger/documentos/guia-de-instrumentos-de-evaluacion-de-la-capacidad-funcional>.

We classified the subjects into three nutritional status categories based on the scores obtained in each test. These categories are normal nutritional status (MNA-SF: 12-14, MNA-LF: 24-30), risk of malnutrition (MNA-SF: 8-11, MNA-LF: 17-23.5), and malnutrition (MNA-SF: < 7, MNA-LF: < 17).

Sarcopenia evaluation

To diagnose sarcopenia, we used the classification of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2). This classification categorizes sarcopenia as probable due to low muscle strength, confirmed sarcopenia due to low muscle strength and low muscle quantity or quality, and severe sarcopenia due to both conditions plus low physical performance (4).

Following the Southampton protocol, we used a Jamar hand dynamometer (5030J1) to assess muscle strength (21). We obtained the highest score from 6 measurements (3 per arm) and recorded it to the nearest 1 kg. We classified muscle strength as low according to the cutoff points of EWGSOP2, which are < 27 kg for men and < 16 kg for women.

We assessed muscle mass quantity by calculating appendicular skeletal muscle mass adjusted for height (ASMM/height²). We calculated ASMM using the anthropometric equation by Kawakami et al. 2021 (22). We classified muscle mass as low according to the cutoff points of EWGSOP2, which are < 7.0 kg/m² for men and < 5.5 kg/m² for women.

We assessed physical performance using the 4-m gait speed test, recording the time in seconds it takes the subject to walk 4 meters without stopping. We calculated the speed in m/s and classified physical performance as low according to the EWGSOP2 cutoff points, which are < 0.8 m/s for both men and women.

STATISTICAL METHODS

For this study, we did not calculate the sample size. Instead, we invited all staff enrolled in the Day Center "La Casa del Jubilado," achieving 100 % participation from the institutionalized older adults. We present the sample's descriptive data as mean, standard deviation, and range. We present the scores of MNA-SF and MNA-LF as median and interquartile ranges. We report the presence of sarcopenia at each stage, along with low muscle strength, mass, and performance, as frequency and percentage. We calculated the 95 % confidence interval (95 % CI) through bootstrapping with 1000 iterations.

We plotted the scores of MNA-SF and MNA-LF on a ROC curve and obtained the areas under the ROC curve (AUC) with their 95 % CI, along with the cutoff points for sensitivity and specificity values. We also calculated the sensitivity and specificity of the recommended cutoff point for each MNA to define an alteration in nutritional status (MNA-SF < 12 and MNA-LF < 24).

We performed various logistic regression models to estimate the odds of presenting sarcopenia and each of its criteria according to the cutoff points suggested by the ROC curve and those used to assess an alteration in nutritional status for each version of the MNA. We present the data as Odds Ratios (OR) with their 95 % CI for each univariable model and models adjusted by sex and age (quantitative). We evaluated the models' assumptions through residual analysis.

We considered a significance level of $p < 0.05$ as statistically significant. We performed all analyses using SPSS software v.21 and created the graphs using GraphPad Prism software v.10.2.2.

RESULTS

A total of 164 subjects met the inclusion criteria for the study. We excluded two subjects for not completing the muscle strength evaluation protocol, leaving 162 participants in the analysis, of which 64.1 % ($n = 103$) were women. The mean age was 69.8 years (SD: 5.5). Among the subjects, 18.5 % ($n = 30$) were aged 55-65 years, 66 % ($n = 107$) were aged 65-75 years, 14.3 % ($n = 23$) were aged 75-85 years, and 1.2 % ($n = 2$) were older than 85 years. Regarding BMI, 6.8 % ($n = 11$) of the subjects had a BMI < 22, 35.8 % ($n = 58$) had a BMI between 22-26.9, 27.2 % ($n = 44$) had a BMI between 27-29.9, and 30.2 % ($n = 49$) had a BMI ≥ 30 . We present the descriptive results of the study sample in table I.

Table I. Descriptive results of the study sample

	Mean (SD)	Range
Age, years	69.75 (5.51)	54.00-89.00
<i>Body composition</i>		
Weight, kg	68.19 (11.57)	32.70-103.00
Height, cm	156.37 (7.45)	136.00-174.00
BMI	27.87 (4.26)	15.76-40.53
Arm circumference, cm	29.93 (3.76)	20.47-43.83
Waist circumference, cm	96.75 (9.92)	67.83-128.33
Calf circumference, cm	34.73 (3.31)	25.87-49.50
Calf fold, mm	17.60 (6.41)	4.67-50.00
Fat, %	31.82 (7.94)	9.30-47.90
MNA-SF, score	12.17 (1.78)	4.00-14.00
MNA-LF, score	25.13 (2.83)	9.50-30.00

BMI: body mass index; MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment short form;
MNA-LF: Mini-Nutritional Assessment long form.

Regarding sarcopenia criteria results, we observed that the maximum dynamometry of the subjects was 17.90 (SD: 6.34) in women and 23.72 (SD: 5.15) in men. The ASMM/height² was 6.53 (SD: 1.03) in women and 7.91 (SD: 1.10) in men. The gait speed was 1.03 (SD: 0.33). We classified 72.2 % (95 % CI: 65.4-79.0) of the participants with low muscle strength, 20.4 % (95 % CI: 14.2-27.2) with low muscle mass, and 34 % (95 % CI: 27.2-41.4) with low muscle performance. Of the total sample, we diagnosed 33 subjects (20.4 %, 95 % CI: 14.2-27.2) with sarcopenia, of which 12 (36.4 %, 95 % CI: 19.0-53.7) had severe sarcopenia. Tables II and III present the data on body composition, strength, mass, and muscle performance among the classifications of MNA-SF and MNA-LF, respectively.

Figure 1 shows the ROC curves of MNA-SF (Fig. 1A) and MNA-LF (Fig. 1B) for sarcopenia detection. The AUC of MNA-SF was 0.68 (95 % CI: 0.58-0.78), and of MNA-LF was 0.60 (95 % CI: 0.49-0.71). The suggested cutoff point for sarcopenia detection by MNA-SF was < 13 and < 25.5 for MNA-LF. Figure 2 shows ROC curves for detecting each criterion for sarcopenia diagnosis.

Table II. Data on age, body composition, strength, mass, and muscle performance between the MNA-SF categories

	MNA-SF: 12-14 points <i>n</i> = 106		MNA-SF: 8-11 points <i>n</i> = 55		MNA-SF: 0-7 points <i>n</i> = 1	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age, years	69.13	4.90	70.73	6.30	81.00	-
<i>Body composition</i>						
Weight, kg	68.80	10.60	67.38	13.07	47.10	-
Height, cm	156.05	7.18	157.13	7.97	149.00	-
BMI	28.25	3.81	27.26	4.94	21.22	-
Arm circumference, cm	30.16	3.46	29.59	4.25	24.37	-
Waist circumference, cm	97.15	9.73	96.39	9.97	74.30	-
Calf circumference, cm	34.95	3.18	34.38	3.52	30.07	-
Calf fold, mm	18.24	6.60	16.44	5.93	13.33	-
Fat, %	32.28	7.51	31.12	8.66	20.60	-
<i>Muscular strength</i>						
Dynamometry	20.43	6.35	19.31	6.83	9.43	-
<i>Muscle mass</i>						
ASMM, kg	17.39	3.79	17.30	4.50	11.78	-
ASMM/height ²	7.08	1.10	6.94	1.48	5.31	-
<i>Muscle function</i>						
Run time, seconds	4.08	1.31	4.18	1.42	5.00	-
Walking speed, m/s	1.02	0.33	1.05	0.35	1.25	-
MNA-SF, score	13.24	0.85	10.25	0.95	4.00	-
MNA-LF, score	26.34	1.98	23.08	2.15	9.50	-

BMI: body mass index; ASMM: appendicular skeletal muscle mass; MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment short form; MNA-LF: Mini-Nutritional Assessment long form.

Table III. Data on age, body composition, strength, mass, and muscle performance between the MNA-LF categories

	MNA-LF: 24-30 points <i>n</i> = 119		MNA-LF: 17-23.5 points <i>n</i> = 42		MNA-LF: 0-16 points <i>n</i> = 1	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age, years	69.11	5.13	71.29	6.06	81.00	-
<i>Body composition</i>						
Weight, kg	68.42	10.16	68.02	14.75	47.10	-
Height, cm	156.69	7.31	155.64	7.90	149.00	-
BMI	27.88	3.70	28.00	5.54	21.22	-
Arm circumference, cm	30.15	3.40	29.43	4.61	24.37	-
Waist circumference, cm	96.76	9.66	97.26	10.25	74.30	-
Calf circumference, cm	34.87	3.05	34.42	3.95	30.07	-
Calf fold, mm	17.73	6.56	17.35	6.07	13.33	-
Fat, %	31.78	7.49	32.18	9.08	20.60	-
<i>Muscular strength</i>						
Dynamometry	20.44	6.18	19.75	6.84	9.43	-
<i>Muscle mass</i>						
ASMM, kg	17.47	3.64	17.06	5.01	11.78	-
ASMM/height ²	7.06	1.03	6.96	1.72	5.31	-
<i>Muscle function</i>						
Run time, seconds	4.13	1.43	4.07	1.07	5.00	-
Walking speed, m/s	1.03	0.36	1.02	0.27	1.25	-
MNA-SF, score	13.5	12-14	11	10.0-11.0	4.00	-
MNA-LF, score	26.5	25-27.5	23.5	22.0-24.5	9.50	-

BMI: body mass index; ASMM: appendicular skeletal muscle mass; MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment short form; MNA-LF: Minimal Nutritional Assessment long form.

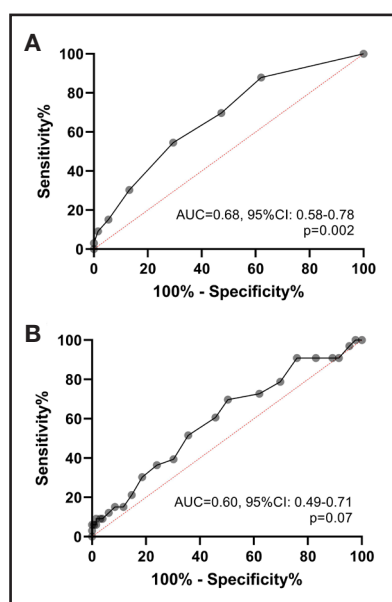
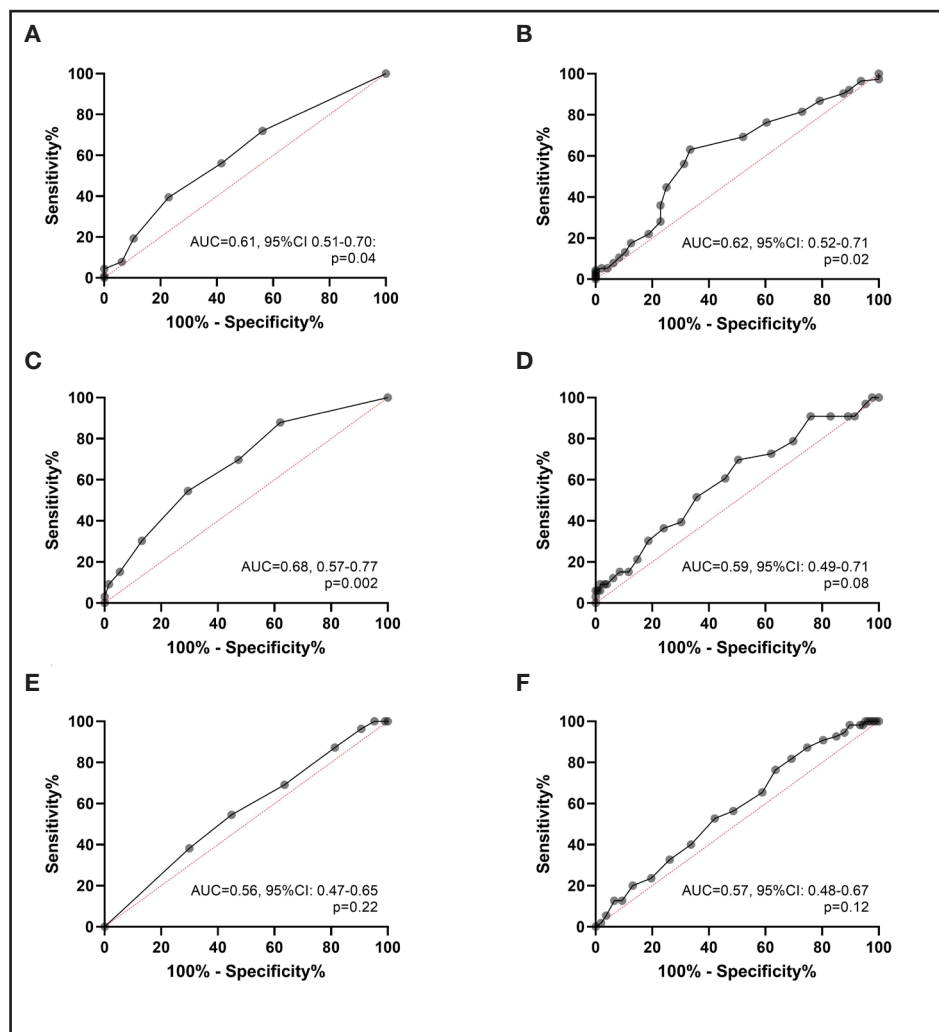


Figure 1.

ROC curves for the detection of sarcopenia by the MNA-SF and MNA-LF scores. A. MNA-SF (Mini-Nutritional Assessment short form). B. MNA-LF (Minimal Nutritional Assessment long form).

Table IV shows the sensitivity and specificity values for the suggested cutoff points for both MNAs and those recommended to define an alteration in nutritional status for sarcopenia detection and each diagnostic criterion. We observed that the cutoff points MNA-SF < 12 and MNA-LF < 24 showed higher sensitivity for detecting sarcopenia, low strength, and low muscle mass.

Table V shows the results of logistic regression models to determine the odds of detecting sarcopenia and each component by the cutoff points of MNA-SF and MNA-LF. Subjects with MNA-SF < 13 had two times higher odds of presenting sarcopenia (OR = 2.36, 95 % CI: 1.02-5.45, *p* = 0.04) after adjustment for sex and age, while MNA-SF < 12 had a similar result (OR = 2.87, 95 % CI: 1.31-6.29, *p* = 0.03); while MNA-LF cutoff points were not associated with sarcopenia. To determine each criterion of sarcopenia diagnosis, we found that MNA-SF was associated with low muscle mass at both cutoff points, and MNA-LF was associated with low muscle strength at the < 25.5 cutoff point.

**Figure 2.**

ROC curves for the detection of low muscle strength, mass and performance by the MNA-SF and MNA-LF scores. A. ROC curve to detect low muscle strength by the MNA-SF (Mini-Nutritional Assessment short form). B. ROC curve to detect low muscle strength by the MNA-LF (Mini-Nutritional Assessment long form). C. ROC curve for low detector muscle mass by the MNA-SF (Mini-Nutritional Assessment short form). D. ROC curve to detect low muscle strength by the MNA-LF (Mini-Nutritional Assessment long form). E. ROC curve to detect low muscle performance by the MNA-SF (Mini-Nutritional Assessment short form). F. ROC curve to detect low muscle performance by the MNA-LF (Mini-Nutritional Assessment long form).

Table IV. Results of the sensitivity and specificity of the MNA-SF and MNA-LF cut-off points for detecting sarcopenia and its components

	Cut-off value	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)
Sarcopenia			
MNA-SF	< 13	69.70 (52.66-82.62)	52.71 (44.14-61.13)
	< 12	54.55 (37.99-70.16)	70.54 (62.17-77.72)
MNA-LF	< 25.5	69.70 (52.66-82.62)	49.61 (41.12-58.13)
	< 24	36.36 (22.19-53.38)	75.97 (67.91-82.52)
Low muscle strength			
MNA-SF	< 13	56.14 (46.98-64.90)	58.33 (44.28-71.15)
	< 12	39.47 (30.98-48.65)	77.08 (63.46-86.69)
MNA-LF	< 25.5	63.16 (54.01-71.45)	66.67 (52.54-78.32)
	< 24	28.07 (20.64-36.93)	77.08 (63.46-86.69)

(Continues on next page)

Table IV (cont.). Results of the sensitivity and specificity of the MNA-SF and MNA-LF cut-off points for detecting sarcopenia and its components

	Cut-off value	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)
Low muscle mass			
MNA-SF	< 13	69.70 (52.70-82.62)	52.71 (44.14-61.13)
	< 12	54.55 (37.99-70.16)	70.54 (62.17-77.72)
MNA-LF	< 25.5	69.70 (52.66-82.62)	49.61 (41.12-58.13)
	< 24	36.36 (22.19-53.38)	75.97 (67.91-82.52)
Low muscle performance			
MNA-SF	< 13	54.55 (41.52-66.97)	55.14 (45.70-64.22)
	< 12	69.09 (55.97-79.72)	36.45 (27.95-45.89)
MNA-LF	< 25.5	52.73 (39.79-65.31)	57.94 (48.47-66.86)
	< 24	81.82 (69.67-89.81)	30.84 (22.88-40.13)

MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment short form; MNA-LF: Mini-Nutritional Assessment long form.

Table V. Logistic regression models for determining the probability of presenting sarcopenia, low strength, mass and muscle performance according to the MNA-SF and MNA-LF cut-off points

	Crude model			Adjusted model		
	OR	95 % CI	p value	OR	95 % CI	p value
<i>Model for sarcopenia</i>						
MNA-SF < 13	2.56	1.13-5.82	0.02	2.36	1.02-5.45	0.04
MNA-SF < 12	2.87	1.31-6.29	0.008	2.47	1.10-5.54	0.03
MNA-LF < 25.5	1.83	0.84-3.98	0.13	1.51	0.67-3.40	0.32
MNA-LF < 24	1.81	0.80-4.09	0.16	1.51	0.65-3.54	0.34
<i>Model for low muscle strength</i>						
MNA-SF < 13	1.79	0.91-3.55	0.09	1.74	0.86-3.49	0.12
MNA-SF < 12	2.19	1.02-4.74	0.04	1.95	0.89-4.28	0.10
MNA-LF < 25.5	2.82	1.38-5.75	0.004	2.53	1.22-5.24	0.01
MNA-LF < 24	1.31	0.60-2.89	0.50	1.16	0.51-2.63	0.72
<i>Model for low muscle mass</i>						
MNA-SF < 13	2.56	1.13-5.82	0.02	2.36	1.02-5.45	0.04
MNA-SF < 12	2.87	1.31-6.29	0.008	2.47	1.10-5.54	0.03
MNA-LF < 25.5	1.83	0.84-3.98	0.13	1.51	0.67-3.40	0.32
MNA-LF < 24	1.81	0.80-4.09	1.16	1.51	0.65-3.53	0.34
<i>Model for low muscle performance</i>						
MNA-SF < 13	0.68	0.35-1.30	0.24	0.67	0.33-1.34	0.26
MNA-SF < 12	0.78	0.39-1.56	0.48	0.74	0.35-1.56	0.43
MNA-LF < 25.5	0.73	0.38-1.41	0.35	0.72	0.35-1.46	0.36
MNA-LF < 24	0.49	0.22-1.11	0.09	0.53	0.23-1.24	0.14

OR: Odds ratio; 95 % CI: 95 % confidence interval; MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment short form; MNA-LF: Mini-Nutritional Assessment long form. Adjusted model by age (continuous) and sex.

DISCUSSION

In the present study, our objective was to evaluate the utility of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) in detecting sarcopenia in institutionalized older persons. We observed that the MNA in its short version is associated with the presence of sarcopenia and that the cutoff point associated with sarcopenia is the point that defines an alteration in nutritional status ($\text{MNA-SF} < 12$). Thus, subjects with an alteration in nutritional status had twice the odds of presenting sarcopenia than those with normal nutritional status.

MNA-SF and MNA-LF have high sensitivity and specificity for detecting malnutrition (16). What differentiates them is that the MNA-LF collects more dietary intake and muscle mass information than the MNA-SF. Despite the evidence on the relationship between dietary intake and sarcopenia (14), our study did not observe an association between MNA-LF and sarcopenia.

Our findings replicate the findings of other authors in recent years. However, the difference in our study is that it is the first to evaluate the utility of the MNA in detecting sarcopenia in institutionalized older persons. Other researchers have conducted previous studies on older hospitalized persons. In 2020, Zhang et al. (18) examined the efficacy of MNA-SF for sarcopenia detection in hospitalized older persons, observing an AUC of 0.76 (95 % CI 0.72-0.81). Additionally, they observed that patients with sarcopenia and malnutrition by MNA-SF had lower survival in a 20-month follow-up. In this study, 66.4 % of patients with sarcopenia had malnutrition, whereas in our study, 54.5 % of patients with sarcopenia were at risk of malnutrition. Another study conducted in hospitalized patients in 2017 (17) showed similar results to Zhang's findings. MNA-SF had an AUC of 0.76 for sarcopenia detection in individuals aged 65 years and older according to EWGSOP criteria.

The most recent study, conducted in China in 2023 (23), is particularly noteworthy as it focused on outpatient patients, a population similar to ours. This study found that MNA-SF, when used with a cutoff point of 12 points, had an AUC of 0.80 (95 % CI: 0.72-0.87), with a sensitivity of 66.6 % and specificity of 85.8 %; nonetheless, they used EWGSOP criteria, which prioritize muscle mass over strength for sarcopenia detection.

The Global Leadership Initiative on Malnutrition also establishes reduced muscle mass or quality as a phenotypic criterion for adult malnutrition in clinical settings (24). We evaluated this through tests such as dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) or other validated body composition measures, including bioelectrical impedance analysis (BIA), ultrasound, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging or magnetic resonance spectroscopy. However, these methods are not always available in most clinical or nutritional care settings, especially in primary or geriatric care centers. In these latter settings, using more accessible and straightforward assessment methods, such as physical examination, anthropometric measurements of calf or arm muscle circumferences, and strength testing through dynamometry, becomes relevant. However, even in geriatric care centers, these tools may not be available,

and the lack of trained personnel for their use and evaluation is associated with malnutrition (25) and low improvement in the nutritional status of older persons (26).

Institutionalized older adults have a lower quality of life and a higher risk of developing a worse overall health status (25). Researchers in Mexico have found that institutionalized older persons face factors such as polypharmacy, depression, and lack of trained personnel, which are associated with their nutritional deterioration (27). Therefore, our findings may provide evidence of the utility of a rapid, easy-to-administer nutritional screening test that does not require training and can detect sarcopenia in ambulatory older persons. The implementation of the Mini-Nutritional Assessment in non-hospital settings could support the more efficient use of limited resources already existing in Nursing Homes or Day Centers, enabling the single use of a screening test to assess nutritional status and sarcopenia without the need to implement further screening, and additionally contributing to the detection of any possible secondary cause of sarcopenia based on the questions in the Mini-Nutritional Assessment.

Our study has several limitations, mainly the relatively small sample size for an epidemiological study. We did not calculate the sample size. Still, our findings provide a first approach to evaluating the Mini-Nutritional Assessment's diagnostic potential in detecting sarcopenia, which could be helpful for future studies. In our study, we noted an association with low muscle strength. It is essential to emphasize the possibility that this finding may be a type 2 error due to the lack of power in our study. More research is required to determine whether our findings are replicable, as other studies exploring similar research questions have only used the MNA-SF.

The results obtained in our sample, which indicate a higher prevalence of muscle weakness compared to significant muscle mass loss, may be explained by the characteristics of the study participants. The sample consisted of older adults institutionalized in a day care center, where they receive care and participate in activities exclusively during the day. All participants spent the night at their own homes or with caregivers, which likely influenced the type of care they received. This arrangement may have contributed to the partial preservation of muscle mass but was insufficient to maintain optimal muscle health.

These findings are relevant as they may impact the external validity of our results. Therefore, it is crucial to continue investigating this topic to confirm and expand upon the evidence presented in this study.

It is necessary to continue research on applying various nutritional screening tests and their association with sarcopenia. On the other hand, although our study's cross-sectional design is suitable for our objective, the lack of follow-up does not allow us to know if subjects who did not present sarcopenia but did have a nutritional alteration could develop sarcopenia over time.

CONCLUSION

In conclusion, according to AUC, MNA-SF may help detect sarcopenia in institutionalized older persons, while MNA-LF may

have reduced utility in practice. The main criterion associated with MNA-SF is low muscle mass. Efforts should be directed towards conducting research in institutionalized populations of older persons to determine the feasibility of using simple tools for sarcopenia detection and the effects of such early detections as a call to action for improving and preventing nutritional disorders.

REFERENCES

- World Health Organization. [Internet]. Geneva: WHO, cop; c2022 [cited 2024 Apr 13]. Ageing and health; [about 2 screens] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Comunicado de prensa núm. 568/22: Estadísticas a propósito del día internacional de las personas adultas mayores [Internet]. México: INEGI; c2022 [cited 2024 Apr 13]. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_ADULMAY2022.pdf
- Anker SD, Morley JE, Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7(5):512-4. DOI: 10.1002/jcsm.12147
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2018;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Mijnarends DM, Luiking YC, Halfens RJ, Evers SM, Lenaerts EL, Verlaan S, et al. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship. *J Nutr Health Amp Aging* 2018;22(7):766-73. DOI: 10.1007/s12603-018-1058-9
- Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schögl M, Staehelin HB, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int* 2015;26(12):2793-802. DOI: 10.1007/s00198-015-3194-y
- Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol* 2017;73(9):1199-204. DOI: 10.1093/gerona/glx245
- Beaudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;8(2):238-44. DOI: 10.1002/jcsm.12149
- dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;8(2):245-50. DOI: 10.1002/jcsm.12160
- Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. *Geriatr Amp Gerontol International* 2013;14(3):695-701. DOI: 10.1111/ggi.12155
- Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2017;12:835-45. DOI: 10.2147/cia.s132940
- De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KR, Kaufman JM, Lapauw B, et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing* 2016;45(5):603-8. DOI: 10.1093/ageing/afw071
- Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics Geriatric Medicine* 2017;33(1):17-26. DOI: 10.1016/j.cger.2016.08.002
- Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism* 2023;144:155533. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533.
- Eglseer D, Eminovic S, Lohrmann C. Association between sarcopenia and nutritional status in older adults: a systematic literature review. *J Gerontol Nurs* 2016;42:33-41. DOI: 10.3928/00989134-20160613-03
- Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med* 2002;18(4):737-57. DOI: 10.1016/s0749-0690(02)00059-9.
- Yürüyen M, Yavuzer H, Yavuzer S, Cengiz M, Demirdağ F, Kara Z, et al. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting sarcopenia in hospitalized patients. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2017;47:1362-9 DOI: 10.3906/sag-1702-43
- Zhang X, Zhang Z, Zhu Y, Tao J, Zhang Y, Wang Y, et al. Comparison of the efficacy of Nutritional Risk Screening 2002 and Mini Nutritional Assessment Short Form in recognizing sarcopenia and predicting its mortality. *Eur J Clin Nutr* 2020;74(7):1029-37. DOI: 10.1038/s41430-020-0621-8
- Vellas B, Villars H, Abellan G, Soto ME, Rolland Y, Guigoz Y, et al. Overview of the MNA—its history and challenges. *J Nutr Health Aging* 2006;10(6):456-63.
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(6):M366-72. DOI: 10.1093/gerona/56.6.m366
- Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardized approach. *Age Ageing* 2011;40(4):423-9. DOI: 10.1093/ageing/afr051
- Kawakami R, Miyachi M, Tanisawa K, Ito T, Usui C, Midorikawa T, 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
- Zhu X, Dong X, Wang L, Lao X, Li S, Wu H. Screening efficacy of PhA and MNA-SF in different stages of sarcopenia in the older adults in community. *BMC Geriatr* 2023;23(1):13. DOI: 10.1186/s12877-022-03716-x
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
- Tamura BK, Bell CL, Masaki KH, Amella EJ. Factors associated with weight loss, low BMI, and malnutrition among nursing home patients: a systematic review of the literature. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(9):649-55. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.02.022
- van den Berg GH, Huisman-de Waal GGJ, Vermeulen H, de van der Schueren MAE. Effects of nursing nutrition interventions on outcomes in malnourished hospital inpatients and nursing home residents: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2021;117:103888. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.103888
- Velázquez-Alva MC, Irigoyen-Camacho ME, Cabrera-Rosales MF, Lazarevich I, Arrieta-Cruz I, Gutiérrez-Juárez R, et al. Prevalence of Malnutrition and Depression in Older Adults Living in Nursing Homes in Mexico City. *Nutrients* 2020;12(8):2429. DOI: 10.3390/nu12082429



Trabajo Original

Paciente anciano

Higher frequency of adding salt to foods increases the risk of low bone mineral density in individuals over 60 – A Mendelian randomization study

La mayor frecuencia de añadir sal a los alimentos aumenta el riesgo de baja densidad mineral ósea en los individuos mayores de 60 años: estudio de aleatorización mendeliana

Ying Li¹, Yuhang Wang¹, Lianying Guo¹, Ye Yu¹, Mengqi Jiang¹, Lili Deng¹, Qingyi Zhou¹, Lu Sun², Xu Feng¹, Zhuo Zhang¹

¹School of Public Health. Shenyang Medical College; ²Radiation Health Center. Liaoning Provincial Center for Disease Control and Prevention. Shenyang, Liaoning. People's Republic of China

Abstract

Background: adding salt to foods is associated with an increased osteoporosis risk, but the causality of this relationship remains unknown.

Methods: in this study, we conducted a two-sample Mendelian randomization (MR) study to investigate the potential causal effect of adding salt to foods on bone mineral density (BMD). Utilizing data from the UK Biobank to estimate adding salt to foods based on self-reported consumption and genetic association data for BMD from the Genetic Factors for Osteoporosis (GEFOS) consortium, we examined various BMD sites: forearm (distal 1/3 radius), lumbar spine (L1-4), femoral neck, total body BMD (TB-BMD), and age-specific TB-BMD (0-15, 15-30, 30-45, 45-60, and over 60 years). The primary analysis used the inverse variance weighted method, supplemented by sensitivity analyses employing multiple MR methods, MR-PRESSO, and leave-one-out approach. Pleiotropy and heterogeneity were assessed using MR-Egger intercept, funnel plots, Cochran's Q, and Rucker's Q.

Results: we found a suggestive association between higher frequency of adding salt to foods and decreased TB-BMD in Europeans over 60 (OR = 0.84, 95 % CI = 0.721-0.979, $p = 0.026$). This association remained robust across different methods and sensitivity analyses, showing no apparent heterogeneity or pleiotropy. However, no causal effect was detected on BMD in other age groups or skeletal sites.

Conclusion: this MR study suggests a higher frequency of adding salt to foods significantly increases low BMD risk in individuals over 60, underscoring the importance of reducing salt consumption in this demographic for osteoporosis prevention.

Keywords:

Adding salt to foods.
Bone mineral density.
Mendelian randomization.
Osteoporosis.

Received: 22/08/2024 • Accepted: 20/03/2025

Conflicts of interest: The authors declare no competing interests. Each author has confirmed the accuracy of this statement.

Acknowledgments: This study was supported by ShenYang Medical College (No. Y20240519). The authors gratefully acknowledge the UK Biobank, the GEFOS consortium, and the IEU OpenGWAS project for generously providing the summary results data that enabled these analyses. The authors also thank BioRender.com for providing the material to create the graphical illustration of the experimental workflow.

Authors' contributions: Conceptualization: Ying Li, Lu Sun, Xu Feng, Zhuo Zhang; data analysis and interpretation: Ying Li, Yuhang Wang, Lianying Guo; statistical analysis: Yuhang Wang, Lianying Guo; manuscript drafting and revision: Ying Li, Zhuo Zhang; statistical advice and manuscript review: Lu Sun, Xu Feng; research design and data interpretation: Ye Yu, Mengqi Jiang, Lili Deng, Qingyi Zhou. Ying Li and Yuhang Wang are considered as co-first authors.

Data availability statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. All data used in the current study are publicly available GWAS summary data.

Conflicts of interest: The authors declare no competing interests. Each author has confirmed the accuracy of this statement.

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Li Y, Wang Y, Guo L, Yu Y, Jiang M, Deng L, Zhou Q, Sun L, Feng X, Zhang Z. Higher frequency of adding salt to foods increases the risk of low bone mineral density in individuals over 60 – A Mendelian randomization study. *Nutr Hosp* 2025;42(3):456-463
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05492>

Correspondence:

Zhuo Zhang. School of Public Health. Shenyang Medical College. No 146, Huanghe North street. Shenyang, Liaoning Province 110034. People's Republic of China
e-mail: zhangzhuo@symc.edu.cn.

Resumen

Introducción: añadir sal a los alimentos se asocia con un aumento del riesgo de osteoporosis, pero la causalidad de esta relación sigue siendo desconocida.

Métodos: realizamos un estudio de aleatorización mendeliana (MR) de dos muestras para investigar el posible efecto causal de añadir sal a los alimentos sobre la densidad mineral ósea (DMO). Utilizando datos del UK Biobank para estimar la adición de sal a los alimentos sobre la base del consumo autoinformado y los datos de asociación genética de la DMO del consorcio Genetic Factors for Osteoporosis (GEFOS), examinamos diversos sitios de DMO: antebrazo (radio distal, 1/3), columna lumbar (L1-4), cuello femoral, DMO total del cuerpo (TB-DMO) y TB-DMO por edades (0-15, 15-30, 30-45, 45-60 y mayores de 60 años). El análisis principal utilizó el método de ponderación inversa de varianza, complementado por análisis de sensibilidad utilizando varios métodos de MR, MR-PRESSO y el enfoque de dejar uno fuera. Se evaluó la pleiotropía y heterogeneidad utilizando el intercepto de MR-Egger, gráficos de embudo, la Q de Cochran y la Q de Rucker.

Resultados: encontramos una asociación sugestiva entre la mayor frecuencia de añadir sal a los alimentos y la disminución de la TB-DMO en europeos mayores de 60 años (OR = 0,84, IC 95 % = 0,721-0,979, $p = 0,026$). Esta asociación se mantuvo robusta en los diferentes métodos y análisis de sensibilidad, sin mostrar heterogeneidad o pleiotropía aparente. Sin embargo, no se detectó un efecto causal sobre la DMO en otros grupos de edad o sitios esqueléticos.

Conclusiones: este estudio MR sugiere que una mayor frecuencia de añadir sal a los alimentos aumenta significativamente el riesgo de baja DMO en individuos mayores de 60 años, lo que subraya la importancia de reducir el consumo de sal en esta población para la prevención de la osteoporosis.

Palabras clave:

Añadir sal a los alimentos.
Densidad mineral ósea.
Aleatorización mendeliana.
Osteoporosis.

INTRODUCTION

Osteoporosis is a prevalent bone metabolic disorder defined by a decrease in bone density and degradation of bone tissue microarchitecture, resulting in heightened vulnerability and risk of fractures (1,2). The World Health Organization reports that osteoporosis affects almost 200 million individuals globally, resulting in over 8.9 million fractures per year (3), with one-third of these occurring in Europe (4). The high costs of hospitalization and treatment for fractures place a significant economic burden on individuals and society (5). Annually, approximately 3.5 million fractures in the 27 EU countries are attributable to osteoporosis, with related healthcare costs reaching 36 billion euros (4). Therefore, identifying osteoporosis risk factors and taking preventive measures are crucial for maintaining bone health in Europe.

Increasing evidence suggests that sodium is important for regulating blood pressure and is also a key factor in bone mineral metabolism (6-9). Nevertheless, the correlation between the addition of salt to foods and the risk of osteoporosis is still a subject of discussion (10). On the one hand, epidemiological studies have found that increased salt intake may reduce bone mineral density (BMD) by inducing calciuria or enhancing bone resorption (11-13). However, some studies suggest that a low-salt diet may cause health issues, such as inadequate intake of energy and nutrients, hyponatremia, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, potentially leading to abnormally low BMD (14-16).

One possible reason for the inconsistent findings in previous studies could be the inadequate accuracy of salt measurement. Salt intake fluctuates significantly on a daily basis, and most previous studies estimated it using only one-day urine collections or dietary surveys, making it difficult to assess an individual's regular consumption level (11-13). Furthermore, existing techniques for quantifying dietary salt and potassium fail to distinguish between their respective impacts (17), given the interconnectedness of salt consumption and renal metabolism with potassium (18,19). Since that these two crucial positively charged ions

have contrasting impacts on human health, their correlation may complicate the connection between salt consumption and health results.

Considering the deficiencies in traditional measurement methods, this study employs a new evaluation approach. Adding salt to foods, typically at the table, is a common dietary behavior closely linked to an individual's preference for salty foods and habitual salt intake (20,21). In Western diets, table salt addition contributes to 6-20 % of total salt consumption (22,23). Furthermore, typical table salt is made up of 97-99 % sodium chloride (20), reducing the potential for confounding effects from other dietary factors like potassium. Therefore, evaluating the association between the frequency of adding salt to foods and low BMD can provide a unique and accurate approach.

Notably, BMD varies significantly with age and skeletal site. Differences in bone mineralization and remodelling processes at various times and sites may result in heterogeneous impacts of adding salt to foods on BMD (24). Most studies have focused on BMD in specific age groups or skeletal regions, with few systematically evaluating salt intake's overall impact on bone density across different ages and sites.

Therefore, this study intends to use two-sample Mendelian randomization (MR) analysis with genetic variation as instrumental variables to establish causal relationships (25,26). This comprehensive investigation will explore the causal association between adding salt to foods and BMD at various sites, including the forearm (distal 1/3 of the radius), lumbar spine (L1-4), femoral neck, total body BMD (TB-BMD), and age-specific TB-BMD groups (0-15, 15-30, 30-45, 45-60, and over 60 years old). Employing a two-sample MR design can partially overcome the constraints of conventional epidemiological studies (27,28). The random distribution of genetic variation in MR makes it less likely to encounter confounding and reverse causality (28). This study will help clarify the relationship between frequency of adding salt to foods and BMD, provide scientific evidence for public health policies and dietary guidelines, and play a significant role in preventing osteoporosis and maintaining bone health.

METHODS

RESEARCH DESIGN

A two-sample MR analysis was used to assess the causal relationship between adding salt to foods and BMD at various sites, including the forearm (distal 1/3 of radius), lumbar spine (L1-4), femoral neck, TB-BMD, and age-specific TB-BMD groups (0-15, 15-30, 30-45, 45-60, and over 60 years old). Relevant details are given in supplementary table I (<https://www.nutritionhospitalaria.org/files/8731/ADMA1-05492-03.pdf>). Genetic variants were used as risk factors, and the selection of effective instrumental variables (IVs) met three key assumptions: I) IVs are strongly associated with adding salt to foods ($p < 5 \times 10^{-8}$); II) IVs are not related to confounders; and III) the association of genetic instruments with the outcome is mediated only through adding salt to foods (29). The study design is depicted in figure 1. Given the public availability of this data, our study did not necessitate ethical approval.

DATA SOURCES

Summary-level data on adding salt to foods and TB-BMD across all age groups were obtained from the IEU OpenGWAS project. The data on adding salt to foods was sourced from

the United Kingdom Biobank (MRC-IEU), encompassing up to 462,630 participants of European ancestry. Dietary data were categorized and evaluated using questionnaires. Notably, the UK Biobank is a cohort study of individuals aged 40-69 in the UK. The question regarding adding salt to foods was: "Do you add salt to your foods? (Do not include salt used in cooking)." The available responses were: "never/rarely," "usually," "sometimes," "always," and "prefer not to answer" (<https://biobank.ctsu.ox.ac.uk/crystal/field.cgi?id=1478>) (20).

Genetic association data on BMD were provided by the Genetic Factors for Osteoporosis (GEFOS) consortium (<http://www.gefos.org>), with the GEFOS-seq project investigating the association of SNPs with BMD in European populations (31). In 2015, the genetic associations of SNPs with BMD, adjusted for age, age squared, sex, and weight in additive models (18), were made publicly available for alleles with a frequency of $\geq 0.5\%$ (32). BMD was measured at three skeletal sites (31) (forearm, lumbar spine, and femoral neck) using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and standardized to account for systematic differences between DXA machines (31).

TB-BMD data were derived from a meta-analysis of 30 genome-wide association studies (GWAS), including various age ranges: 11,807 individuals aged 0-15 years, 4,180 aged 15-30 years, 10,062 aged 30-45 years, 18,805 aged 45-60 years, and 22,504 individuals over 60 years (33). TB-BMD is a reliable indicator for assessing osteoporosis and predicting fractures.

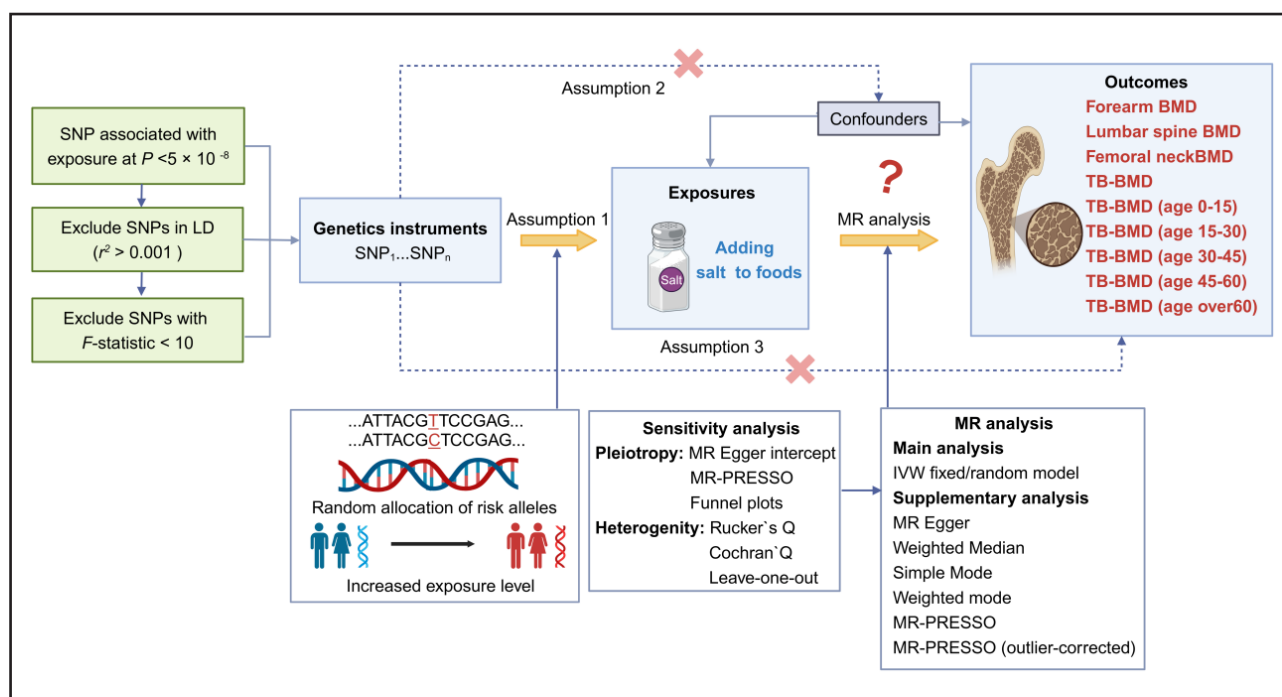


Figure 1.

Overview of research design and MR design assumptions: Assumption 1 states that the genetic variation suggested as an instrumental variable must have a strong correlation with the risk factor being studied. Assumption 2 posits that this genetic variation should not have any correlation with any confounding influences. Assumption 3 posits that the selected genetic variation impacts the likelihood of the result solely through the risk factor, without exerting any influence on other routes (MR: Mendelian randomization; LD: linkage disequilibrium; BMD: bone mineral density).

BMD T-scores consistent with the WHO standards were used to determine individuals who have osteopenia or osteoporosis (34). A T-score range of -1 to -2.5 defines osteopenia, while a T-score below -2.5 characterizes osteoporosis (34). For pediatric individuals aged 0-15 years, TB-BMD measurement excluded the head (35). TB-BMD was typically measured using DXA (Hologic Inc, Waltham, MA) in g/cm². To minimize potential bias and confounding factors, the study focused exclusively on participants of European ancestry.

SELECTION OF GENETIC INSTRUMENTS

To minimize the potential impact of linkage disequilibrium (LD) on the analysis, we selected independent SNPs ($p < 5 \times 10^{-8}$), LD $r^2 < 0.001$, and clustering windows $< 10,000$ kb and excluded dependent SNPs using the PLINK clustering method. Initially, 106 SNPs associated with adding salt to foods ($p < 5 \times 10^{-8}$) were extracted as IVs for the preliminary study. Subsequently, we collected the outcome data linked to the preserved SNPs. In order to maintain consistency of effect alleles between the exposure and outcome datasets, we removed palindromic and ambiguous SNPs that had inconsistent alleles (Supplementary Tables II-X - <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8731/ADMA1-05492-03.pdf>). The strength of each SNP was assessed using the F statistic, calculated as $F = R^2 (N - 2) / (1 - R^2)$, where R^2 represents the variance in exposure explained by genetic instruments, and N is the total sample size (36,37). We then matched outcome data with exposure SNPs, identifying eligible SNPs for further MR analysis. All of the F statistics for these SNPs surpassed the threshold of 10, indicating the robustness of the instrumental variables (Supplementary Tables II-X - <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8731/ADMA1-05492-03.pdf>).

STATISTICAL ANALYSIS

The analyses were performed using the two-sample MR (38) and MR-PRESSO packages (39) in R software (version 4.3.3). The study reported odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CIs) to assess the relationship between adding salt to foods and BMD. In our MR analysis, to enhance result robustness, we employed the inverse variance weighted (IVW) method as the primary analysis, supplemented with various sensitivity analyses (MR-Egger, weighted median, simple mode, weighted mode, MR-PRESSO and MR-PRESSO outlier-corrected) (40-42). The IVW method provided fixed and random effects estimates, integrating individual Wald estimates for a comprehensive assessment of exposure-outcome effects (43). IVW and MR-Egger methods were used to evaluate heterogeneity among instrumental variables using Cochran's Q and Rucker's Q statistics. When the Q test did not detect significant heterogeneity ($p > 0.05$), a fixed-effects model was implemented; otherwise, a random-effects model was used (44). In MR-Egger regression, the intercept represents the average pleiotropic effect of the instrumental vari-

ables, with a significant deviation from zero indicating pleiotropy (45). Asymmetric funnel plots may also indicate pleiotropy (38). MR-Egger regression and MR-PRESSO methods were employed to identify and address pleiotropic effects (46). A significance level of $p < 0.05$ in MR-Egger regression indicates pleiotropy (47), while MR-PRESSO identifies and corrects horizontal pleiotropic outliers. Subsequent evaluations determined whether significant differences in causal effects remained after removing outliers (48). To further ensure the reliability of the analysis, a "leave-one-out" sensitivity analysis was performed to explore the potential impact of individual SNPs on bias introduction and influence on the overall causal effect (49).

RESULTS

The MR results of adding salt to foods on nine bone density indicators are shown in figure 2 and supplementary table XI (<https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8731/ADMA1-05492-03.pdf>). For forearm BMD and TB-BMD, the Q test showed $p < 0.05$, indicating heterogeneity; therefore, we used the IVW random effects model. For the remaining bone density indicators, we applied the IVW fixed effects model.

For three skeletal sites, the IVW method indicated that higher frequency of adding salt to foods may be associated with low BMD in femoral neck bone density (OR = 0.861, 95 % CI = 0.764-0.969, $p = 0.013$). Sensitivity analyses showed inconsistent directions and no statistically significant trends (MR Egger: OR = 1.206, 95 % CI = 0.764-0.969, $p = 0.294$; weighted median: OR = 0.923, 95 % CI = 0.767-1.11, $p = 0.396$; simple mode: OR = 0.619, 95 % CI = 0.382-1.003, $p = 0.054$; weighted mode: OR = 1.067, 95 % CI = 0.78-1.458, $p = 0.686$). Rucker's Q test and Cochran's Q test did not show evidence of heterogeneity ($p = 0.535, 0.444$). MR-PRESSO detected two outliers, rs9375448 and rs976179 ($p = 0.008$ for the global test of pleiotropy), and provided the original estimates (Supplementary Table XII - <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8731/ADMA1-05492-03.pdf>). After excluding the outliers, a second round of MR-PRESSO analysis showed no heterogeneity in the global test. Leave-one-out analysis indicated that rs9611875 might impact our IVW results, with a dispersed distribution of black dots in the funnel plot, and MR-Egger intercept analysis suggested directional pleiotropy ($p = 0.045$) (Supplementary Table XIII - <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8731/ADMA1-05492-03.pdf>). Therefore, the causal effect estimate of adding salt to foods on femoral neck bone density may be biased.

In the age-stratified analysis of TB-BMD, the IVW method showed that each standard deviation increase in adding salt to foods may be associated with low BMD in individuals over 60 years old (OR = 0.84, 95 % CI = 0.721-0.979, $p = 0.026$). The effect estimates from various sensitivity analysis methods were consistent in direction, all suggesting that higher frequency of adding salt to foods is associated with reduced TB-BMD in individuals over 60 years old. Both the weighted median method (OR = 0.766, 95 % CI = 0.602-0.974, $p = 0.029$)

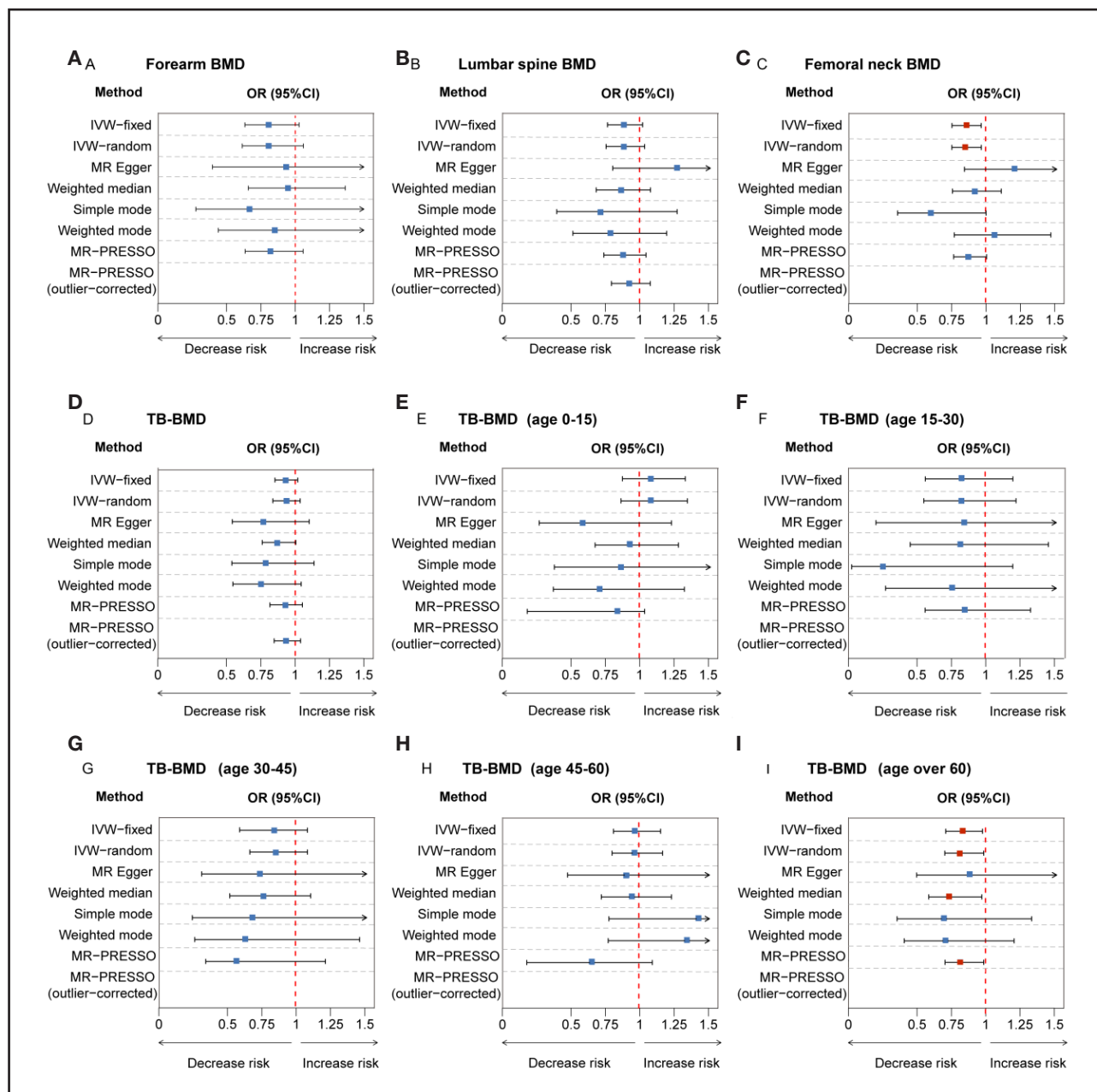


Figure 2.

The causal association between adding salt to foods and various BMD measures was estimated using different methods, including inverse-variance-weighted (IVW - fixed effects and random effects), MR-Egger, Weighted Median, Simple Mode, Weighted Mode, MR-PRESSO, and MR-PRESSO (outlier-corrected). The X-axis displays odds ratios, with data displayed as odds ratio (OR) and 95 % confidence intervals (CI). Red squares indicate p -values < 0.05 ; otherwise, blue squares.

and MR-PRESSO analysis (OR = 0.836, 95 % CI = 0.708-0.988, $p = 0.04$) reached statistical significance. Rucker's Q test and Cochran's Q test did not find evidence of heterogeneity ($p = 0.173, 0.19$), and the funnel plot and MR-Egger intercept analysis did not show evidence of directional pleiotropy ($p = 0.818$). Leave-one-out analysis also did not reveal that a single SNP dominated the results. These results suggest that excessive salt intake in daily life may accelerate bone loss and

increase the risk of osteoporosis in individuals over 60 years old. The scatter plots, funnel plots, forest plots, and leave-one-out plots of adding salt to foods and TB-BMD in individuals over 60 years old are shown in supplementary figures 1-9 (<https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8731/ADMA1-05492-03.pdf>). It can be seen that for individuals over 60 years old, excessive salt intake in daily life may accelerate bone loss, thereby increasing the risk of osteoporosis.

DISCUSSION

The association between adding salt to foods and bone health has recently gained widespread attention (50,51). S.-J. Kwon's cross-sectional study (50), using data from the 2008-2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey, found that higher salt intake in postmenopausal women negatively correlated with bone mineral content (BMC) and BMD. Takase's study (7), which assessed salt intake using spot urine samples and measured calcaneal bone density through quantitative ultrasound, revealed that excessive salt intake was significantly associated with lower bone density among 884 women aged 60.1 ± 10.1 years, regardless of age and lifestyle-related diseases. Lin (52) highlighted the negative association between high salt intake and bone health in older people, suggesting that a low-sodium diet (such as the DASH diet) could positively impact BMD.

Munesada's research (53) found that although high salt intake significantly increased the total salt content in rat bones, it did not alter the sodium content in specific areas such as the scapula, pelvis, vertebrae, and limbs, indicating heterogeneity in sodium intake effects on different bone types or densities. Weili Feng and colleagues (54) reviewed the role of diet in osteoporosis development. They found that while dietary factors are associated with osteoporosis incidence in humans, observational studies did not show a significant impact of salt intake on bone density in adults already diagnosed with osteoporosis.

Our MR study results support the findings of most previous epidemiological studies. Similarly, our Mendelian randomization analysis confirmed that higher frequency of adding salt to foods increases the risk of reduced TB-BMD in individuals over 60 years old, but no significant causal relationship was found across different skeletal sites. Although no significant associations were found in other age groups, similar trends were observed. The F-statistics of the selected SNPs were all above 10, indicating indicating that the selected SNPs are robust instruments of adding salt to foods. Multiple sensitivity analyses further confirmed the robustness of these findings.

Previous studies have found that a high salt diet exacerbates bone loss by promoting the development of osteoclastogenic Th17 cells and inhibiting anti-osteoclastogenic Treg cells in mice, thereby disturbing the Treg-Th17 balance and affecting the host immune system (55). Additionally, a high salt diet increases urinary calcium excretion, resulting in net calcium loss (56). Since effective calcium absorption depends on vitamin D, a high salt diet may indirectly reduce calcium absorption efficiency by lowering serum levels of active vitamin D (56). Moreover, excessive salt intake may affect vitamin D metabolism, further reducing calcium absorption and ultimately impacting BMD (14). As people age, the body's gastrointestinal absorption capacity gradually declines, and a high salt diet further reduces their ability to absorb calcium and other essential nutrients, negatively affecting BMD.

Additionally, with age, the levels of estrogen and testosterone in the elderly decline, both of which have protective effects on BMD (57,58). The reduction of estrogen leads to increased bone

resorption and decreased BMD, especially in women, where the sharp decline in estrogen levels after menopause is the main cause of osteoporosis (50). A high-salt diet exacerbates this natural bone loss associated with ageing. Overall, controlling adding salt to foods is crucial for preventing osteoporosis and maintaining bone health, involving multiple complex physiological processes.

Our study has several strengths. First, we provide additional evidence supporting the causal relationship between excessive adding salt to foods and low BMD. Second, we discuss the impact of frequency of adding salt to foods on nine different BMD indicators, with varying results potentially providing more detailed reference information for future research. Furthermore, by the random distribution of genetic variation within the population, we minimized the chances of reverse causation and residual bias. Importantly, all the data analyzed in our study were from individuals of European ancestry, which helps to mitigate potential bias due to racial heterogeneity.

Inevitably, several limitations were noted. Firstly, participants in the UK Biobank self-reported the frequency of adding salt to foods, which could potentially introduce recall bias and impact the accuracy of the results. Furthermore, employing the frequency of salt addition to meals as the exposure variable does not enable a quantitative evaluation of the correlation between salt consumption and low BMD risk. Thirdly, BMD is closely related to age and gender. Although age stratification was performed in this study, gender differences in BMD were not considered.

CONCLUSION

In summary, the current MR study suggests that higher frequency of adding salt to foods significantly increases the risk of low BMD in individuals over 60 years old. This underscores the importance of moderate salt consumption within this demographic as a preventive measure against osteoporosis.

REFERENCES

1. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(1):34-43. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30308-5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(1):e1. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30345-0.
2. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet* 2022;399(10329):1080-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02646-5
3. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis Int* 1994;4(6):368-81. DOI: 10.1007/bf01622200
4. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8(1):136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1
5. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377(9773):1276-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5

6. Cui Y, Sun K, Xiao Y, Li X, Mo S, Yuan Y, et al. High-salt diet accelerates bone loss accompanied by activation of ion channels related to kidney and bone tissue in ovariectomized rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 2022;244:114024. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.114024
7. Takase H, Takeuchi Y, Fujita T, Ohishi T. Excessive salt intake reduces bone density in the general female population. *Eur J Clin Invest* 2023;53(10):e14034. DOI: 10.1111/eci.14034
8. Tiyaatulkulwong W, Aksornthong S, Adulyarittikul P, Upanan P, Wongdee K, Aeimlapi R, et al. Excessive salt consumption causes systemic calcium mis-handling and worsens microarchitecture and strength of long bones in rats. *Sci Rep* 2021;11(1):1850. DOI: 10.1038/s41598-021-81413-2
9. Hong S, Choi JW, Park J-S, Lee CH. The association between dietary sodium intake and osteoporosis. *Sci Rep* 2022;12(1):14594. DOI: 10.1038/s41598-022-18830-4
10. Teucher B, Fairweather-Tait S. Dietary sodium as a risk factor for osteoporosis: where is the evidence? *Proc Nutr Soc* 2003;62(4):859-66. DOI: 10.1079/PNS2003300
11. Park SM, Jee J, Joung JY, Cho YY, Sohn SY, Jin SM, et al. High Dietary Sodium Intake Assessed by 24-hour Urine Specimen Increase Urinary Calcium Excretion and Bone Resorption Marker. *J Bone Metab* 2014;21(3):189-94. DOI: 10.11005/jbm.2014.21.3.189
12. Park SM, Joung J Y, Cho YY, Sohn SY, Hur KY, Kim JH, et al. Effect of high dietary sodium on bone turnover markers and urinary calcium excretion in Korean postmenopausal women with low bone mass. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(3):361-6. DOI: 10.1038/ejcn.2014.284
13. Harrington M, Cashman KD. High salt intake appears to increase bone resorption in postmenopausal women but high potassium intake ameliorates this adverse effect. *Nutr Rev* 2003;61(5):179-83. DOI: 10.1301/nr.2003.may.179-183
14. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, et al. Sodium and bone health: Impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2008;23(9):1477-85. DOI: 10.1359/JBMR.080408
15. Hessels NR, Zhu Y, Bakker SJL, de Borst MH, Navis GJ, Riphagen IJ. Low Sodium Intake, Low Protein Intake, and Excess Mortality in an Older Dutch General Population Cohort: Findings in the Prospective Lifelines-MINUTHE Study. *Nutrients* 2023;15(2):428. DOI: 10.3390/nu15020428
16. Mente A, O'Donnell M, Yusuf S. Sodium Intake and Health: What Should We Recommend Based on the Current Evidence? *Nutrients* 2021;13(9):3232. DOI: 10.3390/nu13093232
17. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang XY, Liu L, et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2014;371(7):612-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1311889
18. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(15):1609-17. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.745
19. Cohen HW, Hailpern SM, Alderman MH. Sodium intake and mortality follow-up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Gen Intern Med* 2008;23(9):1297-302. DOI: 10.1007/s11606-008-0645-6
20. Ma H, Xue Q, Wang X, Li X, Franco OH, Li Y, et al. Adding salt to foods and hazard of premature mortality. *Eur Heart J* 2022;43(30): 2878-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac208
21. Quader ZS, Zhao L, Harnack LJ, Gardner CD, Shikany JM, Steffen LM, et al. Self-Reported Measures of Discretionary Salt Use Accurately Estimated Sodium Intake Overall but not in Certain Subgroups of US Adults from 3 Geographic Regions in the Salt Sources Study. *J Nutr* 2019;149(9):1623-32. DOI: 10.1093/jn/nxz110
22. Sutherland J, Edwards P, Shankar B, Dangour AD. Fewer adults add salt at the table after initiation of a national salt campaign in the UK: a repeated cross-sectional analysis. *Br J Nutr* 2013;110(3):552-8. DOI: 10.1017/S0007114512005430
23. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991;10(4):383-93. DOI: 10.1080/07315724.1991.10718167
24. Sutherland J, Edwards P, Shankar B, Dangour AD. Fewer adults add salt at the table after initiation of a national salt campaign in the UK: a repeated cross-sectional analysis. *Br J Nutr* 2013;110(3):552-8. DOI: 10.1017/S0007114512005430
25. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Smith GD. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med* 2008;27(8):1133-63. DOI: 10.1002/sim.3034
26. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32(1):1-22. DOI: 10.1093/ije/dyg070
27. Davies NM, Holmes MV, Smith GD. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *Brit Med J* 2018;362:k601. DOI: 10.1136/bmj.k601
28. Smith GD, Lawlor DA, Harbord R, Timpson N, Day I, Ebrahim S. Clustered environments and randomized genes: A fundamental distinction between conventional and genetic epidemiology. *PLoS Med* 2007;4(12):1985-92. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040352
29. Burgess S, Small D S, Thompson S G. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization. *Stat. Methods Med. Res.*, 2017, 26(5): 2333-55. DOI: 10.1177/0962280215597579
30. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, Band G, Elliott L T, Sharp K, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018;562(7726):203-9. DOI: 10.1038/s41586-018-0579-z
31. Zheng H-F, Forgetta V, Hsu Y-H, Estrada K, Rosello-Diez A, Leo, PJ, et al. Whole-genome sequencing identifies as a determinant of bone density and fracture. *Nature* 2015;526(7571):112-7. DOI: 10.1038/nature14878
32. Genetic Factors for Osteoporosis (GEFOS) Consortium. Data Release 2015. Available from: <http://www.gefos.org/?q=content/data-release-2015> (2016).
33. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan JA, Chesani A, Ahluwalia TS, et al. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. *Am J Hum Genet* 2018;102(1):88-102. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.005
34. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
35. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan JA, Chesani A, Ahluwalia TS, et al. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. *Am J Hum Genet* 2018;102(1):88-102. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.005
36. Burgess S, Thompson SG, Collaboration CCG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):755-64. DOI: 10.1093/ije/dyr036
37. Shim H, Chasman DI, Smith JD, Mora S, Ridker PM, et al. A Multivariate Genome-Wide Association Analysis of 10 LDL Subfractions, and Their Response to Statin Treatment, in 1868 Caucasians. *PLoS One* 2015;10(4):e0120758. DOI: 10.1371/journal.pone.0120758
38. Hemani G, Zhengn J, Elsworth B, Wade KH, Haberland V, Baird D, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenotype. *Elife* 2018;7:e34408. DOI: 10.7554/eLife.34408
39. Verbanck M, Chen C-Y, Neale B, Do R. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nat Genet* 2018;50(5): 693-8. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7
40. Bowden J, Smith GD, Haycock PC, Burgess S. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genet Epidemiol* 2016;40(4):304-14. DOI: 10.1002/gepi.21965
41. Burgess S, Thompson DJ, Rees JMB, Day FR, Perry JR, Ong KK. Dissecting Causal Pathways Using Mendelian Randomization with Summarized Genetic Data: Application to Age at Menarche and Risk of Breast Cancer. *Genetics* 2017;207(2):481-7. DOI: 10.1534/genetics.117.300191
42. Hartwig FP, Smith GD, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. *Int J Epidemiol* 2017;46(6):1985-98. DOI: 10.1093/ije/dyx102
43. Yavorska OO, Burgess S. Mendelian Randomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data. *Int J Epidemiol* 2017;46(6):1734-9. DOI: 10.1093/ije/dyx034
44. Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, Smith GD, Sheehan N, Thompson J. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization. *Stat Med* 2017;36(11):1783-802. DOI: 10.1002/sim.7221
45. Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol* 2015;44(2):512-25. DOI: 10.1093/ije/dyv080
46. Long Y, Tang L, Zhou Y, Zhao S, Zhu H. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study. *BMC Medicine* 2023;21(1):66. DOI: 10.1186/s12916-023-02761-6
47. Bowden J, Smith GD, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol* 2015;44(2):512-25. DOI: 10.1093/ije/dyv080
48. Del Greco FM, Minelli C, Sheehanc NA, Thompsonc JR. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome. *Stat Med* 2015;34(21):2926-40. DOI: 10.1002/sim.6522

49. Wu FS, Huang Y, Hu JL, Shao Z W. Mendelian randomization study of inflammatory bowel disease and bone mineral density. *BMC Medicine* 2020;18(1):312. DOI: 10.1186/s12916-020-01778-5
50. Kwon SJ, Ha YC, Park Y. High dietary sodium intake is associated with low bone mass in postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2011. *Osteoporosis Int* 2017;28(4):1445-52. DOI: 10.1007/s00198-017-3904-8
51. Kim Y, Kim H-Y, Kim JH. Associations Between Reported Dietary Sodium Intake and Osteoporosis in Korean Postmenopausal Women: The 2008-2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Asia-Pac J Public He* 2017;29(5):430-9. DOI: 10.1177/1010539517712759
52. Lin PH, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garner P, et al. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr* 2003;133(10): 3130-6. DOI: 10.1093/jn/133.10.3130
53. Munesada M, Kitada K, Kidoguchi S, Nakano D, Nishiyama A. effect of high salt intake on the sodium content of each bone in rats. *J Hypertens* 2023;41:E374-E. DOI: 10.1097/01.hjh.0000916624.31812.7
54. Feng W, Wang X, Huang D, Lu A. Role of diet in osteoporosis incidence: Umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;63(19) 3420-9. DOI: 10.1080/10408398.2021.1989374
55. Dar HY, Singh A, Shukla P, Anupam R, Mondal RK, Mishra PK, et al. High dietary salt intake correlates with modulated Th17-Treg cell balance resulting in enhanced bone loss and impaired bone-microarchitecture in male mice. *Sci Rep* 2018;8(1):2503. DOI: 10.1038/s41598-018-20896-y
56. Harrington M, Bennett T, Jakobsen J, Ovesen L, Brot C, et al. The effect of a high-protein, high-sodium diet on calcium and bone metabolism in postmenopausal women and its interaction with vitamin D receptor genotype. *Br J Nutr* 2004;91(1):41-51. DOI: 10.1079/BJN20031016
57. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids* 2015;99:11-5. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.12.010
58. Manolagas S C, O'Brien C A, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):699-712. DOI: 10.1038/nrendo.2013.179



Trabajo Original

Paciente anciano

Association between the fat mass/fat-free mass ratio and muscle strength, static balance and exercise capacity in older adults: a cross-sectional study

Asociación entre la relación masa grasa/masa libre de grasa y la fuerza muscular, el equilibrio estático y la capacidad de ejercicio en adultos mayores: un estudio transversal

Walter Sepúlveda-Loyola^{1,5}, Yshoner Antonio Silva-Díaz², Mario Molari³, Erikson Alexander Jiménez Torres², Cintya Elisabeth Odar-Rojas², Denilson Teixeira⁴, Vanessa Suziane Probst⁴

¹Faculty of Health and Social Sciences. Universidad de Las Américas. Santiago, Chile. ²Grupo de Investigación en Terapia Física y Rehabilitación (TEFIRE). Instituto de Salud Integral Intercultural (ISI). Facultad de Ciencias de la Salud (FACISA). Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza (UNTRM). Chachapoyas, Perú. ³Postgraduate Program in Physical Education. Universidade Estadual de Londrina (UEL) and Universidade Estadual de Maringá (UEM). Londrina/Maringá, Paraná. Brazil. ⁴Centro de Pesquisa e Pós Graduação em Saúde (CEPPoS). Centro de Ciências da Saúde (CCS). Universidade Estadual de Londrina (UEL). Londrina, Paraná. Brazil. ⁵Centro de Investigación en Ciencias Biológicas y Químicas. Universidad de Las Américas. Santiago, Chile

Abstract

Background: the FM/FFM ratio has been proposed as a new body composition variable. However, the association between FM/FFM ratio and physical function in older adults remains limited. Therefore, the aim of this study was to analyze the association between FM/FFM ratio and muscle strength, static balance, and exercise capacity in older adults.

Methods: this was a cross-sectional study involving 392 older adults from Londrina, Brazil. Subjects underwent body composition analysis by bioelectrical impedance, and assessments for aerobic capacity, muscle strength and static balance including the 6-minutes walking test, handgrip strength and one-legged stance test. Statistical analysis was conducted using correlation tests and lineal regression models adjusted for age and gender. The statistical significance considered was $p < 0.05$.

Results: a total of 392 older adults participated (mean age = 69.77 years; women: 74.7 %). The FM/FFM ratio was significantly associated with muscle strength ($\beta = -22.779$, 95 % CI: -26.741 to -18.818; $p < 0.001$), static balance ($\beta = -14.335$, 95 % CI: -19.980 to -8.690; $p < 0.001$), and exercise capacity ($\beta = -98.937$, 95 % CI: -152.286 to -45.588, $p < 0.001$). After adjusting for age and gender, FM/FFM ratio was an important predictor of muscle strength ($\beta = -4.687$, 95 % CI: -8.646 to -0.728; $p = 0.020$) and static balance ($\beta = -18.361$, 95 % CI: -24.943 to -11.778; $p < 0.001$).

Conclusions: the FM/FFM ratio is an important clinical measure of body composition that is significantly associated with key indicators of physical performance, including muscle strength, static balance, and exercise capacity in older adults.

Keywords:

Body composition.
Muscle strength. Electric impedance. Ageing.

Received: 12/11/2024 • Accepted: 29/03/2025

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Sepúlveda-Loyola W, Silva-Díaz YA, Molari M, Jimenez Torres EA, Odar-Rojas CE, Teixeira D, Probst VS. Association between the fat mass/fat-free mass ratio and muscle strength, static balance and exercise capacity in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Hosp* 2025;42(3):464-469
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05616>

Correspondence:

Walter Sepúlveda-Loyola. Faculty of Health and Social Sciences. Universidad de Las Américas. Echaurren, 140. Santiago Centro, Chile
e-mail: wsepulveda@udla.cl

Resumen

Antecedentes: la relación entre masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG) (MG/MLG) se ha propuesto como nueva variable de la composición corporal. Sin embargo, la asociación entre MG/MLG y otras variables clínicas como la función física en los adultos mayores sigue siendo limitada. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre el MG/MLG y la fuerza muscular, el equilibrio estático y la capacidad de ejercicio en adultos mayores.

Métodos: este fue un estudio transversal que incluyó a 392 adultos mayores de Londrina, Brasil. Se evaluaron la composición corporal mediante la impedancia bioeléctrica y la capacidad aeróbica, la fuerza muscular y el equilibrio estático mediante la prueba de la marcha de 6 minutos, la fuerza de prensión de la mano y la prueba del equilibrio en un solo pie. Se realizó un análisis estadístico utilizando pruebas de correlación y modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. Se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

Resultados: participaron un total de 392 adultos mayores (edad media = 69,77 años; mujeres: 74,7%). El MG/MLG se asoció significativamente con la fuerza muscular ($\beta = -22,779$, IC 95 %: -26,741 a -18,818; $p < 0,001$), el equilibrio estático ($\beta = -14,335$, IC 95 %: -19,980 a -8,690; $p < 0,001$) y la capacidad de ejercicio ($\beta = -98,937$, IC 95 %: -152,286 a -45,588, $p < 0,001$). Tras ajustar la edad y el sexo, MG/MLG se mantuvo como predictor importante de la fuerza muscular ($\beta = -4,687$, IC 95 %: -8,646 a -0,728; $p = 0,020$) y de equilibrio estático ($\beta = -18,361$, IC 95 %: -24,943 a -11,778; $p < 0,001$).

Conclusiones: MG/MLG es una medida clínica relevante de evaluación de la composición corporal que está asociada con indicadores clave del rendimiento físico, incluyendo fuerza muscular, equilibrio estático y capacidad de ejercicio en adultos mayores.

Palabras clave:

Composición corporal.
Fuerza muscular.
Impedancia eléctrica.
Envejecimiento.

INTRODUCTION

As time goes on, the older adult population experiences significant growth worldwide (1). This not only involves an interest in improving life expectancy, but also in addressing and reducing the disabilities that often accompany aging process (2). Longevity comes with a series of complex changes in the body composition, physical (3) and cognitive function (4,5). These changes can contribute to an increased risk of chronic diseases and geriatric syndromes such as sarcopenia or frailty affecting the quality of life and health (4,6).

Changes in body composition, particularly shifts in fat mass (FM) and fat-free mass (FFM), are critical indicators of metabolic health, physical function and overall well-being (6). In addition, FM and FFM are predictors of hospitalization and mortality in older adults (7). Accurate measurement of body composition parameters is essential, especially in populations vulnerable to muscle loss or increased fat mass, such as older adults with chronic diseases or geriatric syndromes (8,9). The relationship between FM and FFM, expressed as FM/FFM ratio has been proposed as new variable of body composition, which currently represents a crucial measurement unit for understanding overall health (6,10). Additionally, this relationship describes two aspects: metabolic load, which refers to the fat accumulated in the body, and metabolic capacity, which encompasses the body's ability to use energy and maintain proper physiological functions (11). In the elderly population, these values reflect a significant increase in FM, accompanied by a decrease in FFM, which have related to the presence of sarcopenic obesity (12).

Scientific evidence suggests that FM/FFM ratio is associated with metabolic and fatty liver clinical variables (12). Among the few studies conducted, the FM/FFM ratio has been related to conditions such as sarcopenia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoporosis, and sarcopenic obesity (13). These comorbidities are often accompanied by reductions in grip strength, higher fracture incidence, increased fall risk, and

decreased exercise capacity (6,14). However, studies specifically examining the association between FM/FFM ratio and physical function in older adults remain limited (6). Despite existing evidence, further research is needed to clarify the clinical significance of FM/FFM ratio in relation to other functional and clinical variables in older adults, helping to establish its relevance for routine clinical assessments. Therefore, the aim of this study was to analyze the association between FM/FFM ratio and muscle strength, static balance, and exercise capacity in older adults.

METHODS

POPULATION STUDY

The present study is a cross-sectional analysis from the study on aging and longevity (ELLO data from 2009 to 2018) from the community of Londrina, Paraná, Brazil (15). The total sample of the EELO Project was 508 subjects, which is representative of the 43,610 citizens over 60 years of age who live in Londrina city. The inclusion and exclusion criteria and characteristics of the population were published previously. It is mentioned that adults aged 60 or older, who present a level 3 or 4 of physical independence (according to the Functional Status Scale), have a normal mental state (scoring more than 17 points on the Mini-Mental State Examination), and reside in an urban community of the city of Londrina, were included. Additionally, adults who exhibited severe dysfunction in the respiratory, neurological, or musculoskeletal systems, including amputations or the use of prosthetics were excluded (15). From the EELO program database, we included older adults of both sexes who have measured the body composition. The research was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Norte do Paraná (UNOPAR) for both study designs (PP/0070/09 and PP 1,168,693). The collections and tests were performed at the UNOPAR. All participants signed an informed consent form.

BODY COMPOSITION

FM and FFM were measured using bioelectrical impedance of multi-frequency (Bio-dynamics 310TM; Biodynamics Corp., USA), after 10-hour of fasting. The assessment was performed on the dominant side of the individual with the patient in a supine position, the arms and legs were separated by approximately 30 degrees from a midline. The electrode placement sites were cleaned with alcohol. One electrode was placed in the hand and the other in the foot. FM/FFM ratio was estimated considering a previous study (16).

MUSCLE STRENGTH

Muscle strength was assessed via Hand Grip Strength (HGS) (17,18) assessed in a seated position with a Jamar hydraulic dynamometer (Sammons Preston Inc, Saint Paul, MN). The forearm and wrist were supported on the chair's armrests. Participants completed three trials with each hand, alternating between hands, with a 30-second rest between attempts. The highest value obtained was recorded for analysis.

STATIC BALANCE

Static balance was assessed by the One-Legged Support Test (OLST) (19). Participants stood on one leg on a stable surface with their eyes open. The best result from three attempts using the dominant leg was recorded for analysis and the maximum time of 30 seconds was considered for the test (20).

EXERCISE CAPACITY

Exercise capacity was assessed by the 6-Minute Walk Test (6MWT) (21,22). Participants walked along a 30-meter linear course, marked by two cones, for a duration of six minutes to cover the maximum possible distance. Standardized incentive phrases and information on the remaining time were provided throughout the test. Two assessments were conducted, with a 30-minute rest interval between them (23).

COMORBIDITIES

Charlson's comorbidity index was assessed to quantify the overall burden of comorbidities, which is an index with 19 medical conditions along with the corresponding weights. Comorbidities were weighted and scored using an algorithm proposed by Charlson et al. (24,25).

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics were calculated for all variables, and data normality was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test and the graphical procedures (normal probability plot). Continuous variables (age, body mass index, FM, etc.) were presented as

the mean and standard deviation (SD), and categorical variables (gender and prevalence of comorbidities) were presented as the number and percentage. Pearson's correlation coefficients were used to evaluate the linear relationships between the FM/FFM ratio and the dependent variables: muscle strength, static balance, and exercise capacity. To explore the associations between FM/FFM ratio and muscle strength, static balance, and exercise capacity, linear regression models were constructed. First, a crude model (unadjusted) was fitted to assess the univariate associations between the FM/FFM ratio (independent variable) and each outcome variable (HGS, OLST, and 6MWT). Subsequently, multivariable linear regression models were performed, adjusting for potential confounders, including age and gender. Regression coefficients (β) with corresponding 95 % confidence intervals (CIs) and p -values were reported to quantify the strength and significance of the associations. The statistical significance was considered as $p < 0.05$, and the analysis was performed using SPSS software (IBM Co., USA) and GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

RESULTS

A total of 392 older adults were included in the study. The clinical characteristics of the individuals included in this study are reported in table I. The mean age of the participants was 69.77 ± 6.348 years and 74.7 % were female. The prevalence of diabetes was 63.8 %, arterial hypertension 63.7 %, and dyslipidemia 33.7 %. The average for FM/FFM ratio was 0.551 ± 0.169 .

Table I. Characteristics of the individuals

Variables	Total (n = 392)
Age (years)	69.77 $\pm$ 6.348
Female, n (%)	293 (74.745%)
Comorbidities	
Diabetes	105 (26.786 %)
Arterial hypertension	250 (63.776 %)
Dyslipidemia	132 (33.673 %)
Charlson comorbidity index, score	2.1 $\pm$ 1.7
Body composition	
BMI (kg/m ²)	27.789 $\pm$ 4.665
FM (kg)	24.158 $\pm$ 7.399
FFM (kg)	44.798 $\pm$ 8.757
FM/FFM ratio	0.551 $\pm$ 0.169
Muscle strength, static balance and exercise capacity	
HGS (kg)	26.143 $\pm$ 7.748
OLST (sec)	12.789 $\pm$ 9.899
6MWT (m)	523.23 $\pm$ 91.330

Data are expressed as mean and standard deviation. BMI: body mass index; FM: fat mass; FFM: fat-free mass; HGS: hand grip strength; OLST: one-legged stance test; 6MWT: 6-minute walking test.

**CORRELATION AND REGRESSION ANALYSES
BETWEEN FM/FFM RATIO AND MUSCLE
STRENGTH, STATIC BALANCE AND EXERCISE
CAPACITY**

Pearson's correlation analysis revealed significant negative associations between the FM/FFM ratio and all three physical performance measures: muscle strength (HGS: $r = -0.498$; $p < 0.001$), static balance (OLST: $r = -0.244$; $p < 0.001$), and exercise capacity (6MWT: $r = -0.182$; $p < 0.001$). The correlation between the FM/FFM ratio and muscle strength, static balance and exercise capacity in older adults is presented in figure 1 (A, B and C, respectively).

In the non-adjusted linear regression analysis (Model 1), the FM/FFM ratio was significantly associated with muscle strength (HGS: $\beta = -22.779$, 95 % CI: -26.741 to -18.818, $p < 0.001$, $R^2 = 0.247$), static balance (OLST: $\beta = -14.335$, 95 % CI: -19.980 to -8.690, $p < 0.001$, $R^2 = 0.060$), and exercise capacity (6MWT: $\beta = -98.937$, 95 % CI: -152.286 to -45.588,

$p < 0.001$, $R^2 = 0.033$). After adjusting for age and gender in Model 2, FM/FFM ratio continues to be an important predictor of muscle strength (HGS: $\beta = -4.687$, 95 % CI: -8.646 to -0.728, $p = 0.020$, $R^2 = 0.539$) and static balance (OLST: $\beta = -18.361$, 95 % CI: -24.943 to -11.778, $p < 0.001$, $R^2 = 0.218$). However, the association with exercise capacity was no longer significant (6MWT: $\beta = -32.518$, 95 % CI: -97.965 to 32.929, $p = 0.329$, $R^2 = 0.109$). The associations between the FM/FFM ratio and the dependent variables: muscle strength, static balance, and exercise capacity were presented in table II. In addition, a regression analysis was performed to examine the association between gender and HGS, OLST, 6MWT, and the FM/FFM ratio in older adults. Older women exhibited lower HGS ($\beta = -11.4$, 95 % CI: -12.6 to -10.3, $p < 0.001$), OLST ($\beta = -1.6$, 95 % CI: -3.6 to -0.5, $p < 0.001$), and 6MWT performance ($\beta = -42.7$, 95 % CI: -60.8 to -24.5, $p < 0.001$), as well as a higher FM/FFM ratio ($\beta = 0.2$, 95 % CI: 0.19 to 0.25, $p < 0.001$) compared to older men. Similar results were observed in the model adjusted for age (Supplementary Table I).

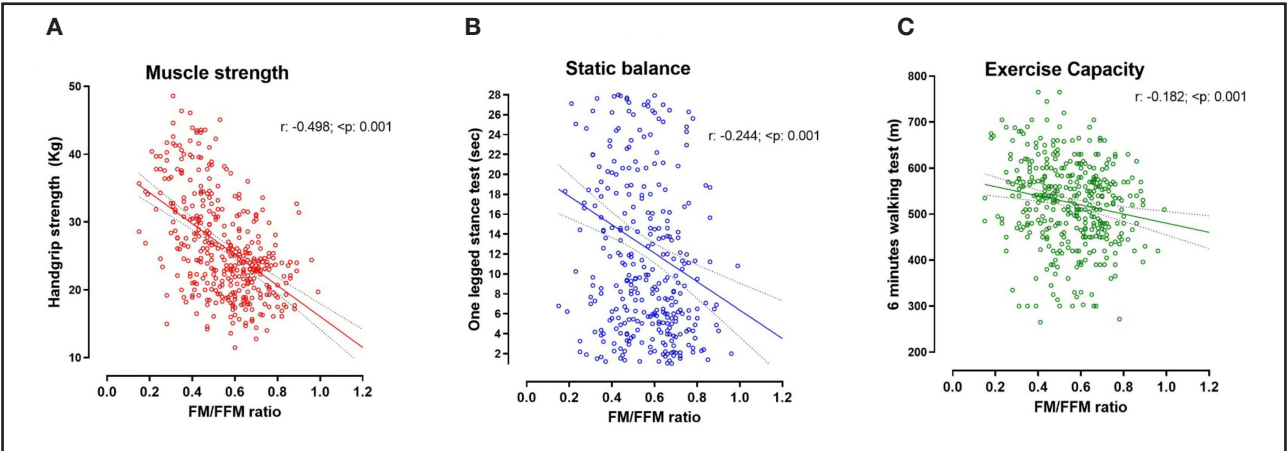


Figure 1.
Correlation between FM/FFM ratio and muscle strength, static balance and exercise capacity in older adults.

Table II. Association between FM/FFM ratio and muscle strength, static balance and exercise capacity in older adults

Variable	Muscle strength (HGS)		Static balance (OLST)		Exercise capacity (6MWT)	
	Coef. β (CI: 95 %)	p	Coef. β (CI: 95 %)	p	Coef. β (CI: 95 %)	p
Model 1	-22.779 (-26.741 to -18.818)	< 0.001* $R^2 = 0.247$	-14.335 (-19.980 to -8.690)	< 0.001* $R^2 = 0.060$	-98.937 (-152.286 to -45.588)	< 0.001* $R^2 = 0.033$
Model 2	-4.687 (-8.646 to -0.728)	0.020* $R^2 = 0.539$	-18.361 (-24.943 to -11.778)	< 0.001* $R^2 = 0.218$	-32.518 (-97.965 to 32.929)	0.329 $R^2 = 0.109$

FM: fat mass; FFM: fat-free mass; HGS: hand grip strength; OLST: one-legged stance test; 6MWT: 6-minute walking test. Model 1: unadjusted analysis; Model 2: adjusted model by age and gender. Statistical significance, * $p < 0.05$. Analysis with 392 individuals.

Supplementary Table I. Association between gender and HGS, OLST, 6MWT and FM/FFM ratio in older adults

Variable	FM/FFM ratio		HGS		OLST		6MWT	
	Coef. β (CI: 95 %)	<i>p</i>	Coef. β (CI: 95 %)	<i>p</i>	Coef. β (CI: 95 %)	<i>p</i>	Coef. β (CI: 95 %)	<i>p</i>
Male	Ref.	-	Ref.	-	Ref.	-	Ref.	-
Female Model 1	0.22 (0.19 to 0.25)	< 0.001	-11.4 (-12.6 to 10.3)	< 0.001	-1.6 (3.6 to 0.5)	< 0.001	-42.7 (60.8 to 24.5)	< 0.001
Female Model 2	0.22 (0.20 to 0.25)	< 0.001	-11.9 (-13.1 to 10.9)	< 0.001	-2.7 (4.5 to 0.8)	0.005	-48.9 (66.7 to 31.2)	< 0.001

FM: fat mass; FFM: fat-free mass; HGS: hand grip strength; OLST: one-legged stance test; 6MWT: 6-minute walking test; Ref: reference. Model 1: unadjusted analysis; Model 2: adjusted model by age. Statistical significance, **p* < 0.05. Analysis with 392 individuals.

DISCUSSION

The present study demonstrates a significant association between the FM/FFM ratio and muscle strength, static balance, and exercise capacity in older adults. These findings underscore the importance of assessing body composition and suggest that a higher FM/FFM ratio is strongly associated with reduced physical function in older adults.

The negative correlation between FM/FFM ratio with muscle strength and balance is particularly noteworthy, as both muscle variables are well-established predictor of frailty, disability, and overall quality of life in aging populations (26). We observed that higher FM/FFM ratio was strongly associated with lower muscle strength and poorer static balance, even after adjusting for age and gender. This suggests that the detrimental effects of a higher FM/FFM ratio on these physical performance measures are not merely a function of age or gender differences but may reflect underlying physiological mechanisms such as sarcopenic obesity (27). Although the FM/FFM ratio itself is not a diagnostic criterion for sarcopenic obesity, this index may serve as a proxy, as low fat-free mass commonly associated with sarcopenia can occur alongside either normal or elevated fat mass, indicative of sarcopenic obesity (28). Sarcopenic obesity, defined by the simultaneous presence of increased fat mass and decreased muscle mass, is widely implicated in reduced physical performance and heightened risk of falls and fractures in older adults (29). The observed association between a higher FM/FFM ratio and poorer static balance further supports the idea that elevated body fat, particularly when coupled with lower lean mass, may impair the neuromuscular control needed to maintain stability. This aligns with previous studies that emphasize the adverse impact of increased adiposity on physical function in aging populations (30).

The relationship between body composition and exercise capacity is more complex and influenced by additional factors, which were reported in this and in a current study (31). For this reason, the association between FM/FFM ratio and exercise capacity was no longer significant after adjusting for age and gender in this study. Previous research has also suggested that exercise capacity may be more sensitive to other markers of physical fitness, rather than body composition alone (32).

Our findings underscore the potential value of incorporating the FM/FFM ratio into clinical assessments as an integrated measure of body composition that can provide additional insights into the physical health of older adults. Future studies should explore the mechanisms underlying these associations and investigate the effects of targeted exercise and nutritional interventions on FM/FFM ratio and physical performance. Furthermore, reference values for FM/FFM ratio have been proposed for populations outside of Latin America (33) highlighting the need for studies to establish region-specific reference values and assess their association with clinical outcomes in diverse populations.

Finally, this study has several limitations that should be considered. First, its cross-sectional design limits the findings to an exploratory perspective, precluding conclusions about causality. Second, we did not include additional measurements of physical function, such as the sit-to-stand test or the timed up and go test, commonly used in clinical practice with older adults. However, the study also has notable strengths, including a large sample size and the use of standardized protocols for measurements which has been extensively investigated in older adult populations worldwide, recommended by international guidelines and validated in Brazilian population (17-19,21,22). Future research with a longitudinal design, incorporating other key functional variables and examining the predictive capacity of FM/FFM ratio to identify risks of falls, fractures, hospitalizations, or mortality in older adults, is warranted.

CONCLUSION

In conclusion, FM/FFM ratio is a crucial clinical measure of body composition that is significantly associated with key indicators of physical performance, including muscle strength, static balance, and exercise capacity in older adults. A higher FM/FFM ratio is linked to decreased muscle strength and poorer static balance, even after adjusting for confounders, highlighting the importance of body composition in maintaining functional capacity during aging. These results emphasize the need to incorporate the FM/FFM ratio into daily clinical practice, which will allow for the implementation of personalized programs to reduce the risks of falls and loss of mobility, through exercises focused on increasing muscle mass and improving balance.

REFERENCES

- World Health Organization. Ageing and health [Internet] 2024 [cited 2024 Oct 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Kakita D, Harada K, Kurita S, Morikawa M, Nishijima C, Fujii K, et al. Impact of fat to muscle ratio with risk of disability on community-dwelling Japanese older adults: A 5-year longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;126:105524. DOI: 10.1016/j.archger.2024.105524
- Wannagat W, Nieding G, Tibken C. Age-related decline of metacognitive comprehension monitoring in adults aged 50 and older: Effects of cognitive abilities and educational attainment. *Cogn Dev* 2024;70:101440. DOI: 10.1016/j.cogdev.2024.101440
- Spinedi M, Clark C, Zullo L, Kerkisiek A, Pistis G, Castelao E, et al. Cholesterol-metabolism, plant sterols, and long-term cognitive decline in older people – Effects of sex and APOEε4. *iScience* 2024;27(2):109013. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109013
- Wang ZT, Shen XN, Ma YH, Ou YN, Dong PQ, Tan PL, et al. Associations of the Rate of Change in Geriatric Depression Scale with Amyloid and Cerebral Glucose Metabolism in Cognitively Normal Older Adults: A Longitudinal Study. *J Affect Disord* 2021;280:77-84. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.078
- Merchant RA, Seetharaman S, Au L, Wong MWK, Wong BLL, Tan LF, et al. Relationship of Fat Mass Index and Fat Free Mass Index With Body Mass Index and Association With Function, Cognition and Sarcopenia in Pre-Frail Older Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:765415. DOI: 10.3389/fendo.2021.765415
- Travassos A, Rodrigues A, Furlanetto KC, Donária L, Bisca GW, Nellesen AG, et al. Fat-free mass depletion in patients with COPD in Brazil: Development of a new cutoff point and its relation with mortality and extrapulmonary manifestations. *Eur J Clin Nutr* 2014;71(11):1285-90. DOI: 10.1038/ejcn.2017.105
- Sepúlveda-loyola W, Sergio P, Probst S. Mecanismos fisiopatológicos de la sarcopenia en la EPOC. *Revista chilena de enfermedades respiratorias* 2019;35(2). DOI: 10.4067/S0717-73482019000200124
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- He X, Li Z, Tang X, Zhang L, Wang L, He Y, et al. Age- and sex-related differences in body composition in healthy subjects aged 18 to 82 years. *Medicine* 2018;97(25):e11152. DOI: 10.1097/MD.0000000000001152
- Rugila DF, Oliveira JM, Machado FVC, Correia NS, Puzzi VC, Passos NFP, et al. Fat mass to fat-free mass ratio and its associations with clinical characteristics in asthma. *Heart & Lung* 2022;56:154-60. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2022.07.006
- Marcelin G, Silveira ALM, Martins LB, Ferreira AVM, Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Journal of Clinical Investigation* 2019;129(10):4032-40. DOI: 10.1172/JCI129192
- Vijewardane SC, Balasuriya A, Johnstone AM, Myint PK. Impact of age on the prevalence of poor-quality dietary variety, associated lifestyle factors, and body composition profile (low body muscle mass and high body fat mass) in older people residing in Colombo district, Sri Lanka. *Heliyon* 2024;10(5):e27064. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27064
- Ishimoto T, Hisamatsu K, Fujimoto T, Matsudaira N, Yamamoto N, Hayashi H, et al. Association between adductor pollicis muscle thickness and low skeletal muscle mass index in community-dwelling older women undergoing outpatient rehabilitation. *Clin Nutr ESPEN* 2024;60:116-21. DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.01.016
- Molari M, Fernandes KBP, Marquez A de S, Probst VS, Bignardi PR, Teixeira D de C. Impact of physical and functional fitness on mortality from all causes of physically independent older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;97:104524. DOI: 10.1016/j.archger.2021.104524
- Low S, Goh KS, Ng TP, Ang SF, Moh A, Wang J, et al. The prevalence of sarcopenic obesity and its association with cognitive performance in type 2 diabetes in Singapore. *Clinical Nutrition* 2020;39(7):2274-81. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.019
- Mendes J, Amaral TF, Borges N, Santos A, Padrão P, Moreira P, et al. Handgrip strength values of Portuguese older adults: a population based study. *BMC Geriatr* 2017;17(1):191. DOI: 10.1186/s12877-017-0590-5
- Garcia PA, Sampaio RX, de Moura JA, de Souza PF, da Costa LB, dos Santos Mendes FA. What is the most appropriate handgrip strength testing protocol for sarcopenia screening in older adults with cognitive impairment? *Braz J Phys Ther* 2024;28(4):101104. DOI: 10.1016/j.bjpt.2024.101104
- Pereira C, da Silva RA, de Oliveira MR, Souza RDN, Borges RJ, Vieira ER. Effect of body mass index and fat mass on balance force platform measurements during a one-legged stance in older adults. *Aging Clin Exp Res [Internet]* 2018 [cited 2025 Feb 24];30(5):441-7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-017-0796-6>
- Sepúlveda W, Mella K, Araya-Quintanilla F, Barros J, Molari M, Suziane V. Asociación entre medidas clínicas para el diagnóstico de osteosarcopenia con funcionalidad y mortalidad en adultos mayores: estudio longitudinal. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 2022;42(3). DOI: 10.12873/423sepulveda
- Frade MC, dos Reis IM, Basso-Vanelli RP, Brandão AF, Jamami M. Reproducibility and Validity of the 6-Minute Stationary Walk Test Associated With Virtual Reality in Subjects With COPD. *Respir Care* 2019;64(4):425-33. DOI: 10.4187/respcare.06237
- Negreiros A, Padula RS, Andrea Bretas Bernardes R, de Moraes MV, Pires RS, Chiavegato LD. Predictive validity analysis of six reference equations for the 6-minute walk test in healthy Brazilian men: a cross-sectional study. *Braz J Phys Ther* 2017;21(5):350-6. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.06.003
- Britto RR, Probst VS, Andrade AFD de, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther* 2013;17(6):556-63. DOI: 10.1590/S1413-35552012005000122
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11):1245-51. DOI: 10.1016/0895-4356(94)90129-5
- 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(5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Roubenoff R. Origins and Clinical Relevance of Sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology* 2001;26(1):78-89. DOI: 10.1139/h01-006
- Tomažič A, Žvanut B, Grbac LV, Jurdana M. Identification of sarcopenic obesity in adults undergoing orthopaedic surgery: Relationship between “a body shape index” (ABSI) and fat-free mass. A cross-sectional study. *PLoS One* 2022;17(6):e0269956. DOI: 10.1371/journal.pone.0269956
- Siervo M, Rubele S, Shannon OM, Prado CM, Donini LM, Zamboni M, et al. Prevalence of sarcopenic obesity and association with metabolic syndrome in an adult Iranian cohort: The Fasa PERSIAN cohort study. *Clin Obes* 2021;11(4). DOI: 10.1111/cob.12459
- Follis S, Cook A, Bea JW, Going SB, Laddu D, Cauley JA, et al. Association Between Sarcopenic Obesity and Falls in a Multiethnic Cohort of Postmenopausal Women. *J Am Geriatr Soc* 2018;66(12):2314-20. DOI: 10.1111/jgs.15613
- Kim S, Leng XI, Kritchevsky SB. Body Composition and Physical Function in Older Adults with Various Comorbidities. *Innov Aging* 2017;1(1). DOI: 10.1093/geroni/igx008
- Gültekin M, Yeğinoğlu G, Bingöl H. The relationship between the exercise capacity and somatotype components, body composition, and quadriceps strength in individuals with coronary artery disease. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan* 2021;18(6):62-8. DOI: 10.23950/jcmk/11345
- Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R, Kokkinos P. Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Major Markers of Cardiovascular Risk: Their Independent and Interwoven Importance to Health Status. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57(4):306-14. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.09.011
- Xiao J, Purcell SA, Prado CM, Gonzalez MC. Fat mass to fat-free mass ratio reference values from NHANES III using bioelectrical impedance analysis. *Clinical Nutrition* 2018;37(6):2284-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.021



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y fibrosis hepática. Propuesta de *score* APRI+FIB4+NFS

Metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) and hepatic fibrosis. Score proposal with FIB4+NFS+APRI

Laura de la Hoz Gil¹, Victoria Seijas Martínez-Echevarría², María del Carmen Lozano Estevan³

¹Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. ²Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid. ³Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

Introducción: la fibrosis hepática (FH) supone uno de los principales factores de riesgo y mortalidad para multitud de pacientes. El síndrome metabólico, la MASLD, el alcoholismo o los virus hepatotropos son las principales causas de desarrollo de FH. Debido al gran abanico de pacientes afectados, el cribado de la FH está a la orden del día. Además, presenta un enorme interés nutricional dado que el único tratamiento eficaz es la dieta y el ejercicio físico. El síndrome metabólico y la MASLD están íntimamente ligados. Su prevalencia está aumentando y, por consiguiente, también la FH. Por ello, encontrar estrategias diagnósticas menos invasivas que la biopsia hepática (patrón oro) es una prioridad.

Objetivo: en este estudio se analiza la relación entre edad, sexo, diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), obesidad y dislipemia (DL) con el desarrollo de FH.

Material y métodos: se analiza la capacidad diagnóstica de tres marcadores no invasivos (FIB4, NFS y APRI), así como sus factores confusores. Se propone un *score* (FIB4+APRI+NFS) para mejorar su capacidad.

Resultados: la prevalencia de la FH es del 44 %. La DM2 y la HTA resultan significativas en el desarrollo de FH ($p = 0,005712$ y $p = 0,01933$, respectivamente). FIB4, NFS y APRI muestran especificidades aceptables (72,32 %, 75,89 % y 83,9 %, respectivamente). La edad avanzada supone un factor confusor en FIB4 y NFS, mientras que la trombocitopenia afecta a los tres índices.

Conclusiones: el *score* de los tres marcadores mejora la especificidad (89,28 %) dejando menos indeterminados que cualquiera de los índices. Por tanto, mejora la capacidad diagnóstica respecto al uso de manera individual.

Palabras clave:

Fibrosis hepática. *Score*.
Diabetes *mellitus*.
Hipertensión arterial.

Abstract

Introduction: liver fibrosis (FH) is one of the main risks and mortality factors for many patients. Metabolic syndrome, MASLD, alcoholism or hepatotropic viruses are the main causes of the development of FH. Due to the wide range of patients affected, FH screening is the order of the day. Furthermore, it is of enormous nutritional interest given that the only effective treatment today is diet and physical exercise. Metabolic syndrome and MASLD are closely linked. The prevalence of these is increasing and consequently, so is FH. Therefore, finding less invasive diagnostic strategies than liver biopsy (gold standard) is a priority.

Objective: this study analyzes the relationship between age, sex, diabetes *mellitus*, hypertension, obesity and dyslipidemia with the development of FH.

Material and methods: the diagnostic capacity of the main non-invasive markers available today is analyzed, as well as their confounding factors. Finally, a score with FIB4, NFS and APRI is proposed to improve their individual diagnostic capacity.

Results: the prevalence of FH in the study is 44 %. Diabetes *mellitus* and hypertension are significant in the development of FH. For their part, FIB4, NFS and APRI show acceptable specificity, although in all of them platelets are an important confounding factor.

Conclusions: the score of the three markers improves specificity (89.28 %), leaving fewer indeterminates than any of the indices. Therefore, it improves the diagnostic capacity compared to individual use.

Keywords:

Liver fibrosis. *Score*.
Diabetes *mellitus*.
Hypertension. Nutrition.

Recibido: 09/04/2024 • Aceptado: 14/03/2025

Conflictos de intereses: los autores no declaran ninguno.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

De la Hoz Gil L, Seijas Martínez-Echevarría V, Lozano Estevan MC. Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y fibrosis hepática. Propuesta de *score* APRI+FIB4+NFS. *Nutr Hosp* 2025;42(3):470-475
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05252>

Correspondencia:

Laura de la Hoz Gil. Laboratorio Central. Hospital Universitario Infanta Sofía. P.º de Europa, 34.
28702 San Sebastián de los Reyes, Madrid
e-mail: laura.hoz@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La disfunción metabólica asociada a la esteatosis hepática (MASLD) consiste en la acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos, siendo esta al menos del 5 % (1). Anteriormente se denominaba EHGNA (enfermedad de hígado graso no alcohólico) pero con el tiempo se ha renombrado, con el consenso de los expertos, como MASLD debido a su evidente relación con enfermedades metabólicas como la hipertrigliceridemia, la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2), la obesidad o la hipertensión arterial (HTA) (2).

Es una entidad sin etiología clara. Hay muchas teorías que han tratado de explicar el desarrollo de la patología, siendo la hipótesis del doble impacto la que más peso ha ganado. Esta explica que en los individuos con resistencia a la insulina (debido a DM2, predisposición genética, obesidad, etc.) se produce un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo y hepático debido a la insulina libre (tejidos donde esta hormona actúa). Al haber un exceso de ácidos grasos libres (AGL), también se producirá una lipogénesis como efecto compensatorio. Esta lipogénesis consigue paliar este exceso de AGL siempre y cuando no sea muy elevado ya que, si esto ocurre, se descontrola, produciéndose la acumulación de AGL (2).

A su vez, al haber resistencia a la insulina, tanto en el hígado como en el músculo va a haber una gluconeogénesis compensatoria que inhibe la beta-oxidación de los ácidos grasos, promoviendo paralelamente la acumulación de AGL (3). A medida que este depósito de AGL es mayor, estos se van acumulando en los hepatocitos, lo que produce un estrés oxidativo que llevará a la secreción de citoquinas proinflamatorias, provocando en última instancia daño celular y apoptosis. Si esto no se frena, el tejido hepático va dañándose poco a poco, produciéndose FH (3).

La MASLD está ligada a entidades como la DM2, la HTA, la hipertrigliceridemia y la obesidad, las cuales pueden exacerbar el desarrollo de la esteatosis hepática (acumulación de AGL en los hepatocitos) o, en el peor de los casos, FH (4).

La FH ha mostrado ser un factor de riesgo y de mortalidad importante, por lo que es muy relevante su cribado y monitorización para tratar de evitar que estos pacientes lleguen a desarrollarla (4).

Aparte de en la MASLD, la FH es otro factor de riesgo muy relevante en los pacientes con virus hepatotropos como la hepatitis B o C, en los pacientes con elevada ingesta diaria de alcohol o con hipertransaminasemia mantenida en el tiempo, etc. De este modo, la FH es un factor de riesgo de mortalidad que puede aparecer en un amplio abanico de pacientes.

El aumento de la prevalencia de la MASLD está muy relacionado con el aumento de la DM2 o la obesidad a nivel mundial. En Occidente, la prevalencia de la MASLD está en torno al 17-45 % de la población (1), aunque hay que tener en cuenta que es una cifra variable porque está infradiagnosticada. Por otra parte, hay distintos métodos diagnósticos y, según el que se emplee, la prevalencia podrá verse modificada (5).

Varios estudios muestran que la prevalencia de la MASLD (y en consecuencia el posible desarrollo de FH) está aumentada en los pacientes con factores de riesgo como la DM2, la obesidad o la HTA, entre otros, lo que podría explicar que, en los pacientes

obesos, su prevalencia pueda verse aumentada hasta un 70 % y en los diabéticos un 80 % (5). Aller y cols. enuncian que tanto la DM2 como la resistencia a la insulina suponen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FH. Además, este estudio tiene especial relevancia ya que muestra cómo la adherencia adecuada a una dieta mediterránea es un factor protector en el desarrollo de la FH (6).

Por otra parte, la hepatitis C cada vez tiene una menor prevalencia debido al avance de los fármacos. Aunque la prevalencia del alcoholismo crónico no es muy elevada, sí es cada vez más frecuente el consumo de alcohol habitual y en edades más tempranas (7).

Suele ser una enfermedad silente, siendo de difícil diagnóstico hasta que aparecen las primeras complicaciones (8).

El *gold standard* del diagnóstico de la FH es la biopsia hepática, donde se podrán apreciar los rasgos del daño hepático, como la balonización de los hepatocitos entre otros. Al ser una técnica parcheada, invasiva y de alto coste, se suelen utilizar en primer lugar las técnicas de imagen como la ecografía o la elastografía de transición (Fibroscan®) o bien los índices no invasivos de laboratorio (5).

Las técnicas de imagen, como la ecografía, tienen limitaciones como el operador, el equipo que se use, etc., y la más importante es que no detecta bien los estadios iniciales, disminuyendo mucho su sensibilidad (5). En el caso de los pacientes obesos, en el Fibroscan® hay limitaciones debido al exceso de grasa, siendo en ocasiones complicado poder realizar mediciones válidas a pesar de usar sondas XL adaptadas a su circunstancia (1).

El Fibroscan® se basa en cuantificar la velocidad de propagación de una onda dentro del tejido hepático usando una sonda emisora-receptora con una onda pulsátil vibratoria, que es la que accede al tejido, y otra de ultrasonidos, que capta la velocidad (9).

A nivel de laboratorio no se dispone de ningún marcador específico para detectar la FH pero cada vez son más los índices séricos que van surgiendo para tratar de diagnosticar a estos pacientes de manera precoz y no invasiva (1). Existen índices de esteatosis hepática como el HSI (*Hepatic Steatosis Index*) o el FLI (*Fatty Liver Index*), entre otros. Sin embargo, son los de FH los que más peso están ganando debido al importante factor de morbimortalidad que supone para estos pacientes. Los más validados a día de hoy son el FIB4 (índice de fibrosis basado en 4 elementos), el NFS (*NAFLD Fibrosis Score*), el HFS (*Hepamet Fibrosis Score*), el APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) o el ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), entre otros. Hasta ahora ninguno ha mostrado características ideales, por eso cada vez son más los estudios que proponen distintas combinaciones o *scores* para conseguir un diagnóstico más completo (1).

Debido al creciente interés del tema, la búsqueda de marcadores directos de fibrosis está en auge. Por ello, cada vez son más los marcadores conocidos, como el PROC3 (pro péptido tipo 3 del colágeno), los *scores* ABC3D y FIB3, e incluso las variantes genéticas que predisponen al desarrollo de FH (10). Algunos de los genes más estudiados hasta el momento son, entre otros, PNPLA3, TM6F2 y HSD17B13 o los polimorfismos (como el rs1800777 del gen CETP) que muestran asociación

independiente con la esteatosis y la inflamación lobulillar, como muestra el estudio de Aller y cols. (11).

A día de hoy, lo único que ha demostrado beneficios para frenar el avance de la MASLD es el cambio en los hábitos de vida, principalmente la bajada de peso. Hay estudios que demuestran que una pérdida de peso del 7 % o más lleva a la recuperación histológica de los hepatocitos así como a una mejora del perfil cardiovascular (12).

La clave para esta pérdida de peso es una dieta hipocalórica pero que tenga palatabilidad para el paciente, ya que así conseguiremos una adecuada adherencia. La dieta mediterránea ha demostrado mejorar la MASLD independientemente de si el paciente pierde peso o no, debido a que está basada en una alta ingesta de alimentos ricos en fibra, frutas, verduras, legumbres y pescado. Además, debido al aceite de oliva se consigue una adecuada ingesta de ácidos grasos monoinsaturados, evitando los poliinsaturados obtenidos de grasas de peor calidad (13).

La dieta debe acompañarse de actividad física para aumentar así el gasto calórico. Se recomienda caminar durante 30 minutos al día, como mínimo. En casos de pacientes muy obesos, la cirugía bariátrica puede mostrar beneficios (12).

OBJETIVOS

Debido a la amplia prevalencia del síndrome metabólico, el objetivo de este estudio es analizar la relación de la DM, HTA y DL, principales factores de este síndrome, con el desarrollo de FH. Así mismo, analizar la capacidad diagnóstica de los distintos marcadores de FH, además de la influencia de la edad y las plaquetas en su resultado.

Por último, se propone un *score* diagnóstico compuesto por tres de los principales marcadores no invasivos de FH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo, recogiendo los datos de los pacientes con Fibroscan® realizado en nuestro centro durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2021.

Se ha elaborado una base de datos incluyendo a los pacientes con las variables sexo, edad, peso y altura (para calcular el índice masa corporal o IMC), y si padecen DM, HTA o DL. Además, se han recogido el resultado del Fibroscan® en kilopascales (KPa) y los datos de la analítica más cercana a la realización del Fibroscan®, necesarios para el cálculo de los índices (albúmina, plaquetas, aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT) y triglicéridos). Los criterios de exclusión han sido eliminar a los pacientes con imposibilidad de obtener alguna de las variables.

Se considera la DM2 en aquellos pacientes con sintomatología junto a una determinación de glucemia al azar > 200 mg/dL en cualquier momento del día, o > 126 mg/dL en ayunas, o > 200 mg/dL al cabo de 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa, o con valor de hemoglobina glicada (HbA1c) mayor o igual al 6,5 %.

Por su parte, se consideran HTA las cifras mantenidas en el tiempo de tensión arterial superiores a 140/90 mmHg, referidas a tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.

La dislipemia puede ser de distintos tipos, considerándose hipercolesterolemia las cifras de colesterol total mayores o iguales a 200 mg/dL o las cifras de colesterol-LDL (*low density lipoproteins*) mayor o igual a 100 mg/dL. Si es hipertrigliceridemia, se encuentran cifras de triglicéridos totales mayores o iguales a 150 mg/dL. También se considera dislipemia cuando existen cifras de colesterol-HDL (*high density lipoproteins*) < 40 mg/dL o < 45 mg/dL en hombres y mujeres, respectivamente, con cifras de colesterol-LDL > 100 mg/dL.

La obesidad se considera cuando el paciente presenta cifras de IMC ≥ 30 kg/m².

Por último, existe síndrome metabólico cuando existen al menos 2 de los siguientes factores:

- Circunferencia de cintura > 102/88 cm en hombres y mujeres blancas, respectivamente, o > 90/80 cm en hombres y mujeres asiáticas.
- Glucosa > 106-124 mg/dL en ayunas.
- Aumento de la proteína C-reactiva (PCR) de más de 2 mg/dL.
- Aumento de la presión arterial > 130/85 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo.
- Cifras de HDL disminuidas según el sexo del paciente o estar en tratamiento hipolipemiente.
- Aumento de los triglicéridos plasmáticos (> 150 mg/dL) o estar en tratamiento.

Se han realizado medidas del estado de FH con el equipo Fibroscan® (FS) (Echosens, París, Francia), modelo Fibroscan 502 Touch. Con ello, se ha calculado el estado de FH según el resultado en KPa, estableciendo que F0-1 son los valores < 7,5 KPa, F2 son los comprendidos entre 7,5 y 9,5 KPa, F3 los de 9,5-12,5 KPa y F4 los > 12,5 KPa. En base a esto, se ha considerado que tienen FH los pacientes con F3-F4 y que no la tienen los F0-F2.

Para analizar los datos se ha usado Excel, el programa SPSS del Software IBM SPSS Statistics 29.0 y R.Commander versión 2.3-0. En primer lugar se ha calculado la prevalencia de la FH. Posteriormente se ha estratificado a los pacientes en base al sexo (femenino/masculino), la edad (< 35 años, de 35 a 65 años y > 66 años) y el IMC en obesos o no obesos (> 30 kg/m² y < 30 kg/m²).

A continuación se ha estudiado la relación de la variable FH mediante una chi-cuadrado con el sexo, la edad, la obesidad, la HTA, la DM y la DL.

También se han calculado, con SPSS y R.Commander, los tres marcadores para cada paciente y se ha estudiado cuántos positivos, indeterminados y negativos se han obtenido con cada uno.

Las fórmulas y la interpretación de los marcadores empleadas han sido:

- FIB4: edad x AST / plaquetas x $\sqrt{\text{ALT}}$. Los pacientes con resultados < 1,3 (o < 2 en mayores de 65 años) se han considerado como negativos, aquellos con > 2,67 como positivos y los comprendidos entre 1,3 (o 2) y 2,67 como indeterminados.
- APRI: [(AST / límite superior de normalidad (LSN) de AST) x 100] x plaquetas. Se han considerado negativos los valores inferiores a 0,5, positivos los > 1,5 e indeterminados los comprendidos entre 0,5 y 1,5.
- NFS: $-1,675 + 0,037 \times \text{edad} + 0,094 \times \text{IMC} + 1,13 \times (\text{DM Sí/NO}) + 0,99 \times \text{AST} / \text{ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas} - 0,66 \times \text{albúmi}$

na. Se han considerado negativos los resultados $< -1,466$ (o $< 0,12$ en mayores de 65 años), positivos los $> 0,676$ e indeterminados los comprendidos entre $-1,466$ (o $0,12$) y $0,676$.

Se han analizado los resultados obtenidos con los marcadores mediante tablas de frecuencia, así como la influencia de la edad y las plaquetas en cada uno. Para ello, se han realizado estudios de la chi-cuadrado, enfrentando a cada índice con las respectivas variables. Se ha considerado que el resultado es estadísticamente significativo cuando el valor de $p < 0,05$.

Por último, estos resultados obtenidos de los marcadores se han transformado en 3 niveles de puntuación, de modo que los negativos han adquirido el valor de 0, los indeterminados el de 1 y los positivos el de 2. Con ello se ha sumado la puntuación de los 3 índices en el *score* definitivo, el cual puede tomar una puntuación máxima de 6. Los pacientes con resultado de 0-2 se han considerado como negativos, aquellos con 3-4 como indeterminados y los de 5-6 como positivos.

RESULTADOS

De los 200 pacientes incluidos en el estudio, 118 son hombres (59 %) y 82 mujeres (41 %). Por edad, 3 pacientes tienen menos de 35 años (1,5 %), 105 presentan entre 36 y 65 años (52,5 %) y 92 son mayores de 65 años (46 %). La edad media de la población del estudio es de 62,38 años.

En cuanto a las patologías de base, 75 pacientes son obesos (37,5 %), 45 son diabéticos de tipo 2 (22,61 %), 95 son hipertensos (47,5 %), 72 son dislipémicos (36 %) y 43 presentan hipertrigliceridemia con cifras de triglicéridos mayores de 150 mg/dL (29,25 %). Además, las comorbilidades más frecuentes en la población a estudio son las enfermedades cardiovasculares (44 pacientes, el 22 %), las enfermedades reumáticas (48 pacientes, el 24 %) y 85 de ellos son fumadores (42,5 %).

El peso medio de los pacientes del estudio es de 77,32 kg, con un IMC medio de 28,35 kg/m².

Solo 11 de los pacientes diabéticos presentan tratamiento con insulina, mientras que la metformina es el principal fármaco en estos. Por su parte, las estatinas, los bloqueantes de los canales de calcio como el amlodipino y los inhibidores de la angiotensina II como el valsartán son los fármacos más empleados en el tratamiento habitual de la población a estudio. Seguidamente, fármacos como el lorazepam o el alopurinol son los dos más pautados.

En cuanto a la FH, de los 200 pacientes estudiados, 88 presentaron FH (44 %), es decir, un resultado F3 o F4 según el Fibroscan.

Los resultados del estudio de chi-cuadrado de la variable FH junto al resto de variables han mostrado que la DM2 y la HTA son variables significativas en el desarrollo de la FH (p de 0,005712 y 0,01933, respectivamente). Sin embargo, la dislipemia ($p = 0,4911$), la hipertrigliceridemia ($p = 0,634$), la obesidad ($p = 0,2392$), la edad ($p = 0,09843$) y el sexo ($p = 0,9815$) no son variables significativas en nuestro estudio para el desarrollo de FH.

En cuanto al resultado de los índices, el FIB4 ha resultado negativo en 124 pacientes (62 %), indeterminado en 45 (22,5 %) y

positivo en 31 (15,5 %). Por su parte, el APRI ha resultado negativo en 143 pacientes (71,5 %), indeterminado en 50 (25 %) y positivo en 7 (3,5 %). Por último, el NFS ha resultado negativo en 130 pacientes (65 %), indeterminado en 44 (22 %) y positivo en 26 (13 %) (Figs. 1-3).

En cuanto a los datos de sensibilidad y especificidad de cada uno de los índices, el APRI ha mostrado ser el más específico para descartar la FH (83,9 %), seguido del NFS (75,89 %) y del FIB4 (72,32 %). Ninguno de los tres ha obtenido una sensibilidad mayor del 30 %.

Al analizar la influencia de la edad y las plaquetas mediante la chi-cuadrado con cada uno de los índices se han obtenido los siguientes valores de p :

- FIB4: edad ($p = 0,01605$) y plaquetas inferiores a 200×10^9 ($p = 4,412^{e-15}$).
- NFS: edad ($p = 8,473^{e-05}$) y plaquetas inferiores a 200×10^9 ($p = 2,677^{e-12}$).
- APRI: edad ($p = 0,4231$) y plaquetas inferiores a 200×10^9 ($p = 1,585^{e-06}$).

Con los resultados obtenidos de cada índice se han estratificado en las tres categorías posibles y se ha aplicado el *score* de los tres, obteniéndose los siguientes resultados: 151 pacientes con puntuación de 0-2, que se han considerado como negativos (75,5 %), 32 pacientes con puntuación de 3-4, considerados como indeterminados (16 %), y 17 pacientes con puntuación de 5-6, considerados como positivos (8,5 %) (Fig. 4).

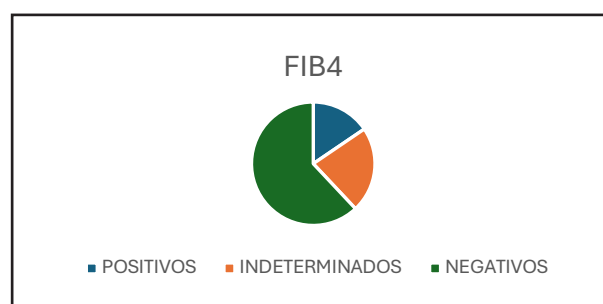


Figura 1.
Resultados de FIB4.

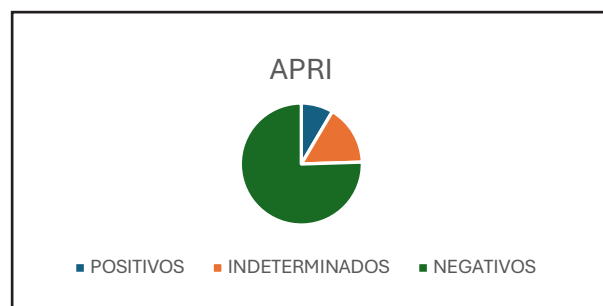
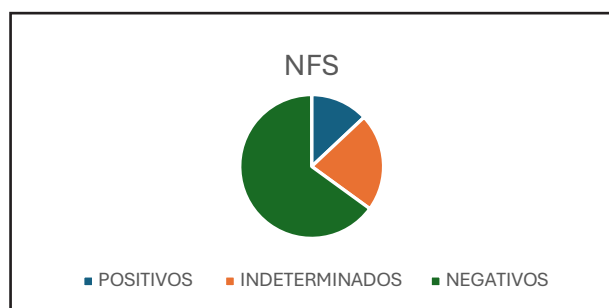
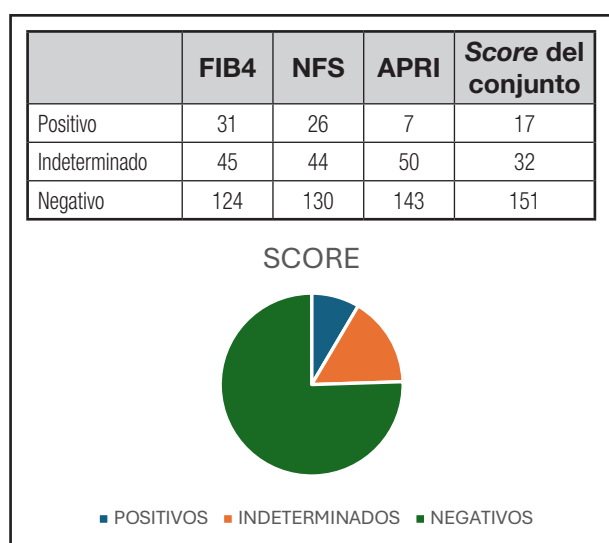


Figura 2.
Resultados de APRI.

**Figura 3.**

Resultados de NFS.

**Figura 4.**

Resultados del score.

DISCUSIÓN

La MASLD y la FH suponen dos patologías en auge. A día de hoy no existe ningún tratamiento farmacológico para la MASLD. Las únicas medidas que han mostrado mejoría en la esteatosis hepática son los cambios del estilo de vida. Tanto es así que una reducción de peso del 5 % ha demostrado beneficios en la resistencia a la insulina, el control glucémico y la reserva de ácidos grasos, disminuyendo así el avance hacia la FH y el riesgo cardiovascular. Si la bajada es del 7-10 % puede mejorar la inflamación de los hepatocitos y si supera el 10 %, se observa reversión de la FH (14).

Por ello, la dieta mediterránea se ha asociado a una mejora de la MASLD, siendo un factor protector para el desarrollo de FH, la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares, como se muestra en el estudio de Aller y cols. (6). Sumado al ejercicio físico, se aumentan los beneficios (14).

En la base de datos estudiada, en cuanto a las patologías de base, la más frecuente es la HTA, seguida de la obesidad, la dislipemia, la hipertrigliceridemia y la DM2.

La FH afecta a 88 pacientes (44 %). Al analizar el comportamiento de las distintas patologías con respecto al desarrollo de FH, existe significación estadística en la HTA ($p = 0,01933$) y la DM2 ($p = 0,005712$), por lo que el hecho de ser diabético o hipertenso predispone al paciente a desarrollar FH. Tal como se muestra en el estudio previamente mencionado de Aller y cols., la resistencia a la insulina, que juega un rol muy importante en la DM2, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la FH (6).

Por otra parte, en nuestro estudio no han resultado significativas la dislipemia, el sexo, la edad, la obesidad o la hipertrigliceridemia, a pesar de que la edad obtiene una p próxima al valor de 0,05, siendo posible que, en este caso, haya influido el pequeño tamaño muestral en la ausencia de significación estadística.

Debido a la importancia del cribado de la FH por la alta prevalencia de las entidades que pueden desencadenarla, se ha estudiado la capacidad diagnóstica de los índices FIB4, APRI y NFS.

El APRI es el que más pacientes indeterminados deja, seguido del FIB4 y del NFS. En cuanto a los datos de sensibilidad y especificidad, debido al sesgo de los indeterminados, estos pueden verse alterados, pero el APRI ha mostrado ser el más específico para descartar la FH (83,9 %), seguido del NFS (75,89 %) y del FIB4 (72,32 %). En cuanto a los valores de sensibilidad, ninguno de los tres índices ha obtenido un resultado superior al 30 %, siendo todos muy subóptimos para el diagnóstico de la FH.

El hecho de proponerlos como marcadores no invasivos para el cribado de la FH se debe a las especificidades aceptables de los tres índices. El inconveniente de ellos surge en que se ven muy influenciados por las variables que tienen en sus fórmulas, como es el caso de la edad y las plaquetas.

- **Edad:** la edad avanzada (> 65 años) ha mostrado ser estadísticamente significativa en el FIB4 ($p = 0,01605$) y el NFS ($p = 8,473 \times 10^{-5}$), algo que podíamos esperar debido a que ambos poseen la edad en su fórmula. Es por ello por lo que se realizan ajustes del punto de corte bajo en pacientes con edad avanzada ya que, de lo contrario, estos índices muestran más resultados indeterminados o positivos, disminuyendo la especificidad al aumentar la ratio de falsos positivos. Sin embargo, el APRI no necesita ajuste de edad debido a que no la tiene en su fórmula.

- **Plaquetas:** la disminución de plaquetas ($< 200 \times 10^9$) ha mostrado ser significativa en el APRI ($p = 1,585 \times 10^{-6}$), el FIB4 ($p = 4,412 \times 10^{-15}$) y el NFS ($p = 2,677 \times 10^{-12}$). Los tres marcadores tienen las plaquetas en su fórmula y su disminución altera significativamente los valores del índice, algo a tener en cuenta a la hora de la interpretación de los mismos.

Cuando aplicamos cualquiera de estos marcadores no invasivos, al obtener un resultado positivo el paciente debe derivarse a Digestivo, ya que este resultado sugiere FH. Por el contrario, si el resultado es negativo, se descarta la FH y el paciente puede ser monitorizado en Atención Primaria con cambios en el estilo de vida y analíticas sanguíneas cada 24-36 meses. El problema

surge de los pacientes indeterminados, en los que el marcador no deja claro el punto en el que está el paciente, por lo que son necesarias más pruebas como el Fibroscan® o la biopsia hepática para llegar al diagnóstico. Esto, aparte de hacer más largo el proceso, supone un ingreso hospitalario, con los riesgos que implica para el paciente, así como el mayor gasto sanitario.

Por ello se ha elaborado este *score*, en busca de obtener un marcador que clasifique mejor a los pacientes y deje un menor número de indeterminados, siendo un marcador más coste-efectivo en el cribado de la FH.

Al aplicar el *score* APRI+FIB4+NFS se han obtenido 17 pacientes positivos (puntuación de 5-6 del *score*), 32 indeterminados (puntuación de 3-4) y 151 negativos (puntuación de 0-2). Este *score* deja menos indeterminados que ninguno de los tres índices de manera individual. Además, la especificidad del *score* para descartar la FH es mayor que ninguna de las de los marcadores de manera individual (89,28 %), manteniendo la sensibilidad muy escasa.

De este modo, el *score* propuesto entre los índices mejora el cribado de la FH al dejar un menor número de indeterminados, además de que tiene una mayor especificidad para descartar la FH.

En cuanto a las fortalezas del estudio cabría destacar la relevancia del tema, ya que la FH es un problema de salud pública creciente, por lo que su cribado no invasivo responde a una necesidad clínica actual. Además, el *score* combinado es una propuesta innovadora que reduce el número de casos indeterminados y mejora la especificidad.

Respecto a las limitaciones del estudio, destaca el tamaño muestral reducido porque, aunque incluye 200 pacientes, esta cifra puede ser insuficiente para generalizar los hallazgos, siendo una posible causa de que, al contrario que en otras citas, la obesidad o la edad no resulten significativas. Además, aunque el *score* mejora la especificidad, la sensibilidad sigue siendo muy baja, pudiendo limitar su utilidad. Por último, la falta de una validación externa a pesar de presentarse como un *score* prometedor y la ausencia de un análisis económico suponen también limitaciones.

Como sugerencias de mejora en próximos estudios se propone una validación multicéntrica, ampliando el estudio a poblaciones más grandes y diversas, así como incluir un análisis de coste-efectividad.

CONCLUSIONES

- La DM2 y la HTA son dos patologías que predisponen al desarrollo de FH.
- El FIB4, el APRI y el NFS son tres marcadores no invasivos usados en el cribado de la FH. El APRI es el más específico en nuestro estudio, seguido del NFS y del FIB4. Ninguno de ellos tiene una sensibilidad adecuada.
- La edad avanzada influye estadísticamente en el resultado del FIB4 y el NFS, de ahí que sea necesario el ajuste del

punto de corte bajo en los pacientes mayores de 65 años. Por otra parte, las plaquetas inferiores a 200×10^9 influyen estadísticamente en el resultado obtenido de los tres índices.

- El *score* propuesto de FIB4+NFS+APRI muestra una mejor capacidad diagnóstica al tener mejor especificidad que cualquiera de los tres marcadores de manera individual, así como por dejar el menor número de indeterminados, siendo probablemente más coste-efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64(6):1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
2. Cueto Moore CA. Medición de la presencia de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática mediante elastografía transitoria [Tesis doctoral]. Santo Domingo: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2020.
3. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Rev Esp Enferm Dig 2013;105(7):409-20. DOI: 10.4321/S1130-01082013000700006
4. Genua I, Iruzueta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. Gastroenterol Hepatol 2023;46(10):815-25. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.002
5. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente [Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2019;56(6):544-9.
6. Aller R, Sigüenza R, Pina M, Laserna C, Antolín B, Burgueño B, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. Endocrine 2020;68(3):557-63. DOI: 10.1007/s12020-020-02268-7
7. Ortiz Aragón S, Sánchez Domingo A, Anadón Ruiz L, Herrera Alegre R, Castellot Aparicio P, Ferrer Gamero A. Revisión de la situación actual del alcoholismo en España. Revista Sanitaria de Investigación 2022;3(5).
8. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Protenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2021;161(5):1657-69. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.049
9. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. J Obes Metab Syndr 2023;32(3):197-213. DOI: 10.7570/jomes23052
10. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziv V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep 2019;1(3):188-98. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.06.004
11. Aller R, Izaola O, Primo D, de Luis D. Cholesteryl Ester Transfer Protein Variant (RS1800777) with Liver Histology in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. Ann Nutr Metab 2018;73(4):265-70. DOI: 10.1159/000493552
12. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Gastroenterol Hepatol 2018;41(5):328-49. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003. Erratum in: Gastroenterol Hepatol 2018;41(7):475-6. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.011
13. Hashem A, Khalouf A, Acosta A. Management of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review. Semin Liver Dis 2021;41(4):435-47. DOI: 10.1055/s-0041-1731704
14. Genua I, Iruzueta P, Rodríguez-Duque JC, Pérez A, Crespo J. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. Gastroenterol Hepatol 2023;46(10):815-25. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.002



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

The triglyceride glucose-waist circumference is the best indicator for screening non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly people

El índice triglicéridos glucosa-circunferencia de cintura es el mejor indicador para la detección de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en personas de mediana edad y mayores

Yin Yang¹, Yuan Luo², Jinchun Shi³, Yunyu Yin³, Xiangyu Du⁴, Jia Guo⁵, Hua Zhuang¹

¹Department of Medical Ultrasound. West China Hospital. Sichuan University. Chengdu, Sichuan. China. ²Department of Medical Ultrasound. West China Tianfu Hospital. Sichuan University. Chengdu, Sichuan. China. ³Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College. Sichuan, China. ⁴Department of Liver Surgery. West China Hospital. Sichuan University. Chengdu, Sichuan. China. ⁵Department of Pancreatitis Center. West China Hospital. Sichuan University. Chengdu, Sichuan. China

Abstract

Background: this investigation aimed to assess the correlation between the triglyceride glucose (TyG) index and its related indicators, as well as the ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-c), with hepatic steatosis and liver fibrosis among middle-aged and elderly participants.

Methods: based on data from the 2017-2020 National Health and Nutrition Examination Survey, the study included adults of ages 40 years and older in the United States. To explore the correlation between TyG and its related indicators, as well as TG/HDL-c with hepatic steatosis and liver fibrosis, multiple regression models were employed. In addition, the receiver operating characteristic curves were used to further explore the diagnostic efficacy of these indicators in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis.

Results: following the adjustment for various possible covariates, TyG, triglyceride glucose-body mass index (TyG-BMI), triglyceride glucose-waist circumference (TyG-WC), as well as TG/HDL-c were positively correlated with controlled attenuation parameter and NAFLD, with corresponding β coefficients of 17.90, 0.19, 0.20, and 1.57, alongside odds ratios of 2.10, 1.01, 1.01, and 1.15, respectively (all $p < 0.05$). The β coefficient for the association between TyG and liver stiffness measurement was -0.43 ($p = 0.023$). Notably, the area under the curve (AUC) of TyG-WC was the highest of all parameters, showing strong diagnostic potential for identifying NAFLD (AUC = 0.79) and liver fibrosis (AUC = 0.75).

Conclusions: this study reveals a significant positive correlation between TyG-WC and the prevalence of NAFLD in middle-aged and elderly people in the United States. These findings highlight that lowering TyG-WC levels may help reduce the incidence of NAFLD in middle-aged and older Americans.

Keywords:

Non-alcoholic fatty liver disease. Liver fibrosis. Triglyceride-glucose index. Obesity. Control attenuation parameters.

Received: 17/06/2024 • Accepted: 21/02/2025

Co-first authors: Yin Yang and Yuan Luo shared as first co-author.

Jia Guo, and Hua Zhuang are the correspondence authors of the article.

Acknowledgments: We are grateful to all the participants and personnel involved in the NHANES.

Funding: This work did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sector.

Data availability: The data that support the findings of this study are available in the National Center for Health Statistics at <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.

Ethics approval and consent to participate: All participants provided written informed consent during the survey, and the NCHS Ethics Review Board (ERB) approved this study (Protocol number: 2018-01).

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Yang Y, Luo Y, Shi J, Yin Y, Du X, Guo J, Zhuang H. The triglyceride glucose-waist circumference is the best indicator for screening non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly people. *Nutr Hosp* 2025;42(3):476-484
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05367>

Correspondence:

Jia Guo. Department of Pancreatitis Center, and Hua Zhuang (annzhuang@yeah.net), Department of Medical Ultrasound. West China Hospital, Sichuan University, No. 37, Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan, China
e-mail: jjajia818@163.com

Resumen

Introducción: esta investigación tuvo como objetivo evaluar la correlación entre el índice de Triglicéridos Glucosa (TyG) y sus indicadores relacionados, así como la relación de los triglicéridos y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (TG/HDL-c), con la esteatosis hepática y la fibrosis hepática entre participantes de mediana edad y mayores.

Métodos: basado en datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 2017-2020, el estudio incluyó a adultos de 40 años o más en los Estados Unidos. Para explorar la correlación entre TyG y sus indicadores relacionados, así como de TG/HDL-c con la esteatosis hepática y la fibrosis hepática, se emplearon modelos de regresión multivariados. Además, se utilizaron las curvas de características operativas del receptor para explorar más a fondo la eficacia diagnóstica de estos indicadores en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la fibrosis hepática.

Resultados: tras el ajuste de las posibles covariables, el TyG, el índice triglicéridos glucosa-masa corporal (TyG-IMC), el índice triglicéridos glucosa-circunferencia de Cintura (TyG-CC), así como el TG/HDL-c se correlacionaron positivamente con el parámetro de atenuación controlada y la EHGNA, obteniéndose coeficientes β de 17,90, 0,19, 0,20 y 1,57, junto con razones de probabilidades de 2,10, 1,01, 1,01 y 1,15, respectivamente (todos con $p < 0,05$). El coeficiente β para la asociación entre TyG y la medición de la rigidez hepática fue de -0,43 ($p = 0,023$). Cabe destacar que el área bajo la curva (AUC) de TyG-CC fue la más alta de todos los parámetros, lo que muestra un fuerte potencial diagnóstico para identificar la EHGNA (AUC = 0,79) y la fibrosis hepática (AUC = 0,75).

Conclusión: este estudio revela una correlación positiva significativa entre TyG-CC y la prevalencia de EHGNA en personas de mediana edad y mayores en los Estados Unidos. Estos hallazgos evidencian que reducir los niveles de TyG-CC puede ayudar a reducir la incidencia de EHGNA en estadounidenses de mediana edad y mayores y que él.

Palabras clave:

Enfermedad del hígado graso no alcohólico. Fibrosis hepática. Índice triglicéridos-glucosa. Obesidad. Parámetros de atenuación de control.

INTRODUCTION

The most prevalent chronic liver condition nowadays is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Excessive fat accumulation occurs in liver cells after the exclusion of viral infection or excessive alcohol consumption, which is seen as a disease state. It is closely related to insulin resistance (IR), abnormal lipids, obesity, and other risk factors (1,2). NAFLD is prevalent in both adults and children, with a global occurrence rate of up to 25 % (3). It stands as a major factor leading to the development of liver fibrosis and end-stage liver disease and is likely to result in increased challenges for global public healthcare systems in the forthcoming years (4,5). NAFLD and liver fibrosis are closely related to age. Elderly individuals have shown a higher inclination towards developing hepatic steatosis and liver fibrosis, along with increased risks of disease progression or mortality among older patients with NAFLD (6-8). Due to a limited understanding of the condition, middle-aged and older people with NAFLD are not identified until the condition has progressed to a severe stage. Therefore, the timely detection of NAFLD holds significant importance for healthcare maintenance in middle-aged and elderly populations.

Initially the triglyceride glucose (TyG) index was acknowledged as a dependable substitute marker for evaluating IR (9). Furthermore, a significant role is also played by the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-c) in evaluating IR (10). Due to the pivotal role of IR in NAFLD progression, it has been observed by researchers that TyG and related obesity indices as well as TG/HDL-c can also serve as assessments for adult NAFLD and liver fibrosis. TyG index is considered a reliable indicator of screening for obesity and has been used to assess related metabolic diseases in conjunction with the body mass index (BMI), as is waist circumference (WC). In the two studies by Khamseh et al. (11) and Li et al. (12), it was respectively observed that TyG-WC showed a positive correlation with controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) in overweight/obese adults and non-obese adults. Moreover, TyG-WC demonstrated superior diagnostic capabilities for

NAFLD compared to the remaining indicators. This indicates that TyG-WC is anticipated to function as a valuable marker for the evaluation of NAFLD and liver fibrosis.

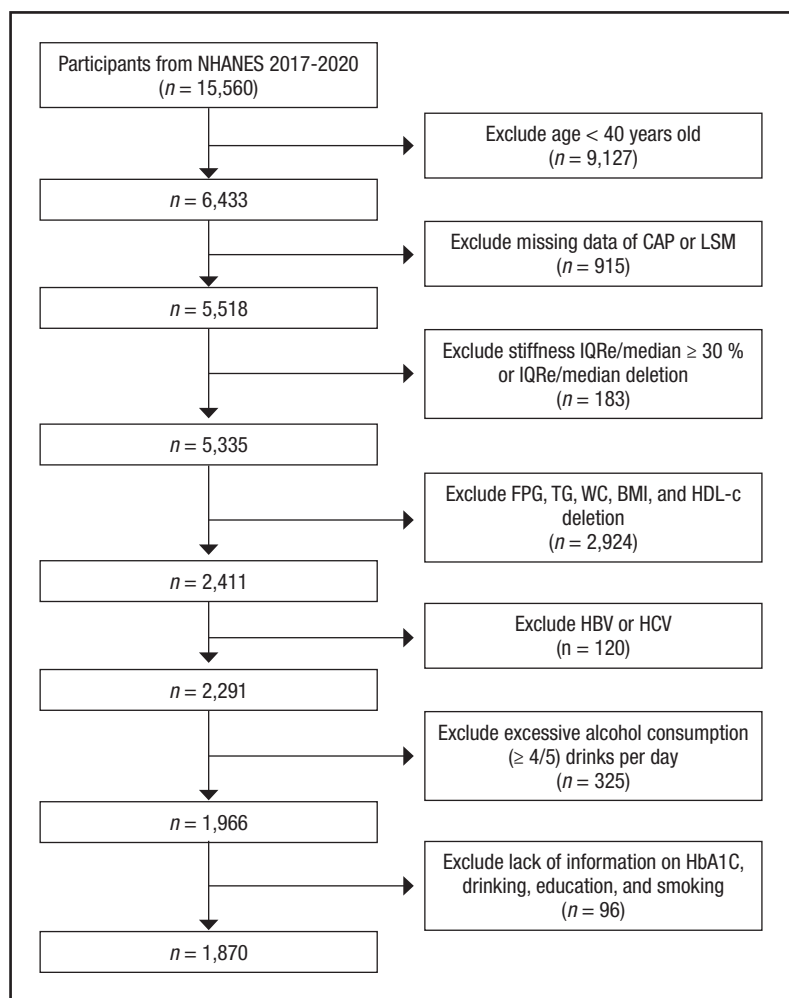
Nonetheless, data are scarce regarding the correlation between TyG-WC and NAFLD as well as liver fibrosis among middle-aged and elderly individuals in the United States. Therefore, exploring these associations can provide a new perspective for the monitoring and effective management of NAFLD in this population.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION

All participants in this study were sourced from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2017-2020). Among the U.S. population, multistage probability sampling techniques were applied to secure representative samples reflecting the general health conditions. This cross-sectional study approved by the National Center for Health Statistics (NCHS), ensured that written informed consent was obtained from all participants. Public access to detailed measurement procedures for all variables is available at <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.

Finally, the study included 15,560 participants from the NHANES in 2017-2020. After excluding age < 40 years ($n = 9127$), CAP or LSM deletion ($n = 915$), liver stiffness interquartile range (IQR)/median ≥ 30 % or IQR/median deletion ($n = 183$), fasting plasma glucose (FPG), TG, WC, BMI, and HDL-c deletion ($n = 2924$), hepatitis B or C patients ($n = 101$), hepatitis B antigen or hepatitis C RNA positive ($n = 19$), excessive alcohol consumption ($\geq 4/5$ drinks per day, $n = 325$), and lack of information on hemoglobin A1c (HbA1c), drinking, education, and smoking ($n = 96$). This study ultimately involved 1,870 participants. The participant screening process is depicted in figure 1.

**Figure 1.**

Flowchart of the sample selection from NHANES 2017-2020.

EXPOSED VARIABLES

The exposed variables in this study were TyG and its obesity markers like TyG-BMI, and TyG-WC, as well as TG/HDL-c. These measurements are based on fasting triglyceride, FPG, BMI, WC, and HDL-c, all of which are closely related to IR and obesity (13).

$$\text{TyG} = \ln[\text{TG (mg/dL)} \times \text{FPG (mg/dL)} / 2]$$

$$\text{TyG-BMI} = \text{TyG} \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)}$$

$$\text{TyG-WC} = \text{TyG} \times \text{WC (cm)}$$

$$\text{TG/HDL-c} = \text{TG (mg/dL)} \times \text{HDL-c (mg/dL)}$$

OUTCOME VARIABLES

NAFLD and liver fibrosis were seen as outcome variables. The CAP and LSM, obtained through vibration-controlled transient elastography using FibroScan® model 502 V2 Touch device, served as indicators reflecting hepatic steatosis and liver fibrosis. NAFLD was determined by a median CAP ≥ 274 dB/m and liver fibrosis was indicated by LSM ≥ 8 kPa after excluding individuals with hepatitis B or C and heavy drinking (14,15). The test is con-

sidered reliable when fasting for at least 3 hours, at least 10 valid measurements are obtained, and the liver stiffness IQRe/median ratio is less than 30 %.

COVARIATES

Covariates included age, gender, race, education level, income to poverty ratio (PIR), moderate activity, smoking, drinking, hypertension, diabetes *mellitus* (DM), BMI, WC, FPG, HbA1c, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCR), serum uric acid (SUA), C-reactive protein (CRP), total cholesterol (TC), HDL-c.

The education level of the participants was categorized based on whether they had completed high school or not. Defined as moderate-intensity activity, such as brisk walking, cycling, swimming, etc., moderate-intensity lasted at least 10 minutes during the week. Smoking and drinking were obtained from questionnaire data. Hypertension was defined by self-reported, systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure

≥ 90 mmHg. DM was defined by self-reported, HbA1c ≥ 6.5 % or FPG ≥ 126 mg/dl.

In subgroup analysis, the age variable was categorized into two groups: a) ≥ 40 years old, ≤ 60 years old; and b) > 60 years old, ≤ 80 years old; the BMI variable was divided into three groups: a) ≤ 25 kg/m²; b) > 25 kg/m², ≤ 30 kg/m²; and c) > 30 kg/m².

Demographic variables were obtained at home by NHANES staff using a computer-assisted personal interview system. BMI and WC were measured by trained health technicians in a mobile measurement center. Data on liver and kidney function, fasting plasma glucose, and lipid profiles were obtained from blood samples analyzed by staff at the NHANES laboratory.

STATISTICAL ANALYSIS

For continuous variables, mean values and standard deviations were employed for representation, while percentages were used to present categorical variables. Firstly, multiple regression model analyses were used to analyze the correlation between TyG and its related indicators, as well as TG/HDL-c with hepatic steatosis and liver fibrosis. Model 1 did not involve any adjustments; however, age, gender, and race were adjusted in model 2. Model 3 involved making necessary adjustments for age, gender, race, education level, PIR, moderate activity, smoking, drinking, hyper-

tension, DM, BMI, WC, HbA1c, ALT, AST, GGT, BUN, SCR, SUA, CRP, TC, HDL-c, CAP, and LSM as needed. Then receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the area under the curve (AUC) values. All statistics were analyzed using R 4.2.0 and EmpowerStats 4.1. The study's data analysis utilized suitable NHANES sample weights. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Were involved in the study 1,870 participants, accounting for 54.6 % female. Their mean age was 60.0 ± 11.6 years. These participants were segregated into two categories depending on the presence of NAFLD. Among them, 927 individuals (49.6 %) were identified with NAFLD, while 943 individuals (50.4 %) were categorized as non-NAFLD groups. In the NAFLD group, the average CAP was measured at 321.97 dB/m, while the mean LSM recorded was 6.41 kpa. The NAFLD group tended to be male, Mexican American, inactivity, hypertension, and DM, and the NAFLD group exhibited higher levels of BMI, WC, FPG, HbA1C, ALT, AST, GGT, BUN, SUA, CRP, TG, CAP, and LSM (all $p < 0.05$). It was worth noting that TyG and its indicators along with TG/HDL-c in NAFLD patients were significantly elevated compared to those in the control group ($p < 0.001$). Table I provides basic information about the participants.

Table I. Weighted characteristics of participants included in the study

Characteristics	Total (n = 1870)	Non-NAFLD (n = 943)	NAFLD (n = 927)	p-value
Age (years)	58.3 $\pm$ 11.3	57.9 $\pm$ 11.7	58.8 $\pm$ 10.9	0.069
Gender (%)				< 0.001
Male	45.1	40.9	49.5	
Female	54.9	59.1	50.5	
Race (%)				0.038
Mexican American	6.4	4.8	8.1	
Other Hispanic	6.7	7.1	6.2	
Non-Hispanic white	67.9	68.2	67.5	
Non-Hispanic black	9.6	10.4	8.8	
Other race	9.4	9.5	9.4	
Education (%)				0.067
Less than high school	11.3	11.7	10.8	
High school or equivalent	25.8	23.6	28.3	
More than high school	62.9	64.7	60.9	
PIR	3.37 $\pm$ 1.50	3.39 $\pm$ 1.47	3.35 $\pm$ 1.54	0.597
Moderate activity (%)				0.006
No	49.8	46.7	53.1	
Yes	50.2	53.3	46.9	

(Continues on next page)

Table I (cont.). Weighted characteristics of participants included in the study

Characteristics	Total (n = 1870)	Non-NAFLD (n = 943)	NAFLD (n = 927)	p-value
<i>Smoked at least 100 cigarettes (%)</i>				0.260
No	58.7	60.0	53.1	
Yes	41.3	40.0	46.9	
<i>Drinking alcohol (%)</i>				0.393
No	7.8	7.3	8.3	
Yes	92.2	92.7	91.7	
<i>Hypertension (%)</i>				< 0.001
No	59.3	68.3	49.7	
Yes	40.7	31.7	50.3	
<i>DM (%)</i>				< 0.001
No	83.8	90.5	76.5	
Yes	16.2	9.5	23.5	
BMI	29.58 ± 6.31	26.88 ± 4.91	32.48 ± 6.37	< 0.001
WC	101.58 ± 15.11	94.46 ± 12.30	109.24 ± 14.06	< 0.001
FPG	113.35 ± 33.46	106.19 ± 24.46	121.05 ± 39.56	< 0.001
HbA1c	5.84 ± 0.94	5.65 ± 0.76	6.04 ± 1.07	< 0.001
ALT	21.59 ± 12.69	19.38 ± 11.03	23.96 ± 13.87	< 0.001
AST	20.91 ± 8.60	20.26 ± 6.58	21.60 ± 10.30	< 0.001
GGT	28.73 ± 31.46	25.56 ± 27.35	32.12 ± 35.03	< 0.001
BUN	15.82 ± 5.58	15.57 ± 5.35	16.08 ± 5.81	0.047
SCR	0.88 ± 0.30	0.89 ± 0.34	0.88 ± 0.25	0.228
SUA	5.40 ± 1.40	5.06 ± 1.36	5.76 ± 1.35	< 0.001
CRP	4.07 ± 7.88	3.52 ± 8.46	4.65 ± 7.16	0.002
TG	115.58 ± 94.15	96.24 ± 57.50	136.37 ± 118.36	< 0.001
TC	192.59 ± 40.63	194.14 ± 39.26	190.92 ± 41.99	0.087
HDL	55.26 ± 16.41	58.65 ± 16.27	51.61 ± 15.77	< 0.001
TyG	8.61 ± 0.63	8.40 ± 0.54	8.82 ± 0.64	< 0.001
TyG-BMI	255.56 ± 62.05	226.55 ± 47.67	286.73 ± 60.58	< 0.001
TyG-WC	877.06 ± 161.43	795.74 ± 129.42	964.46 ± 146.01	< 0.001
TG/HDL-c	2.49 ± 3.14	1.90 ± 1.79	3.12 ± 4.03	< 0.001
CAP	272.43 ± 59.30	226.34 ± 34.49	321.97 ± 35.79	< 0.001
LSM	5.67 ± 3.52	4.98 ± 2.50	6.41 ± 4.24	< 0.001
<i>Liver fibrosis (%)</i>				< 0.001
No	90.3	95.6	84.5	
Yes	9.7	4.4	15.5	

Continuous variables in the table are presented as weighted means and categorical variables as weighted percentages. PIR: income to poverty ratio; DM: diabetes mellitus; BMI: body mass index; WC: waist circumference; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: hemoglobin A1c; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; BUN: blood urea nitrogen; SCR: serum creatinine; SUA: serum uric acid; CRP: C-reactive protein; TG: triglyceride; TC: total cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; TyG: triglyceride glucose; TyG-BMI: triglyceride glucose-body mass index; TyG-WC: triglyceride glucose-waist circumference; TG/HDL-c: triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol; CAP: controlled attenuation parameter; LSM: liver stiffness measurement; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease.

After adjusting for all potential confounders, this study found that TyG, TyG-BMI, TyG-WC, along with TG/HDL-c were positively correlated with CAP and NAFLD, with their β s (95 %CI) respectively being 17.90 (12.89, 22.92), 0.19 (0.11, 0.28), 0.20 (0.16, 0.23), and 1.57 (0.89, 2.26) (all $p < 0.001$), and with their ORs (95 %CI) respectively being 2.10 (1.61, 2.74), 1.01 (1.00, 1.01), 1.01 (1.01, 1.01), and 1.15 (1.08, 1.23) (all $p < 0.05$) (Table II).

In addition, after adjusting for all potential confounders, TyG was found to be negatively correlated with LSM, β being -0.43 (-0.81, -0.06) ($p = 0.023$) (Table III).

In middle-aged and elderly Americans, the diagnostic performance of all indicators above for NAFLD and liver fibrosis was investigated through ROC curve analysis (Tables IV and V). The most robust diagnostic capability for NAFLD (AUC = 0.79) and liver fibrosis (AUC = 0.75) was exhibited by TyG-WC among them. For predicting NAFLD, the specificity and sensitivity of TyG-WC were 0.71 and 0.73, respectively, with an optimal threshold of 864.49. Regarding the prediction of liver fibrosis, the specificity and sensitivity of TyG-WC were 0.75 and 0.67, respectively, with an optimal threshold of 960.33. ROC curves are shown in figure 2.

Table II. The association between TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TG/HDL-c with CAP and NAFLD (CAP ≥ 274 dB/m)

Exposure	CAP (dB/m) [β (95 %CI) p -value]	NAFLD [OR (95 %CI) p -value]
TyG	17.90 (12.89, 22.92) < 0.001	2.10 (1.61, 2.74) < 0.001
TyG-BMI	0.19 (0.11, 0.28) < 0.001	1.01 (1.00, 1.01) 0.008
TyG-WC	0.20 (0.16, 0.23) < 0.001	1.01 (1.01, 1.01) < 0.001
TG/HDL-c	1.57 (0.89, 2.26) < 0.001	1.15 (1.08, 1.23) < 0.001

Age, gender, race, education level, PIR, moderate activity, smoking, drinking, hypertension, DM, BMI, WC, HbA1c, ALT, AST, GGT, BUN, Scr, SUA, CRP, TC, HDL-c, and LSM were adjusted. For the index of TyG-BMI, BMI was not adjusted. For the index of TyG-WC, WC was not adjusted. For the index of TG/HDL-c, HDL-c was not adjusted. TyG = $\ln[\text{TG (mg/dL)} \times \text{FPG (mg/dL)} / 2]$, TyG-BMI = $\text{TyG} \times \text{BMI}$, TyG-WC = $\text{TyG} \times \text{WC}$, TG/HDL-c: ratio of TG to HDL-c.

Table III. The association between TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TG/HDL-c with LSM and liver stiffness (LSM ≥ 8 kpa)

Exposure	LSM (kpa) [β (95 %CI) p -value]	Liver fibrosis [OR (95 %CI) p -value]
TyG	-0.43 (-0.81, -0.06) 0.023	0.74 (0.50, 1.10) 0.138
TyG-BMI	0.00 (-0.00, 0.01) 0.247	1.00 (1.00, 1.01) 0.182
TyG-WC	0.00 (-0.00, 0.00) 0.520	1.00 (1.00, 1.00) 0.771
TG/HDL	-0.02 (-0.07, 0.03) 0.363	1.00 (0.94, 1.05) 0.849

Age, gender, race, education level, PIR, moderate activity, smoking, drinking, hypertension, DM, BMI, WC, HbA1c, ALT, AST, GGT, BUN, Scr, SUA, CRP, TC, HDL-c and, CAP were adjusted. For the index of TyG-BMI, BMI was not adjusted. For the index of TyG-WC, WC was not adjusted. For the index of TG/HDL-c, HDL-c was not adjusted. TyG = $\ln[\text{TG (mg/dL)} \times \text{FPG (mg/dL)} / 2]$, TyG-BMI = $\text{TyG} \times \text{BMI}$, TyG-WC = $\text{TyG} \times \text{WC}$, TG/HDL-c: ratio of TG to HDL-c.

Table IV. AUC of TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TG/HDL-C, BMI, WC for diagnosing NAFLD

Variables	AUC	95 %CI low	95 %CI upp	Best threshold	Specificity	Sensitivity
TyG	0.71	0.68	0.73	8.65	0.69	0.63
TyG-BMI	0.78	0.76	0.80	234.99	0.61	0.82
TyG-WC	0.79	0.77	0.81	864.49	0.71	0.73
TG/HDL	0.69	0.67	0.72	1.82	0.64	0.69
BMI	0.74	0.72	0.76	28.75	0.68	0.69
WC	0.76	0.74	0.78	99.55	0.67	0.72

TyG = $\ln[\text{TG (mg/dL)} \times \text{FPG (mg/dL)} / 2]$, TyG-BMI = $\text{TyG} \times \text{BMI}$, TyG-WC = $\text{TyG} \times \text{WC}$, TG/HDL-c: ratio of TG to HDL-c, BMI: body mass index; WC: waist circumference; AUC: area under the curve.

Table V. AUC of TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TG/HDL-C, BMI, WC for diagnosing liver stiffness

Variables	AUC	95 %CI low	95 %CI upp	Best threshold	Specificity	Sensitivity
TyG	0.61	0.57	0.65	8.67	0.56	0.63
TyG-BMI	0.73	0.68	0.77	274.78	0.70	0.68
TyG-WC	0.75	0.71	0.79	960.33	0.75	0.67
TG/HDL-c	0.59	0.55	0.63	1.86	0.51	0.67
BMI	0.71	0.67	0.75	31.65	0.71	0.63
WC	0.74	0.70	0.78	109.65	0.75	0.67

TyG = $\ln[TG \text{ (mg/dL)} \times FPG \text{ (mg/dL)} / 2]$, TyG-BMI = TyG $\times$ BMI, TyG-WC = TyG $\times$ WC, TG/HDL-c: ration of TG to HDL-c; BMI: body mass index; WC: waist circumference; AUC: area under the curve.

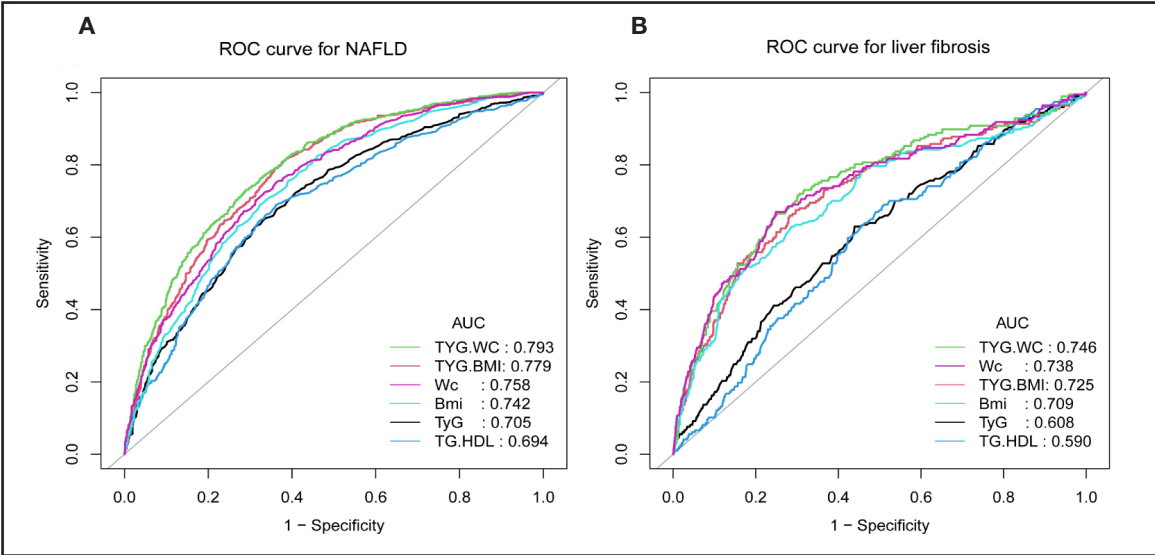


Figure 2. ROC curves for NAFLD (A) and liver fibrosis (B).

DISCUSSION

Significant positive correlations were observed between TyG and its indicators, as well as TG/HDL-c with CAP and NAFLD among middle-aged and elderly individuals in the United States, based on the findings of this study. In addition, this study found a significant negative correlation between TyG and LSM. In this investigation, the diagnostic efficacy of each aforementioned indicator for NAFLD and liver fibrosis was evaluated. Among these indicators, the TyG-WC index was identified as having superior diagnostic performance, exhibiting an AUC of 0.79 for NAFLD and 0.75 for liver fibrosis.

Despite the rising global prevalence of NAFLD, the prevalence of NAFLD has varied widely across studies, ranging from 7.0 % to 27.0 % (16-18). This difference is attributed to differences in study populations, diagnostic methods used, disease assessment criteria, and geographic impact. Younossi et al. (19) found that the Middle East had the highest prevalence of NAFLD (31.8 %), while Africa had the lowest prevalence (13.5 %). In a prospective study, the prevalence of NAFLD was evaluat-

ed in a cohort of older adults with an average age of 85.6 ± 3.8 years, revealing a higher prevalence rate of 46.2 % compared to the general population (20). This study also found similar conclusions, namely, the prevalence of NAFLD in middle-aged and older adults in the United States was 49.6 %. The high prevalence of NAFLD in this study might be attributed to two factors, including a relatively low CAP cut-off in the diagnostic criteria for NAFLD, and the fact that middle-aged and older adults have more risk factors for NAFLD, such as obesity, hypertension, and other metabolic diseases. Because the signs and symptoms of NAFLD patients are not obvious, as well as the limited knowledge of the disease, a significant number of people are not detected until the condition is severe, especially in the middle-aged and elderly. Consequently, early identification of NAFLD is essential for individuals in middle and older age groups.

The correlation between NAFLD with TyG index and TG/HDL-c has been examined in previous studies. Prior research (21,22) has indicated that the TyG index can serve as a valuable alternative for IR. Several studies (9,23) have demonstrated that the TyG index can successfully identify patients with NAFLD due to

the significant involvement of IR in its development. BMI and WC are commonly used to assess overall obesity and central obesity, respectively, and are crucial factors in detecting NAFLD (24,25). Khamseh et al. (11) and Pang et al. (26) discovered a stronger correlation between WC and higher CAP and a higher prevalence of NAFLD compared to BMI. The findings suggested that the accumulation of subcutaneous fat and visceral fat, represented by WC, exerted a more significant influence on IR than general obesity. This phenomenon arises from the heightened production of free fatty acids, inflammatory cytokines, and adipokines by visceral adipose tissue, fostering the progression of NAFLD. Some scholars (11,27,28) pointed out that the TyG index combined with the obesity indicators was better than each index alone in predicting NAFLD, and emphasized that TyG-WC was one of the important factors in predicting NAFLD among all combined indexes. A study (29) involving 12,757 adults in South Korea found that higher levels of WC, BMI, TyG, TyG-BMI, TyG-WC, and fatty liver index were associated with a higher prevalence of NAFLD and that TyG-WC's ability to diagnose NAFLD (AUC = 0.85, 95 % CI: 0.84-0.86) was second only to fatty liver index. A 2021 study from Iranian showed that TyG promoted the progression of liver fibrosis in patients diagnosed with NAFLD (30). In two recent investigations, a correlation between TG/HDL-c and NAFLD has been confirmed, with respective predictive capacities of 0.73 and 0.68 for identifying NAFLD (12,31). In this study, it was observed that middle-aged and elderly Americans with elevated levels of TyG-WC had an increased tendency to suffer from NAFLD, and the ability of TyG-WC to diagnose NAFLD in this population was superior to other indicators. The results of this investigation confirm that higher levels of TyG-WC impair liver health and that TyG-WC facilitates early mass screening for NAFLD in this population, in alignment with prior research.

This study found that except for the significant negative correlation between TyG and LSM, there was no statistical significance between the remaining indicators with LSM and liver fibrosis. Tyg-WC had the strongest diagnostic ability for liver fibrosis, with an AUC of 0.75. This was inconsistent with some previous studies. In the study by Tutunch et al. (30), it was observed that there existed a notable positive correlation between TyG and the advancement of liver fibrosis in patients with NAFLD, but its diagnostic ability for liver fibrosis was low. A study by Li et al. (12) also found that TyG-WC had a low diagnostic ability for liver fibrosis in non-obese people, with an AUC of 0.66, which was also found in non-diabetic obese and overweight patients (AUC = 0.62). The outcomes of this study demonstrated that higher TyG values correlated with lower LSM in the middle-aged and elderly population. It was suggested that TyG may have a protective effect on the progression of liver disease within this group. Abnormal lipid metabolism in patients with NAFLD is usually manifested by elevated serum TC or TG levels. However, as liver disease progresses to fibrosis, or even cirrhosis, liver metabolic function decreases, including insufficient glycogen reserves, reduced carbohydrate oxidation rate, increased lipid oxidation rate, and lipoprotein damage occurs, which may lead to increased levels of inflammatory cytokines in the body. In a study conducted with 1,727 American adults, it was also determined that the TyG-WC

index is more effective at diagnosing liver fibrosis compared to using the TyG index alone (32).

In the past, hepatitis B and C were prevalent, whereas a substantial rise in the global incidence of NAFLD is anticipated in the forthcoming years (33). Despite extensive research into treatment options for NAFLD over recent decades, outcomes have remained generally unsatisfactory. Consequently, clinical treatment strategies have been centered on promoting healthy lifestyle choices, managing weight, and preventing complications. Given the reversibility of early-stage NAFLD in patients, the timely identification and treatment of NAFLD hold significant importance for the prognosis of individuals within this population. It is suggested by this study that the employment of TyG-WC could potentially assist certain middle-aged and elderly individuals who have not yet received a diagnosis in making a preliminary assessment of whether they are afflicted with NAFLD.

Our research has three strengths. First, the selective use of all items from a representative population in the NHANES database enhanced the generalizability and confidence of the findings. Secondly, this analysis mainly focused on middle-aged and elderly people in the United States, which was an extension and supplement to the current research on the correlation between TyG-WC and NAFLD and liver fibrosis. Third, as a simple and effective indicator for the evaluation of NAFLD and liver fibrosis, TyG-WC was beneficial to the early identification and treatment of the disease. Some limitations naturally accompany this study. Firstly, the causal correlation of TyG-WC with NAFLD and liver fibrosis could not be known in this study. Secondly, the study was unable to completely account for all potential confounding factors. Lastly, future research based on liver biopsy is needed to further validate these findings.

CONCLUSIONS

In summary, our study suggested that a notable connection was found between elevated TyG-WC levels and a higher prevalence of NAFLD among middle-aged and elderly individuals in the United States. These results support that lowering TyG-WC levels may help reduce the incidence of NAFLD within this demographic.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Y. Y., and Y. L. analyzed the data and wrote the manuscript. H. Z., and J. G. designed the study. J. C. S., Y. Y. Y., and X. Y. D. collected the data. All authors contributed a lot to the article and approved the submitted version.

REFERENCES

1. 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

2. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70(3):531-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
3. Xi WF, Yang AM. Association between cardiometabolic index and controlled attenuation parameter in U.S. adults with NAFLD: findings from NHANES (2017-2020). *Lipids Health Dis* 2024;23(1):40. DOI: 10.1186/s12944-024-02027-x
4. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022;22(1):63. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1
5. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(1):11-20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
6. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55(6):607-13. DOI: 10.1159/000235677
7. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49(4):608-12. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.018
8. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47(2):239-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.007
9. Lee SB, Kim MK, Kang S, Park K, Kim JH, Baik SJ, et al. Triglyceride Glucose Index Is Superior to the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance for Predicting Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Korean Adults. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(2):179-86. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.2.179
10. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol* 2020;2020:4678526. DOI: 10.1155/2020/4678526
11. Khamseh ME, Malek M, Abbasi R, Taheri H, Lahouti M, Alaei-Shahmiri F. Triglyceride Glucose Index and Related Parameters (Triglyceride Glucose-Body Mass Index and Triglyceride Glucose-Waist Circumference) Identify Nonalcoholic Fatty Liver and Liver Fibrosis in Individuals with Overweight/Obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2021;19(3):167-73. DOI: 10.1089/met.2020.0109
12. Li S, Feng L, Ding J, Zhou W, Yuan T, Mao J. Triglyceride glucose-waist circumference: the optimum index to screen nonalcoholic fatty liver disease in non-obese adults. *BMC Gastroenterol* 2023;23(1):376. DOI: 10.1186/s12876-023-03007-8
13. Wu Z, Huang K, Bao S, Zhang X, Li J, Kong W, et al. The association of triglyceride-glucose-waist circumference with metabolic associated fatty liver disease and the severity of liver steatosis and fibrosis in American adults: a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2024;59(5):561-9. DOI: 10.1080/00365521.2024.2305268
14. Duan H, Zhang R, Chen X, Yu G, Song C, Jiang Y, et al. Associations of Uric Acid With Liver Steatosis and Fibrosis Applying Vibration Controlled Transient Elastography in the United States: A Nationwide Cross-Section Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:930224. DOI: 10.3389/fendo.2022.930224
15. Ciardullo S, Muraca E, Zerbinì F, Manzoni G, Perseghin G. NAFLD and Liver Fibrosis Are Not Associated With Reduced Femoral Bone Mineral Density in the General US Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(8):e2856-e2865. DOI: 10.1210/clinem/dgab262
16. Ahadi M, Molooghi K, Masoudifar N, Namdar AB, Vossoughinia H, Farzanehfar M. A review of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese and lean individuals. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(6):1497-507. DOI: 10.1111/jgh.15353
17. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(4):474-85. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.028
18. Sinn DH, Gwak GY, Park HN, Kim JE, Min YW, Kim KM, et al. Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):561-7. DOI: 10.1038/ajg.2011.400
19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431
20. Kagansky N, Levy S, Keter D, Rimon E, Taiba Z, Fridman Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease--a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver Int* 2004;24(6):588-94. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0969.x
21. Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3347-51. DOI: 10.1210/jc.2010-0288
22. Tao LC, Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21(1):68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x
23. Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):15. DOI: 10.1186/s12944-017-0409-6
24. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016;17(6):510-9. DOI: 10.1111/obr.12407
25. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Maadi M, Sayeedian FS, et al. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22(10):3023-30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.3023
26. Pang Q, Zhang JY, Song SD, Qu K, Xu XS, Liu SS, et al. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol* 2015;21(5):1650-62. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1650
27. Kitae A, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M. The Triglyceride and Glucose Index Is a Predictor of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019;2019:5121574. DOI: 10.1155/2019/5121574
28. Zhang S, Du T, Li M, Jia J, Lu H, Lin X, et al. Triglyceride glucose-body mass index is effective in identifying nonalcoholic fatty liver disease in non-obese subjects. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(22):e7041. DOI: 10.1097/md.0000000000007041
29. Song S, Son DH, Baik SJ, Cho WJ, Lee YJ. Triglyceride Glucose-Waist Circumference (TyG-WC) Is a Reliable Marker to Predict Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines* 2022;10(9):2251. DOI: 10.3390/biomedicines10092251
30. Tutunchi H, Naeini F, Mobasser M, Ostadrahimi A. Triglyceride glucose (TyG) index and the progression of liver fibrosis: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN* 2021;44:483-7. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.04.025
31. Catanzaro R, Selvaggio F, Sciuto M, Zanolì L, Yazdani A, He F, et al. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 2022;68(3):261-8. DOI: 10.23736/s2724-5985.21.02818-x
32. Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:951689. DOI: 10.3389/fendo.2022.951689
33. Tapper EB, Sengupta N, Hunink MG, Afdhal NH, Lai M. Erratum: Cost-Effective Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With NAFLD Fibrosis Score and Vibration-Controlled Transient Elastography. *Am J Gastroenterol* 2016;111(3):446. DOI: 10.1038/ajg.2016.14



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Relación entre la diabetes y valores elevados de las escalas de riesgo de esteatosis hepática metabólica en trabajadores españoles utilizando el índice de masa corporal y los criterios estimadores de la grasa corporal de la Clínica de Navarra

Relationship between diabetes and elevated values of metabolic-associated steatotic liver disease risk scales in Spanish workers using body mass index and the body adiposity estimator criteria of Clínica de Navarra

Emilio Martínez-Almoyna Rifá¹, Ángel Arturo López-González¹, Pedro Juan Tárraga López², Hernán Paublini¹, Daniela Vallejos¹, José Ignacio Ramírez-Manent^{1,3}

¹Grupo ADEMA-SALUD. Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS). Facultat de Odontologia. Escuela Universitaria-Universidad de las Islas Baleares – ADEMA-UIB. Palma. ²Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete. ³Facultad de Medicina. Universidad de las Islas Baleares. Palma

Resumen

Introducción: la diabetes (coexistencia de diabetes y obesidad) y la esteatosis hepática metabólica (EHmet) son dos patologías muy frecuentes y cuya prevalencia va aumentando cada día.

Objetivo: conocer cómo se asocian estas dos entidades patológicas en un colectivo de trabajadores españoles.

Metodología: se realiza un estudio descriptivo y transversal en 219,477 trabajadores en los que se valora como se asocia la diabetes (aplicando un doble criterio, el índice de masa corporal o IMC y el *Body Adiposity Estimator* de Clínica Universitaria de Navarra CUN BAE) con diferentes escalas de riesgo de EHmet y fibrosis hepática.

Resultados: todas las escalas de riesgo de EHmet y fibrosis hepática muestran valores más elevados en las personas con diabetes al aplicar los dos criterios frente a las personas sin diabetes.

Conclusión: la diabetes y las escalas de riesgo de EHmet y fibrosis hepática muestran una importante asociación en nuestro estudio.

Palabras clave:

Diabetes. Esteatosis hepática metabólica (EHmet). Fibrosis hepática.

Abstract

Introduction: diabetes (coexistence of diabetes and obesity) and metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) are two very frequent pathologies whose prevalence is increasing every day.

Objective: to find out how these two pathological entities are associated in a group of Spanish workers.

Methodology: a descriptive, cross-sectional study was carried out in 219477 workers to assess the association between diabetes (applying a double criterion, the body mass index BMI and the Clínica Universitaria de Navarra body adiposity estimator CUN BAE) and different risk scales for MASLD and liver fibrosis.

Results: all MASH and liver fibrosis risk scales show higher values in people with diabetes applying the two criteria compared to people without diabetes.

Conclusion: diabetes and MASLD and liver fibrosis risk scales show a significant association in our study.

Keywords:

Diabetes. Metabolic associated steatotic liver disease (MASLD). Liver fibrosis.

Recibido: 23/07/2024 • Aceptado: 26/12/2024

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Martínez-Almoyna Rifá E, López-González ÁA, Tárraga López PJ, Paublini H, Vallejos D, Ramírez-Manent JI. Relación entre la diabetes y valores elevados de las escalas de riesgo de esteatosis hepática metabólica en trabajadores españoles utilizando el índice de masa corporal y los criterios estimadores de la grasa corporal de la Clínica de Navarra. *Nutr Hosp* 2025;42(3):485-492
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05441>

Correspondencia:

Pedro Juan Tárraga López. Facultad de Medicina.
Universidad de Castilla-La Mancha.
C/ Almansa, 14. Albacete
e-mail: pedrojuan.tarraga@uclm.es

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un término que se utiliza para describir la coexistencia de la diabetes de tipo 2 y la obesidad (1), dos entidades que están estrechamente relacionadas y que se potencian mutuamente (2). La prevalencia de la diabetes ha aumentado de manera alarmante en las últimas décadas (3), paralelamente al incremento de la obesidad a nivel mundial. La diabetes de tipo 2 se caracteriza por la resistencia a la insulina y la hiperglucemia crónica (4), mientras que la obesidad es un estado de exceso de grasa corporal que exacerba la resistencia a la insulina y aumenta el riesgo de desarrollar diabetes (5).

Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la obesidad con la diabetes son complejos (6) e incluyen la inflamación crónica de bajo grado (7), el estrés oxidativo (8) y la disfunción del tejido adiposo (9). El tejido adiposo visceral, en particular, desempeña un papel crucial en la resistencia a la insulina (10) debido a su capacidad de secretar adipocinas proinflamatorias (11) y resistina (12), las cuales interfieren con las vías de señalización de la insulina.

La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es una afección caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en el hígado en ausencia de consumo significativo de alcohol (13). La EHmet abarca un espectro de enfermedades hepáticas, desde la simple esteatosis (acumulación de grasa) (14) hasta la esteatohepatitis (MASH) (15), que puede progresar a fibrosis (16), cirrosis (17) y carcinoma hepatocelular (18).

La prevalencia de la EHmet ha aumentado en paralelo con la epidemia de obesidad (19) y se estima que afecta aproximadamente al 30 % de la población mundial (20). En personas con diabetes de tipo 2, la prevalencia de la EHmet es aún mayor, alcanzando hasta el 70 % (21). La patogénesis de la EHmet es multifactorial (22) y está influenciada por factores genéticos (23), nutricionales, metabólicos (24) y ambientales (25). La resistencia a la insulina juega un papel central en el desarrollo de la EHmet (26), promoviendo la lipólisis y el aumento de ácidos grasos libres en el hígado.

La diabetes y la EHmet comparten varios mecanismos patológicos comunes, como la resistencia a la insulina (27), la inflamación crónica (28) y el estrés oxidativo (29). Estos mecanismos no solo contribuyen al desarrollo de ambas afecciones, sino que también las agravan mutuamente. La resistencia a la insulina es un factor clave que vincula la obesidad con la EHmet, ya que facilita la acumulación de grasa en el hígado y la progresión de la enfermedad hepática.

La inflamación crónica de bajo grado, característica de la obesidad, también desempeña un papel crucial en la patogénesis de la EHmet. Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (30) y la interleucina-6 (IL-6) (31), se producen en exceso en el tejido adiposo inflamado y contribuyen a la resistencia a la insulina y la lesión hepática.

El manejo de la diabetes y la EHmet representa un desafío clínico significativo debido a su alta prevalencia y las complicaciones asociadas. La pérdida de peso y el ejercicio físico son las intervenciones más efectivas para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la acumulación de grasa hepática. Los cambios

en el estilo de vida, como la adopción de una dieta equilibrada y la actividad física regular, son fundamentales para el manejo de ambas entidades (32).

Además, existen varios tratamientos farmacológicos en desarrollo, dirigidos a mejorar la resistencia a la insulina, reducir la inflamación hepática y prevenir la progresión de la EHmet. Entre estos tratamientos se encuentran los agonistas del receptor GLP-1 (33), los inhibidores de SGLT2 (34) y los agonistas de PPAR- α/γ (35), que han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos.

En base a todo lo expuesto anteriormente, el objetivo de este estudio es valorar, con una orientación preventiva, la relación que existe entre la diabetes y la EHmet, aplicando dos criterios (índice de masa corporal y Clínica Universitaria de Navarra *Body Adiposity Estimator*: CUN BAE) y diversas escalas de riesgo de EHmet.

MATERIAL Y MÉTODOS

Un estudio descriptivo y transversal se llevó a cabo en 219 477 empleados de diversas comunidades autónomas de España, principalmente de los sectores de administración pública, salud, construcción y comercio. Los reconocimientos médicos laborales de las empresas participantes en el estudio se realizaron entre enero de 2017 y diciembre de 2019, y a partir de ellos se seleccionó la muestra. Los participantes que cumplían los siguientes criterios de inclusión fueron elegibles para participar en el estudio (Fig. 1):

- Tener entre 18 y 69 años.
- Trabajar para alguna de las empresas incluidas en el estudio y no encontrarse en situación de incapacidad temporal.
- Dar su consentimiento por escrito para participar en el estudio y autorizar el uso de sus datos con fines epidemiológicos.

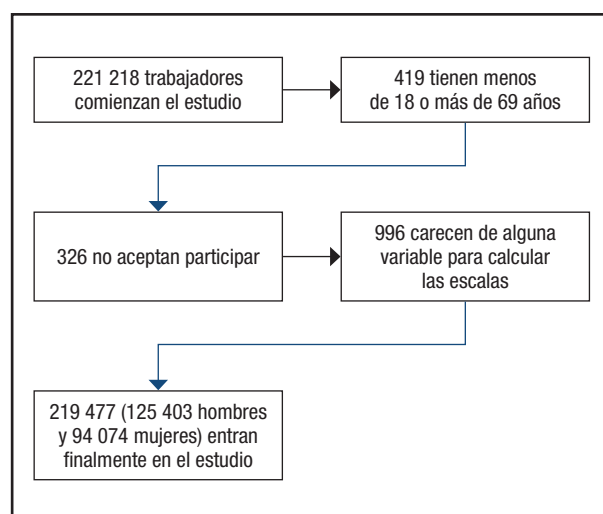


Figura 1.

Diagrama de flujo de los participantes en el estudio.

MEDICIÓN Y RECOPIACIÓN DE DATOS

Tras la estandarización de las técnicas de medición, el personal de las distintas unidades de salud laboral participantes en el estudio realizó mediciones antropométricas (cintura, talla y peso), clínicas y analíticas. El peso (en kg) y la estatura (en cm) se calcularon utilizando una báscula SECA 700 y un tallímetro telescópico SECA 220. Con la persona de pie, los pies juntos, el tronco erguido y el abdomen relajado, se utilizó una cinta métrica SECA para medir la circunferencia de la cintura (CC). A la altura de la costilla flotante final, la cinta se colocó paralela al suelo.

La presión arterial se midió con la persona sentada y después de 10 minutos de reposo. Se empleó el esfigmomanómetro automático OMRON M3 calibrado. Se obtuvo la media de las tres determinaciones realizadas con intervalos de un minuto. Después de 12 horas de ayuno, se obtuvo sangre por venopunción. Las muestras se enviaron a los laboratorios de referencia y se analizaron en un plazo de dos a tres días. Se utilizaron métodos enzimáticos automatizados para medir la glucosa, el colesterol total y los triglicéridos. La precipitación de mgCl_2 y un dextrano sulfato se utilizó para determinar el HDL-c. Se utilizó la fórmula de Friedewald para determinar el LDL-c siempre que los TG fueran inferiores a 400 mg/dL. Todos estos valores se muestran en miligramos por decilitro.

Fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - \text{triglicéridos} / 5$$

Se determinaron las escalas de riesgo de hígado graso no alcohólico y fibrosis hepática que se exponen a continuación:

– Índice de grasa hepática (FLI) (36)

Se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{(e^{0,953 \times \log_e(\text{triglicéridos})} + 0,139 \times \text{IMC} + 0,718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{cintura} - 15,745)}{(1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{triglicéridos})} + 0,139 \times \text{IMC} + 0,718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{cintura} - 15,745}) \times 100.$$

Se considera el riesgo alto a partir de 60.

– Índice de esteatosis hepática (HSI) (37)

Se emplea la siguiente fórmula:

$$8 \times \text{GOT} / \text{GPT} + \text{IMC} + 2 \text{ si hay diabetes} + 2 \text{ si es mujer.}$$

Se considera el riesgo alto a partir de 36.

– Índice de la Universidad de Zhejiang (ZJU index) (38)

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} + \text{Glucemia (mmol/L)} + \text{Triglicéridos (mmol/L)} + 3 \times \text{GOT} / \text{GPT} + 2 \text{ si es mujer.}$$

Se considera riesgo alto a partir de 38.

– Índice de la enfermedad del hígado graso (FLD) (39)

Se obtiene con la fórmula:

$$\text{IMC} + \text{Triglicéridos} + 3 \times (\text{GOT} / \text{GPT}) + 2 \times \text{Hiperglucemia (presente} = 1; \text{ausente} = 0).$$

Se considera riesgo alto a partir de 37.

– Índice de esteatosis de Framingham (FSI) (40)

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{FSI} = -7,981 + 0,011 \times \text{edad} - 0,146 \times \text{sexo (mujer} = 1, \text{ hombre} = 0) + 0,173 \times \text{IMC} + 0,007 \times \text{triglicéridos} + 0,593 \times \text{hipertensión (si} = 1, \text{ no} = 0) + 0,789 \times \text{diabetes (si} = 1, \text{ no} = 0) + 1,1 \times \text{GOT} / \text{GPT} \geq 1,33 \text{ (si} = 1, \text{ no} = 0).$$

– Producto de acumulación de lípidos (LAP) (41)

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Hombres: (perímetro de cintura [cm] - 65) x (triglicéridos [mMol])}. \\ \text{Mujeres: (perímetro de cintura [cm] - 58) x (triglicéridos [mMol])}. \\ \text{Se considera riesgo alto a partir de 42.7}$$

– Puntuación BARD (42)

Se trata de una escala que evalúa el riesgo de fibrosis hepática.

La presencia de un IMC superior a 28 se valora con 1 punto, el cociente GOT/GPT superior a 0,8 se valora con 2 puntos y la presencia de diabetes *mellitus* también se valora con 2 puntos. Los valores entre 2 y 4 puntos indican un riesgo elevado de fibrosis hepática.

– FIB-4

Utiliza para su cálculo: edad, GOT, GPT y plaquetas. Los valores inferiores a 1,45 casi descartan la fibrosis mientras que los valores a partir de 3,25 indican un alto riesgo de fibrosis (43).

La diabetes se consideró cuando la persona presentaba simultáneamente:

– Diabetes aplicando los criterios ADA (44) (glucemia en ayunas a partir de 125 mg/dL y/o hemoglobina glicosilada a partir de 6,5 % y/o tratamiento para la diabetes.

– Obesidad: IMC a partir de 30 kg/m² o valores superiores al 25 % en varones y superiores al 35 % en mujeres en la escala CUN BAE (45).

$$\text{CUN BAE} = -44,988 + (0,503 \times \text{edad}) + (10,689 \times \text{sexo}) + (3,172 \times \text{IMC}) - (0,026 \times \text{IMC}^2) + (0,181 \times \text{IMC} \times \text{sexo}) - (0,02 \times \text{IMC} \times \text{edad}) - (0,005 \times \text{IMC}^2 \times \text{sexo}) + (0,00021 \times \text{IMC}^2 \times \text{edad}).$$

La persona que había fumado al menos un cigarrillo al día (o su equivalente en otros tipos de consumo) en los últimos treinta días o que había dejado de fumar hacía menos de doce meses se consideró fumadora. La persona que no había fumado en el último año o que nunca había fumado se consideró no fumadora.

Según la propuesta del grupo de determinantes sociales de la Sociedad Española de Epidemiología, la clase social se determinó utilizando la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011 (CNO-11). Se establecieron tres grupos: clase I: directores y gerentes, profesionales universitarios, deportistas y artistas; clase II: ocupaciones intermedias y trabajadores autónomos con requisitos específicos; y clase III: trabajadores sin calificación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas, calculando su frecuencia y distribución. Para las variables cuantitativas se utiliza una distribución normal para calcular la media y la desviación típica. La prueba t de Student para muestras independientes y la prueba χ^2 para muestras independientes (para comparar las medias) se utilizan para el análisis de asociación bivalente.

Las variables relacionadas con los factores de riesgo más importantes se determinaron utilizando métodos multivariantes. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante la regresión logística multinomial, junto con el cálculo de la proporción de probabilidades y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. El programa SPSS 29.0 se utilizó para el análisis estadístico, con un nivel de significación estadística aceptado de 0,05.

CONSIDERACIONES Y/O ASPECTOS ÉTICOS

El equipo de investigadores se compromete en todo momento a cumplir con los estándares éticos de la investigación en ciencias de la salud establecidos a nivel nacional e internacional (Declaración de Helsinki), prestando especial atención al anonimato de los participantes y a la confidencialidad de los datos que se recopilan.

El Comité de Ética e Investigación de las Islas Baleares (CEI-IB), dio su aprobación con el indicador IB 4383/20. Debido a que la participación en el estudio fue voluntaria, los participantes dieron su consentimiento, tanto oral como escrito, después de haber recibido información suficiente sobre su naturaleza. Para lograrlo, se les entregó una hoja informativa y un formulario de consentimiento informado.

Los datos recogidos para el estudio se identificaron mediante un código y solo el responsable del estudio puede relacionar estos datos con los participantes. La identidad de los participantes no se revelará en ningún informe de este estudio. Los investigadores no difundirán ninguna información que pueda identificarlos. En cualquier caso, el equipo investigador se compromete

al estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, garantizando al participante en este estudio que podrá ejercitar ante el investigador principal sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos recogidos.

RESULTADOS

La mayoría de la muestra tiene entre 30 y 49 años, con una edad media ligeramente superior a los 40 años. En los varones, las variables antropométricas, clínicas y analíticas tienen valores más altos. La mayoría de los empleados son de la clase social III. Un 32,5 % de los hombres fuman y un 33,3 % de las mujeres mueren. Las características de la muestra se muestran en la tabla I.

En la tabla II se presentan los valores medios de las diferentes escalas de riesgo de EHmet y fibrosis hepática según la presencia o no de diabetes aplicando los dos criterios. Los valores de las escalas de EHmet y fibrosis son mucho mayores en las personas con diabetes con los dos criterios; en todos los casos, las diferencias observadas son estadísticamente significativas. Estos valores son superiores en los hombres.

En la tabla III presentamos la prevalencia de los valores elevados de todas las escalas de riesgo de EHmet y fibrosis hepática según la presencia o no de diabetes con los dos modelos en ambos sexos. Al igual que ocurría con los valores medios, la prevalencia de los valores elevados es muy superior en las personas de ambos sexos con diabetes. En todos los casos, las diferencias observadas presentan significación estadística.

En la tabla IV se presentan los resultados del análisis de regresión logística multinomial y se observa como el riesgo de que aparezcan valores altos de las escalas de riesgo de EHmet y fibrosis hepática va aumentando a medida que lo hace la edad, también en aquellas personas que pertenecen a las clases sociales más desfavorecidas y en los fumadores. La variable que más incrementa el riesgo es la presencia de diabetes con los dos criterios.

Tabla I. Características de la población

	Hombres, <i>n</i> = 125 403	Mujeres, <i>n</i> = 94 074	<i>p</i>
	Media (dt)	Media (dt)	
Edad (años)	41,8 (10,5)	39,9 (10,5)	< 0,0001
Altura (cm)	175,2 (6,8)	162,3 (6,3)	< 0,0001
Peso (kg)	82,6 (15,0)	68,0 (14,7)	< 0,0001
TAS (mmHg)	126,1 (15,6)	115,4 (15,5)	< 0,0001
TAD (mmHg)	77,3 (11,1)	72,3 (10,5)	< 0,0001
Colesterol	195,6 (37,9)	192,1 (35,5)	< 0,001
HDL-c (mg/dL)	52,1 (9,8)	57,2 (10,3)	< 0,0001
LDL-c (mg/dL)	118,4 (35,1)	116,3 (33,5)	< 0,001
Triglicéridos (mg/dL)	125,7 (76,0)	93,1 (45,6)	< 0,0001

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (cont.). Características de la población

	Hombres, <i>n</i> = 125 403	Mujeres, <i>n</i> = 94 074	<i>p</i>
	Media (dt)	Media (dt)	
Glucemia (mg/dL)	93,4 (21,5)	88,3 (16,0)	< 0,0001
GOT (U/l)	29,0 (17,5)	18,7 (11,6)	< 0,0001
GPT (U/l)	24,4 (13,3)	18,2 (7,9)	< 0,0001
GGT (U/l)	32,7 (31,8)	18,8 (16,3)	< 0,0001
Creatinina	0,86 (0,17)	0,68 (0,14)	< 0,0001
	%	%	<i>p</i>
18-29 años	14,4	19,4	< 0,0001
30-39 años	26,6	28,9	
40-49 años	33,6	32,0	
50-59 años	21,5	16,8	
60-69 años	3,9	2,9	
Clase social I	6,1	7,5	< 0,0001
Clase social II	14,5	20,5	
Clase social III	79,4	72,0	
No fumadores	67,5	66,7	< 0,001
Fumadores	32,5	33,3	

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa.

Tabla II. Valores medios de las escalas de EHmet según la presencia o ausencia de diabetes con los criterios IMC o CUN BAE por género

	IMC		<i>p</i>	CUN BAE		<i>p</i>
	Sin diabetes, <i>n</i> = 120 534	Con diabetes, <i>n</i> = 4869		Sin diabetes, <i>n</i> = 115 785	Con diabetes, <i>n</i> = 9618	
	Media (dt)	Media (dt)		Media (dt)	Media (dt)	
Hombres						
FLI	38,1 (25,9)	79,8 (14,8)	< 0,001	37,7 (26,1)	63,6 (23,6)	< 0,001
HSI	36,4 (6,5)	46,8 (6,1)	< 0,001	36,3 (6,5)	43,0 (6,7)	< 0,001
ZJU	36,7 (5,3)	47,6 (5,6)	< 0,001	36,6 (5,3)	43,7 (6,3)	< 0,001
FLD	31,7 (5,1)	41,2 (4,8)	< 0,001	31,6 (5,1)	37,4 (5,5)	< 0,001
FSI	0,2 (0,2)	0,5 (0,2)	< 0,001	0,2 (0,2)	0,4 (0,2)	< 0,001
LAP	32,3 (27,3)	68,7 (44,9)	< 0,001	32,0 (27,3)	53,6 (39,9)	< 0,001
BARD	1,1 (1,0)	2,5 (0,9)	< 0,001	1,1 (1,0)	2,1 (1,0)	< 0,001
FIB-4	1,1 (1,0)	2,9 (1,0)	< 0,001	1,0 (1,0)	2,4 (1,1)	< 0,001
Mujeres						
	Sin diabetes, <i>n</i> = 91 947	Con diabetes, <i>n</i> = 2127	<i>p</i>	Sin diabetes, <i>n</i> = 90 051	Con diabetes, <i>n</i> = 4023	<i>p</i>
	Media (dt)	Media (dt)		Media (dt)	Media (dt)	
FLI	18,4 (21,4)	66,1 (20,9)	< 0,001	18,3 (21,5)	45,6 (28,3)	< 0,001
HSI	36,0 (6,7)	48,4 (5,7)	< 0,001	35,9 (6,7)	44,2 (6,5)	< 0,001
ZJU	36,6 (5,8)	49,3 (5,7)	< 0,001	36,6 (5,9)	44,9 (6,8)	< 0,001
FLD	29,8 (5,7)	41,1 (5,0)	< 0,001	29,7 (5,7)	36,9 (6,1)	< 0,001
FSI	0,1 (0,1)	0,5 (0,2)	< 0,001	0,1 (0,1)	0,3 (0,2)	< 0,001
LAP	18,5 (17,3)	51,2 (27,9)	< 0,001	18,4 (17,2)	38,6 (27,8)	< 0,001
BARD	0,6 (0,8)	2,0 (0,8)	< 0,001	0,6 (0,8)	1,6 (0,9)	< 0,001
FIB-4	0,9 (0,9)	2,2 (1,1)	< 0,001	1,0 (0,9)	2,2 (1,1)	< 0,001

FLI: índice de grasa hepática; HSI: índice de esteatosis hepática; ZJU: índice de la Universidad de Zhejiang; FLD: índice de enfermedad del hígado graso; FSI: índice de esteatosis de Framingham; LAP: producto de acumulación de lípidos.

Table III. Prevalencia de valores altos de las escalas de EHmet según la presencia o ausencia de diabetes con los criterios IMC o CUN BAE por género

Hombres	IMC		p	CUN BAE		p
	Sin diabetes, n = 120 534	Con diabetes, n = 4869		Sin diabetes, n = 115 785	Con diabetes, n = 9618	
	%	%		%	%	
FLI alto	22,8	88,8	< 0,001	22,6	57,6	< 0,001
HSI alto	47,5	90,1	< 0,001	46,6	88,9	< 0,001
ZJU alto	35,8	91,3	< 0,001	34,6	82,4	< 0,001
FLD alto	38,2	69,8	< 0,001	33,4	61,9	< 0,001
LAP alto	39,3	90,3	< 0,001	38,7	72,6	< 0,001
BARD alto	31,5	89,2	< 0,001	30,5	88,9	< 0,001
FIB-4 alto	29,3	86,9	< 0,001	31,8	90,2	< 0,001
Mujeres	Sin diabetes, n = 91 947	Con diabetes, n = 2127	p	Sin diabetes, n = 90 051	Con diabetes, n = 4023	p
	%	%		%	%	
	%	%		%	%	
FLI alto	8,9	61,8	< 0,001	7,4	33,9	< 0,001
HSI alto	43,5	88,8	< 0,001	42,5	87,9	< 0,001
ZJU alto	34,0	91,6	< 0,001	33,3	84,0	< 0,001
FLD alto	21,6	45,0	< 0,001	20,6	43,7	< 0,001
LAP alto	28,8	92,0	< 0,001	26,5	67,9	< 0,001
BARD alto	13,1	68,4	< 0,001	12,6	52,9	< 0,001
FIB-4 alto	11,8	59,9	< 0,001	13,1	59,8	< 0,001

FLI: índice de grasa hepática; HSI: índice de esteatosis hepática; ZJU: índice de la Universidad de Zhejiang; FLD: índice de enfermedad del hígado graso; LAP: producto de acumulación de lípidos.

Tabla IV. Regresión logística multinomial

	FLI alto	HSI alto	ZJU alto	FLD alto	LAP alto	BARD alto	FIB-4 alto
	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)
Mujeres	1	1	1	1	1	1	1
Hombres	3,60 (3,50-3,70)	1,11 (1,09-1,13)	1,13 (1,10-1,17)	1,97 (1,94-2,01)	1,67 (1,64-1,70)	3,22 (3,14-3,30)	2,12 (1,98-2,27)
18-29 alto	1	1	1	1	1	1	1
30-39 alto	1,10 (1,08-1,12)	1,08 (1,03-1,13)	1,15 (1,09-1,21)	1,32 (1,25-1,40)	1,10 (1,08-1,12)	2,12 (1,96-2,29)	1,55 (1,49-1,61)
40-49 alto	1,29 (1,24-1,35)	1,25 (1,19-1,32)	1,39 (1,32-1,46)	1,59 (1,51-1,68)	1,21 (1,17-1,24)	6,16 (5,84-6,49)	2,33 (2,11-2,56)
50-59 alto	1,56 (1,49-1,63)	1,64 (1,56-1,73)	1,96 (1,86-2,06)	2,15 (2,04-2,27)	1,41 (1,34-1,48)	8,69 (8,23-9,26)	4,89 (4,01-5,78)
60-69 alto	1,90 (1,77-2,04)	2,53 (2,40-2,67)	3,12 (2,95-3,29)	3,11 (2,94-3,28)	2,31 (2,18-2,44)	14,65 (13,76-15,55)	9,30 (8,10-10,51)
Clase social I	1	1	1	1	1	1	1
Clase social II	1,28 (1,24-1,33)	1,16 (1,14-1,19)	1,29 (1,26-1,32)	1,14 (1,10-1,18)	1,26 (1,23-1,29)	1,19 (1,16-1,23)	1,38 (1,31-1,45)
Clase social III	1,45 (1,37-1,53)	1,43 (1,38-1,48)	1,59 (1,53-1,65)	1,33 (1,25-1,42)	1,56 (1,50-1,63)	1,45 (1,38-1,52)	1,89 (1,60-2,19)
No fumadores	1	1	1	1	1	1	1
Fumadores	1,06 (1,04-1,09)	1,03 (1,00-1,05)	1,04 (1,02-1,06)	1,06 (1,04-1,09)	1,03 (1,01-1,05)	1,03 (1,01-1,06)	1,11 (1,08-1,14)
Sin diabetes, IMC	1	1	1	1	1	1	1
Diabetes, IMC	20,41 (19,16-21,75)	27,71 (25,98-29,48)	21,88 (20,30-23,48)	7,69 (7,01-8,37)	15,40 (14,19-16,62)	11,69 (10,91-12,49)	8,41 (7,50-9,33)

FLI: índice de grasa hepática; HSI: índice de esteatosis hepática; ZJU: índice de la Universidad de Zhejiang; FLD: índice de enfermedad del hígado graso; LAP: producto de acumulación de lípidos; IMC: índice de masa corporal; CUN BAE: Estimador de Grasa Corporal de la Clínica Universitaria de Navarra; OR: odds ratio.

DISCUSIÓN

La diabetes y el riesgo de presentar EHmet en nuestro estudio están fuertemente relacionados, de manera que la presencia de diabetes aplicando cualquiera de los dos criterios incrementa de manera significativa el riesgo de presentar EHmet y su evolución a estados más avanzados como la fibrosis hepática.

No hemos encontrado demasiados artículos que relacionen directamente la diabetes con la EHmet.

Una revisión del año 2022 mostró que la EHmet está presente en siete de cada 10 diabéticos de tipo 2. Aunque es bien conocido que existe una relación perjudicial entre la EHmet y la diabetes de tipo 2, algunas investigaciones recientes también han mostrado que la diabetes de tipo 2 está estrechamente relacionada con el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, y con morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado. Por el contrario, la EHmet tiene un efecto negativo en la diabetes de tipo 2, tanto en términos de su incidencia como de los resultados clínicos adversos relacionados, como las enfermedades cardiovasculares y renales crónicas (46).

Un estudio de cohortes prospectivo en 5549 participantes con una mediana de seguimiento de 4,3 años, en el que la diabetes se definió en seis categorías por las combinaciones del estado de tolerancia a la glucosa, prediabetes y diabetes (diagnosticada en ayunas y con la prueba de tolerancia oral a la glucosa 2 h glucosa y hemoglobina A1c) y la obesidad mediante el IMC y la grasa abdominal, encontró que el patrón de asociación de la diabetes con la incidencia de EHmet estuvo determinado principalmente por la obesidad, mientras que la resolución de la EHmet fue impulsada por el fenotipo combinado de intolerancia a la glucosa y obesidad (47).

Se investigó a 122 personas con diabetes antes y después de 3 y 6 meses de intervención (48). Se midieron el IMC basal, la presencia de hígado graso, la HbA1c y la curva de liberación de insulina. Después de 3 meses, el IMC disminuyó de $30,76 \pm 0,48$ a $21,86 \pm 0,09$ kg/m² ($p < 0,001$) y se mantuvo estable durante los últimos 3 meses ($21,82 \pm 0,09$ kg/m² a los 6 meses). La ecografía Doppler en color mostró EHmet en todos los participantes con diabetes al inicio del estudio. A los 3 meses, solo un participante tenía EHmet y el hígado graso se revirtió en otros participantes ($p < 0,001$). El número y el grado de hígado graso a los 6 meses fueron los mismos que a los 3 meses.

Como fortalezas de este estudio podemos destacar el enorme tamaño de la muestra, que supera las 219.000 personas; la gran cantidad de escalas de riesgo de EHmet y fibrosis hepática analizadas, y que se ha considerado la diabetes no solo en base al IMC sino también aplicando una escala de estimación de la grasa corporal homologada, como es la CUN BAE.

Como limitaciones debemos resaltar que la EHmet y la fibrosis hepática no se han valorado mediante métodos objetivos sino aplicando escalas de riesgo debido a la imposibilidad material y económica de realizar técnicas histológicas o de imagen a una población tan elevada. Se eligieron escalas de riesgo porque a los autores les interesaba conocer precozmente la posibilidad de padecer EHmet y fibrosis para poder plantear estrategias

preventivas y poder actuar sobre las personas que todavía no habían desarrollado estas patologías mediante programas de prevención.

CONCLUSIÓN

La diabetes y el hígado graso no alcohólico son dos afecciones metabólicas interrelacionadas que representan una carga significativa para la salud pública a nivel mundial y que interrelacionan de tal manera que el peor control de la diabetes lleva a la EHmet a etapas más avanzadas como la fibrosis. La comprensión de los mecanismos patológicos comunes y la implementación de intervenciones efectivas son cruciales para el manejo de estas enfermedades. La investigación continua y el desarrollo de nuevos tratamientos son esenciales para abordar esta creciente epidemia y mejorar los resultados de salud a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michaelidou M, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Management of diabetes: Current concepts. *World J Diabetes* 2023;14(4):396-411. DOI: 10.4239/wjd.v14.i4.396
2. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(4):291-304. DOI: 10.1038/s41569-020-00465-5
3. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res* 2016;118(11):1723-35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825
4. Looker HC, Chang DC, Baier LJ, Hanson RL, Nelson RG. Diagnostic criteria and etiopathogenesis of type 2 diabetes and its complications: Lessons from the Pima Indians. *Presse Med* 2023;52(1):104176. DOI: 10.1016/j.lpm.2023.104176
5. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother* 2021;137:111315. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315
6. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1161521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1161521
7. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022;55(1):31-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.12.013
8. Li H, Ren J, Li Y, Wu Q, Wei J. Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1134025. DOI: 10.3389/fendo.2023.1134025
9. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2358. DOI: 10.3390/ijms20092358
10. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(9):715-25. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1
11. Kolb H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? *BMC Med* 2022;20(1):494. DOI: 10.1186/s12916-022-02672-y
12. Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest* 2016;39(6):607-15. DOI: 10.1007/s40618-015-0408-2
13. Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(suppl):S5-S16. DOI: 10.3350/cmh.2022.0424
14. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022;22(1):63. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1

15. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78(6):1966-86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
16. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020;9(4):875. DOI: 10.3390/cells9040875
17. Li L, Huang Q, Yang L, Zhang R, Gao L, Han X, et al. The Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Advanced Fibrosis with Serological Vitamin B12 Markers: Results from the NHANES 1999-2004. *Nutrients* 2022;14(6):1224. DOI: 10.3390/nu14061224
18. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology* 2023;77(1):323-38. DOI: 10.1002/hep.32542
19. Machado MV, Cortez-Pinto H. NAFLD, MAFLD and obesity: brothers in arms? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20(2):67-8. DOI: 10.1038/s41575-022-00717-4
20. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77(4):1335-47. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004
21. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71(4):793-801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
22. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65(8):1038-48. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
23. Meroni M, Longo M, Rustichelli A, Dongiovanni P. Nutrition and Genetics in NAFLD: The Perfect Binomial. *Int J Mol Sci* 2020;21(8):2986. DOI: 10.3390/ijms21082986
24. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158(7):1999-2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
25. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(10):5227. DOI: 10.3390/ijerph18105227
26. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:6613827. DOI: 10.1155/2021/6613827
27. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res* 2020;2020:3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196
28. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016;61(5):1294-303. DOI: 10.1007/s10620-016-4049-x
29. Javed A, Mehboob K, Rashid A, Majid A, Khan S, Baig ZA. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in NAFLD with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2023;33(11):1254-8. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.11.1254
30. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev* 2017;49(2):197-211. DOI: 10.1080/03602532.2017.1293683
31. Skuratovskaia D, Komar A, Vulf M, Quang HV, Shunkin E, Volkova L, et al. IL-6 Reduces Mitochondrial Replication, and IL-6 Receptors Reduce Chronic Inflammation in NAFLD and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):1774. DOI: 10.3390/ijms22041774
32. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(8):484-95. DOI: 10.1038/s41574-021-00507-z
33. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharm Res* 2022;39(6):1233-48. DOI: 10.1007/s11095-022-03302-1
34. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efsthopoulos E, Randevas HS, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci* 2022;23(6):3107. DOI: 10.3390/ijms23063107
35. Gawrieh S, Nouredin M, Loo N, Mohseni R, Awasty V, Cusi K, et al. Saroglitazar, a PPAR- α/γ Agonist, for Treatment of NAFLD: A Randomized Controlled Double-Blind Phase 2. *Hepatology* 2021;74(4):1809-24. DOI: 10.1002/hep.31843
36. Martínez-Almoyna Rifá E, Tomás-Gil P, Coll Villalonga JLL, Ramírez-Manent JI, Riera Routon K, López-González AA. Variables that influence the values of 7 scales that determine the risk of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in 219,477 spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(4):9-16. DOI: 10.3306/AJHS.2023.38.04.9
37. Ramírez-Manent JI, Tomás-Gil P, Coll-Villalonga JL, Martí-Llitas P, López-González AA, Paublini H. Relationship between atherogenic dyslipidemia and lipid triad with scales that assess non alcoholic liver disease in 418,343 spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(6):66-73. DOI: 10.3306/AJHS.2023.38.06.66
38. Martínez-Almoyna Rifá E, Tomás-Gil P, Coll Villalonga JLL, Ramírez-Manent JI, Martí-Llitas P, López-González AA. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis risk scales with overweight and obesity scales in 219,477 spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(4):92-100. DOI: 10.3306/AJHS.2023.38.04.92
39. Lee I, Cho J, Park J, Kang H. Association of hand-grip strength and non-alcoholic fatty liver disease index in older adults. *J Exerc Nutr Biochem* 2018;22:62-8. DOI: 10.20463/jenb.2018.0031
40. Martínez-Almoyna Rifá E, Tomás-Gil P, Coll Villalonga JLL, Ramírez-Manent JI, Martí-Llitas P, López-González AA. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis risk scales and various cardiometabolic risk scales in 219,477 Spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(5):138-45. DOI: 10.3306/AJHS.2023.38.05.138
41. Dasgupta R, Rebekah G, Jose A, Inbakumari MP, Finney G, Thomas N. Lipid accumulation product (LAP) as a potential index to predict risk of insulin resistance in young, non-obese Asian Indian males from Southern India: Observations from hyperinsulinemic-euglycemic clamp studies. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9:e002414. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002414
42. Martínez-Almoyna Rifá E, Tomás-Gil P, Coll Villalonga JLL, Ramírez-Manent JI, Martí-Llitas P, López-González AA. Relationship between values of 7 NAFLD scales and different RCV scales in 219,477 Spanish workers. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(4):52-9. DOI: 10.3306/AJHS.2023.38.04.52
43. Gómez Cobo C, Morell García D, Berge Montaner F, Barceló Bennasar A. Concordancia entre pruebas no invasivas para la implementación de algoritmos de cribado de fibrosis hepática en pacientes de alto riesgo. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(4):85-91. DOI: 10.3306/AJHS.2023.38.04.85
44. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S19-S40. DOI: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care* 2023;46(5):1106. DOI: 10.2337/dc23-er05. Erratum in: *Diabetes Care* 2023;46(9):1715. DOI: 10.2337/dc23-ad08
45. Aguiló Juanola MC, López-González AA, Tomás-Gil P, Paublini H, Tárrega-López PJ, Ramírez-Manent JI. Influence of tobacco consumption on the values of different overweight and obesity scales in 418,343 spanish people. *Academic Journal of Health Sciences* 2023;38(6):111-7. DOI: 10.3306/AJHS.2023.38.06.111
46. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig* 2022;13(6):930-40. DOI: 10.1111/jdi.13756
47. Kong L, Ye C, Wang Y, Dou C, Zheng J, Wang S, et al. Diabetes phenotype in relation to the incidence and resolution of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *J Diabetes* 2024;16(1):e13459. DOI: 10.1111/1753-0407.13459
48. Gong J, Chen B, Fan M, Tian H, Liu H, Xiao Y, et al. Reversal of Diabetes: Normalization of Insulin Release Curve in Association with Reversal of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Nutr Metab* 2022;78(5):255-64. DOI: 10.1159/000525734



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Validación del Cuestionario de Comedor Emocional en una población adulta mexicana con sobrepeso y obesidad

Validation of the Emotional Eating Questionnaire in Mexican adults with overweight and obesity

Lisett Hernández-Ponce¹, Blanca R. Pardo-Pacheco^{2,3}, Claudia C. Calzada-Mendoza¹, Otto P. González-Guzmán⁴, Sandra Aguilar-Maciel², Cruz Vargas-De-León^{1,5}

¹Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional; ²Servicio de Endocrinología y Bariatría. Hospital Juárez de México; ³Escuela Superior de Enfermería y Obstetricia. Instituto Politécnico Nacional; ⁴Servicio de Rehabilitación de Columna y de la Clínica de Osteoporosis. Instituto Nacional de Rehabilitación; ⁵División de Investigación. Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: las emociones negativas y el estrés persistente pueden provocar comportamientos compensatorios anormales, conocidos como comer emocional (CE). Sin embargo, existe un vacío en la investigación destinada para validar cuestionarios del CE en poblaciones específicas.

Objetivo: validar el Cuestionario de CE en adultos mexicanos con sobrepeso y obesidad.

Métodos: este es un estudio clinimétrico. Se incluyeron participantes sedentarios de 18 a 60 años con sobrepeso u obesidad. El estudio constó de tres fases: panel Delphi para validar el contenido, administración del CCE a una muestra de al menos 300 participantes, y repetición del CCE al 15 % de la muestra para evaluar la confiabilidad test-retest. La validez de criterio se evaluó con análisis factorial confirmatorio (AFC). Se verificó la bondad de ajuste del AFC, la confiabilidad mediante el alfa de Cronbach y la rho de Dillon-Goldstein, y la confiabilidad test-retest con el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Resultados: se reclutaron 508 participantes (123 hombres y 385 mujeres), con una edad media de 44,5 años (desviación estándar = 10,6). El IMC promedio fue de 32,5 (rango de 27,0 a 59,3). El panel Delphi validó el contenido en 2 rondas. El AFC mostró una excelente bondad de ajuste. La consistencia interna fue adecuada (alfa de Cronbach: 0,822, rho de Dillon-Goldstein: 0,863). La confiabilidad test-retest fue aceptable (CCI: 0,60) en 78 participantes reevaluados.

Conclusión: el CCE mostró ser fiable y válido para evaluar el CE en adultos mexicanos con sobrepeso y obesidad, destacándose por su simplicidad y facilidad de uso en los participantes.

Palabras clave:

Emociones. Alimentación.
Encuestas y cuestionarios.
Sobrepeso. Obesidad.
Estudio de validación.

Recibido: 24/08/2024 • Aceptado: 11/03/2025

Declaración del Comité de Revisión Institucional: el estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de investigación, de ética en la investigación y de bioseguridad del Hospital Juárez de México (protocolo HJM 025/22-I).

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Hernández-Ponce L, Pardo-Pacheco BR, Calzada-Mendoza CC, González-Guzmán OP, Aguilar-Maciel S, Vargas-De-León C. Validación del Cuestionario de Comedor Emocional en una población adulta mexicana con sobrepeso y obesidad. Nutr Hosp 2025;42(3):493-499
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05490>

Correspondencia:

Cruz Vargas-De-León. División de Investigación.
Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional, 5160, Magdalena de las Salinas, Gustavo A. Madero. 07760 Ciudad de México – CDMX, México
e-mail: leoncruz82@yahoo.com.mx

Abstract

Introduction: negative emotions and persistent stress can lead to abnormal compensatory behaviors, known as emotional eating (EE). However, there is a gap in research aimed at validating EE questionnaires for specific populations.

Objective: to validate the Emotional Eating Questionnaire (EEQ) in overweight and obese Mexican adults.

Methods: this is a clinimetric study. Participants included sedentary individuals aged 18 to 60 years with overweight or obesity. The study comprised three phases: a Delphi panel to validate content, administration of the EEQ to a sample of at least 300 participants, and a retest of the EEQ with 15 % of the sample to assess test-retest reliability. Criterion validity was evaluated using confirmatory factor analysis (CFA). The CFA goodness of fit, reliability via Cronbach's alpha and Dillon-Goldstein's rho, and test-retest reliability with the intraclass correlation coefficient (ICC) were verified.

Results: a total of 508 participants were recruited (123 men and 385 women), with an average age of 44.5 years (standard deviation = 10.6). The average BMI was 32.5 (range, 27.0-59.3). The Delphi panel validated the content in 2 rounds. The CFA showed excellent goodness of fit. Internal consistency was adequate (Cronbach's alpha, 0.822; Dillon-Goldstein's rho, 0.863). Test-retest reliability was acceptable (ICC, 0.60) in 78 participants reassessed.

Conclusion: the EEQ was shown to be reliable and valid for assessing emotional eating in overweight and obese Mexican adults, distinguished by its simplicity and ease of use among participants.

Keywords:

Emotions. Eating. Surveys and questionnaires. Overweight. Obesity. Validation study.

INTRODUCCIÓN

Según estimaciones de 2017 sobre la carga mundial de morbilidad, se reporta que más de cuatro millones de personas mueren cada año a causa de problemas relacionados con el sobrepeso o la obesidad, lo que indica que este problema se ha convertido en una epidemia (1). En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) Continua 2022 reportó que el 37,8 % de los hombres presentan sobrepeso y el 31,8 % obesidad, mientras que en las mujeres, el 33,9 % tiene sobrepeso y el 41,1 % obesidad. Además, entre 2012 y 2022, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) aumentó un 3,9 % en hombres y un 3,8 % en mujeres. La obesidad en hombres mostró un incremento porcentual relativo del 20,5 % entre 2012 y 2022, mientras que, en mujeres, el aumento fue del 9,33 % en el mismo período (2,3).

El estado emocional y las percepciones que una persona tiene sobre su propio cuerpo influyen en su ingesta dietética, lo que puede contribuir al desarrollo o agravamiento de la obesidad. Algunas personas recurren a los alimentos como un medio de protección para evitar experimentar emociones negativas (4). Las emociones tienen un impacto significativo en la selección de alimentos, especialmente en aquellos que restauran rápidamente los niveles de energía durante la respuesta al estrés, proporcionando una notable sensación de placer sensorial, conocida como "comfort food" (5,6). Este comportamiento es relevante porque la alimentación emocional está frecuentemente asociada con preocupaciones sobre el peso, incluyendo el sobrepeso y la obesidad (7).

Existen diversas herramientas para evaluar los trastornos alimentarios, como el *Food Cravings Questionnaire-Trait* (FCQ-T), que incluye 9 factores y 39 ítems (8), la Escala de Comportamiento Alimentario Similar a la Adicción (AEBS), con 2 factores y 15 ítems (9), y la Escala de Alimentación Emocional de Salzburgo (SEES), que consta de 4 factores y 20 ítems (10). Sin embargo, muchos de estos instrumentos no están específicamente dirigidos a psicólogos o resultan demasiado extensos y complejos para la práctica clínica. En contraste, Garaulet y cols. (11) desarrollaron y validaron en España un cuestionario con propiedades

psicométricas para medir al comedor emocional en personas con obesidad, denominado Cuestionario de Comedor Emocional (CCE), que consta de 10 ítems. Aunque se han validado versiones del CCE en poblaciones chilena (5), turca (12), española (13,14) y rumana (15), aún falta investigación sobre la validación del CCE en adultos mexicanos. Por lo tanto, nuestro objetivo es validar el Cuestionario de Comedor Emocional en esta población con sobrepeso y obesidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO

Este fue un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y clinimétrico.

PARTICIPANTES

Los participantes fueron hombres y mujeres de entre 18 y 60 años que asistieron al Servicio de Endocrinología y Bariátrica del Hospital en el periodo de marzo a septiembre de 2023, con diagnóstico de sobrepeso u obesidad de 3 a 10 años de evolución. Todos los pacientes llevaban un estilo de vida sedentario. No se incluyeron pacientes con diagnóstico de bulimia, hipotiroidismo e hipertiroidismo no controlado, tendencia a atracones, así como aquellos en tratamiento con hormonas, ansiolíticos, o antidepresivos.

CUESTIONARIO DE COMEDOR EMOCIONAL

El instrumento utilizado está compuesto por 10 ítems diseñados para identificar el comportamiento de comedor emocional (CE). Esta escala se compone de tres factores: "Desinhibición", "Tipo de alimentos" y "Culpa". Todas las respuestas de los participantes se calificaron en una escala Likert de 4 puntos: 0 (Nunca), 1 (A veces), 2 (Generalmente) y hasta 4 (Siempre).

PANEL DE EXPERTOS

Para evaluar la coherencia y la complejidad de los ítems, se llevó a cabo un panel Delphi que incluyó a 8 especialistas: 2 nutriólogos, 2 psicólogos, 2 psiquiatras, 1 médico internista y 1 especialista en nutrición clínica. Todos los panelistas contaban con más de 5 años de experiencia profesional en sus respectivos campos y un sólido conocimiento en nutrición y psicología. Participaron activamente en las tres rondas establecidas hasta alcanzar un consenso.

El método Delphi se diseñó para un máximo de 3 rondas. En la primera ronda, se enviaron los ítems tal como aparecían en el cuestionario original de CE. En las rondas siguientes, los ítems fueron reformulados de acuerdo con las opiniones del panel. Tras recibir todas las respuestas de los expertos, se organizaron y analizaron los ítems que alcanzaron un consenso mínimo del 80 %. Los ítems que no alcanzaron este consenso se sometieron nuevamente al panel, repitiéndose el proceso hasta lograr el consenso en todos los ítems.

El cuestionario adaptado se pilotó con 30 participantes para verificar si comprendían claramente las preguntas y las opciones de respuesta.

ANÁLISIS FACTORIAL CONFIRMATORIO

Consideraremos un modelo de análisis factorial confirmatorio (AFC) de tres factores basado en el instrumento original de CE (11): “Desinhibición” (ítems 4, 5, 6, 8, 9 y 10), “Tipo de alimentos” (ítems 2 y 3), y “Culpa” (ítems 1 y 7). Además, se evaluarán los modelos de AFC con dos factores propuestos por Bernabeu y cols. (13) y por Sosa-Cordobés y cols. (14). En el modelo de Bernabeu y cols. (13), el primer factor incluye los ítems 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 9, mientras que el segundo factor agrupa los ítems 1, 7 y 10. En el modelo propuesto por Sosa-Cordobés y cols. (14), el primer factor comprende los ítems 2, 3, 4, 5, 6 y 8, y el segundo factor incluye los ítems 1, 7, 9 y 10. Adicionalmente, se evaluará un modelo AFC de un solo factor que agrupe todos los ítems.

PROCEDIMIENTO

Uno de los investigadores invitó a los participantes al estudio. Una vez que cada participante proporcionó su consentimiento informado, se procedió a aplicar el cuestionario de CE. Los participantes completaron el instrumento en un lapso de entre 3 y 5 minutos. Además, se recolectaron datos sobre la edad y el sexo, y el personal de enfermería midió el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal (IMC).

Para evaluar la fiabilidad test-retest, se aplicó nuevamente el instrumento a una submuestra entre 3 a 4 meses después de la primera evaluación.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño mínimo de muestra en el análisis factorial es crucial para obtener soluciones factoriales estables, y su determinación está estrechamente vinculada al número de factores y de ítems del cuestionario. El cuestionario original consta de 3 factores y 10 ítems. De acuerdo con las recomendaciones de la tabla 1 de MacCallum y cols. (16), que considera la proporción de 10 ítems y 3 factores, y teniendo en cuenta el nivel máximo de comunalidad, se estableció un tamaño mínimo de muestra de 200 participantes.

Tabla I. Características demográficas de los participantes

	Hombres <i>n</i> = 213	Mujeres <i>n</i> = 282	Valor de <i>p</i>
Grupos etarios			0,158
18 a 24 años	10 (8,1 %)	14 (3,6 %)	
25 a 29 años	5 (4,1 %)	25 (6,5 %)	
30 a 44 años	39 (31,7 %)	134 (34,8 %)	
45 a 60 años	69 (56,1 %)	212 (55,1 %)	
Índice de masa corporal			0,796
Sobrepeso	38 (30,9 %)	131 (34,0 %)	
Obesidad I	60 (48,8 %)	169 (43,9 %)	
Obesidad II	14 (11,4 %)	51 (13,2 %)	
Obesidad III	11 (8,9 %)	34 (8,8 %)	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis descritos a continuación se realizaron utilizando el software estadístico R, versión 4.4.1. Se emplearon los siguientes paquetes: lavaan (17) para el AFC y la selección del mejor modelo AFC, multilevel (18) y plspm (19) para el análisis de la consistencia interna, irr (20) y DescTools (21) para el análisis de la fiabilidad test-retest, y boot (22) para calcular los intervalos bootstrap corregidos y acelerados (BCa). Se consideraron significativos los resultados con $p < 0,05$.

La validez de factor del cuestionario CE se verificó mediante AFC. Se ajustó el modelo AFC debido a la existencia de una teoría explícita que sugiere un modelo específico en Garaulet y cols. (11). El modelo de AFC se realizó utilizando el estimador de máxima verosimilitud robusta, el cual proporciona errores estándar e índices de ajuste robustos ante la naturaleza Likert de los ítems y desviaciones pequeñas de la normalidad multivariante. Se utilizaron los siguientes índices para evaluar el ajuste del modelo: raíz cuadrada de la media de residuos cuadrados (SRMR), raíz cuadrada de la media del error de aproximación (RMSEA), índice de ajuste comparativo (CFI), y índice de Tucker-Lewis (TLI). Se consideran excelentes valores de ajustes aquellos menores de

0,06 para RMSEA y SRMR, y mayores de 0,95 para CFI y TLI; adecuados valores entre 0,06 y 0,08 para RMSEA y SRMR, y entre 0,90 y 0,95 para CFI y TLI.

Se comparará el modelo CFA de los tres factores versus los modelos de uno y dos factores, respectivamente. Se usará el criterio de información de Akaike y la prueba de diferencia de chi-cuadrado.

La consistencia interna se evaluó con el coeficiente rho de Dillon-Goldstein y alfa de Cronbach del instrumento. Un coeficiente superior a 0,70 indica un alto nivel de consistencia interna. Por otra parte, se emplearon el Coeficiente de Correlación Intraclass (CCI) y el coeficiente de correlación de concordancia (CCC) para estimar la confiabilidad test-retest y determinar la estabilidad temporal. Estos coeficientes pueden variar entre 0 y 1, donde 0 indica ausencia de concordancia y 1 indica concordancia o confiabilidad absoluta de las dos mediciones. De acuerdo con la clasificación del coeficiente de fiabilidad propuesta por Guilford, se considera que valores de CCI y CCC por debajo de 0,4 indican una fiabilidad muy baja; entre 0,4 y menos de 0,6, fiabilidad intermedia; entre 0,6 y menos de 0,8, fiabilidad alta; y por encima de 0,8, fiabilidad muy alta (23).

ASPECTOS ÉTICOS

La aprobación metodológica y ética para este protocolo de investigación se obtuvo del Comité de Investigación, y Ética en Investigación del Hospital. Todos los sujetos incluidos en el estudio proporcionaron consentimiento informado antes de la participación. La base de datos fue anonimizada para proteger la privacidad de las personas.

RESULTADOS

ADAPTACIÓN DEL CUESTIONARIO

En la primera ronda del panel Delphi los ítems, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 alcanzaron el consenso, quedado en su forma original. En la segunda ronda los ítems 1, 7, 9 y 10 se alcanzó el consenso con una nueva redacción, sin cambiar el sentido del ítem, quedando de la siguiente manera: el ítem 1 se modificó de "¿La báscula tiene un gran poder sobre ti? ¿Es capaz de cambiar tu estado de humor?" a "¿Cambia tu estado de ánimo cuando ves tu peso en la báscula?", en el ítem 7 únicamente se cambió la palabra snacks por botana, el ítem 9 se modificó de "Estás a dieta, y por alguna razón comes más de la cuenta, entonces piensas que no vale la pena y ¿comes de forma descontrolada aquellos alimentos que piensas que más te van a engordar?" a "Si estás siguiendo un régimen de alimentación y por alguna razón comes más de la cuenta, ¿te invaden pensamientos de que no vale la pena seguir con la dieta y consumes, de igual forma, aquellos alimentos que sabes que te pueden subir de peso?", y finalmente, el ítem 10 se modificó de "¿La báscula

tiene un gran poder sobre ti? ¿Es capaz de cambiar tu estado de humor?" a "¿Cambia tu estado de ánimo cuando ves tu peso en la báscula?".

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Un total de 508 participantes, 123 (24,2 %) hombres y 385 (75,8 %) mujeres, participaron voluntariamente en el estudio. Los participantes tenían edades comprendidas entre los 18 y 60 años (media 44,5, desviación estándar 10,5). El IMC fue de 27,0 a 59,3, particularmente la media fue de 32,7 (desviación estándar 5,1) en hombres y 32,1 (desviación estándar 4,7) en mujeres. Las características demográficas de los participantes, agrupadas por sexo, mostraron homogeneidad en cuanto a edad, y al IMC categorizado (Tabla I).

La tabla II presenta la estructura factorial del CCE, que se compone de tres factores para el modelo de AFC. En esta tabla, se observa que el modelo muestra cargas factoriales estandarizadas (CFC) adecuadas (todas las CFC son mayores a 0,51), y que todos los intervalos de confianza de las CFC son estadísticamente significativos.

BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO AFC

Las estadísticas de bondad de ajuste y los criterios de información de los modelos estimados se presentan en la tabla III. En los tres modelos, la prueba χ^2 fue significativa. Se analizaron los siguientes indicadores de ajuste robusto: RMSEA, SRMR, CFI y TLI mostraron una excelente bondad de ajuste en el modelo tres factores, mientras que en el modelo de un factor y de dos factores obtuvieron valores adecuados en RMSEA, SRMR, CFI y TLI.

El modelo con menor criterio de información de Akaike fue el modelo de tres factores. La prueba de diferencia de chi-cuadrado muestra que el modelo de tres factores es estadísticamente diferente al modelo de un factor ($p < 0,001$) y a los dos modelos de dos factores ($p < 0,001$), respectivamente. Por lo que el mejor modelo es el de tres factores, que es la estructura factorial originalmente propuesta por Garaulet y cols. (11).

CONSISTENCIA INTERNA

La consistencia interna del CCE mostró un coeficiente rho de Dillon-Goldstein de 0,864 (CI 95 % BCa: 0,843, 0,880) y un alfa de Cronbach de 0,822 (IC 95 % BCa: 0,790, 0,847).

FIABILIDAD TEST-RETEST

Una submuestra de 78 participantes respondió el cuestionario de CE por segunda vez. El CCI fue de 0,600 (CI 95 %: 0,431, 0,719) y un CCC concordancia de 0,590 (CI 95 %: 0,428, 0,716).

Tabla II. Análisis factorial confirmatorio del modelo de tres factores

Factores e ítems	Media (desviación estándar)	AFC		
		CFC	IC 95 %	Valor de <i>p</i>
Desinhibición				
4. ¿Tienes problemas para controlar las cantidades de ciertos alimentos?	0,84 (1,007)	0,664	0,594, 0,736	< 0,001
5. ¿Comes cuando estás estresado, enfadado o aburrido?	0,85 (1,008)	0,636	0,556, 0,717	< 0,001
6. ¿Comes más de tus alimentos favoritos, y con más descontrol, cuando estás solo?	0,73 (1,034)	0,672	0,602, 0,742	< 0,001
8. Por la noche, cuando llegas cansado de trabajar ¿es cuando más descontrol sientes en tu alimentación?	0,56 (0,907)	0,554	0,464, 0,645	< 0,001
9. Si estás siguiendo un régimen de alimentación y por alguna razón comes más de la cuenta, ¿te invaden pensamientos de que no vale la pena seguir con la dieta y consumes, de igual forma, aquellos alimentos que sabes que te pueden subir de peso?	0,43 (0,825)	0,515	0,426, 0,605	< 0,001
10. ¿Cuántas veces sientes que la comida te controla?	0,57 (0,848)	0,689	0,613, 0,764	< 0,001
Tipo de alimento				
2. ¿Tienes antojos por ciertos alimentos específicos?	1,19 (0,998)	0,587	0,488, 0,686	< 0,001
3. ¿Te cuesta parar de comer alimentos dulces, especialmente chocolate?	0,58 (0,961)	0,604	0,508, 0,699	< 0,001
Culpa				
1. ¿Cambia tu estado de ánimo cuando ves tu peso en la báscula?	0,87 (1,079)	0,642	0,543, 0,742	< 0,001
7. ¿Te sientes culpable cuando tomas alimentos "prohibidos", es decir, aquellos que crees que no deberías, como los dulces o las botanas?	1,06 (1,138)	0,717	0,613, 0,821	< 0,001

CFC: carga factorial estandarizada; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

Tabla III. Criterios de bondad de ajuste de los modelos AFC estimados

Modelo AFC	Referencia	χ^2	gl	Valor de <i>p</i>	RMSEA	SRMR	CFI	TLI	AIC
Tres factores	Garaulet et al. (11)	62,903	32	0,001	0,044	0,035	0,964	0,949	13007,088
Dos factores	Bernabéu et al. (13)	108,569	34	< 0,001	0,078	0,050	0,913	0,885	13067,615
Dos factores	Sosa-Cordobés et al. (14)	105,740	34	< 0,001	0,077	0,049	0,915	0,888	13063,683
Un factor	Bernabéu et al. (13)	109,42	35	< 0,001	0,065	0,051	0,913	0,888	13067,310

χ^2 : prueba de la chi-cuadrado; gl: grados de libertad; RMSEA: raíz cuadrada de la media del error de aproximación; SRMR: raíz cuadrada de la media de residuos cuadrados; CFI: índice de ajuste comparativo; TLI: índice de Tucker-Lewis; AIC: criterio de información de Akaike.

DISCUSIÓN

El CCE fue sometido a un proceso de adaptación y validación en una muestra de 502 adultos mexicanos con diagnóstico de sobrepeso u obesidad; el propósito de este instrumento es evaluar al comedor emocional en pacientes con dicho diagnóstico clínico.

La validación de contenido del CCE en Chile reunió a cinco expertos en el área de psicología, quienes recomendaron no solo adaptar la herramienta, sino también incluir dos ítems adicionales. No obstante, tras un análisis estadístico, se determinaron diez ítems. En contraste, en este estudio se empleó la metodología del panel Delphi, con el objetivo de obtener una evaluación

multidisciplinaria. Se conformó un panel de ocho especialistas, y los ítems conservaron la esencia del CCE original. Se modificaron los ítems 1 y 10, que formulaban dos preguntas simultáneamente, ya que este enfoque no es metodológicamente adecuado. Los ítems 7 y 9 solo fueron modificados en su redacción para mejorar la claridad.

La estructura factorial del CCE ha mostrado variaciones en las diferentes poblaciones evaluadas. En el estudio original de Garaulet et al. (11), la estructura se componía de tres factores: Desinhibición (ítems 4, 5, 6, 8, 9 y 10), Tipo de alimentos (ítems 2 y 3), y Culpa (ítems 1 y 7). Esta misma estructura factorial se reportó en universitarios turcos (12). Sin embargo, en la validación realizada en adultos rumanos (15), se replicó

el factor Culpa, pero el ítem 4 fue reubicado al factor Tipo de alimentos. Por otro lado, en la versión aplicada a universitarios de Huelva, España (14), se identificaron únicamente dos factores: el primer factor con seis ítems (2, 3, 4, 5, 6 y 8), y el segundo factor con cuatro ítems (1, 7, 9 y 10). Los resultados de la validación en universitarios españoles del área de la salud con sobrepeso (13) sugieren algunas diferencias en la estructura de la evaluación psicométrica de CE, encontrando un primer factor compuesto por siete ítems (2, 3, 4, 5, 6 y 9) y un segundo factor con tres ítems (1, 7 y 10), además de una escala mínima de siete ítems al excluir los ítems 1, 7 y 10. Dada la existencia de una teoría explícita de los factores del CCE propuesta por Garaulet et al. (11), y considerando que en nuestro análisis esta estructura factorial resultó ser la de mejor ajuste en comparación con el modelo de un único factor (13) y con los dos modelos de dos factores (13,14), concluimos que la estructura factorial de Garaulet es apropiada para la población estudiada.

La confiabilidad interna del CCE, evaluada mediante el alfa de Cronbach, mostró que la herramienta utilizada en este estudio es confiable, con un coeficiente de 0,822, que es similar a los valores reportados en otras poblaciones: 0,84 en Turquía (12), 0,841 en Rumania (15) y 0,859 en España (14).

La fiabilidad test-retest del CCE fue de 0,600, lo que indica una fiabilidad temporal intermedia. Este valor es inferior al reportado en otros estudios, como el 0,775 en Rumania (15) tras 4 semanas de la primera evaluación y el 0,924 en España (14) después de 2,3 semanas. La correlación de Pearson entre los puntajes fue de $r = 0,702$ del estudio original (11), mientras que en nuestro estudio fue de $r = 0,640$. Esta diferencia podría explicarse por el intervalo de tiempo más largo entre las dos administraciones del CCE en nuestro estudio, que fue de 12 a 16 semanas. Los resultados previos sugieren que una menor duración entre las aplicaciones tiende a aumentar la fiabilidad test-retest del instrumento. Por lo que, la fiabilidad en nuestros resultados podría haberse mejorado mediante la aplicación del retest en un plazo inferior a tres meses.

Este estudio presenta varias limitaciones, destacándose la restricción de los participantes a pacientes del hospital de la región centro del país. Otra limitación es haber aceptado la afirmación de los participantes de no haber sido diagnosticados previamente con ningún trastorno alimentario sin haber verificado estas afirmaciones mediante entrevistas psiquiátricas. Otra limitación fue que no evaluamos el nivel cultural de los participantes, lo que podría haber influido en sus respuestas al instrumento. Además, la fiabilidad test-retest fue intermedia, posiblemente debido a que el retest se aplicó entre 3 y 4 meses después de la primera evaluación, lo que pudo haber influido en la concordancia. La validez convergente no fue evaluada utilizando otro instrumento que permitiera medir la concordancia entre un cuestionario de CE validado y el CCE. Además, aunque la confiabilidad general del CCE es alta, el factor de las subescalas "Desinhibición" y "Tipo de alimentos" presentó índices de confiabilidad relativamente bajos en comparación con otros estudios.

CONCLUSIONES

El CCE ha demostrado ser fiable y válido para evaluar el comedor emocional en adultos mexicanos con sobrepeso y obesidad. Una de las ventajas de utilizar este instrumento es su simplicidad y rapidez de aplicación, lo que lo convierte en una herramienta adecuada para su uso en el contexto de las consultas en clínicas de obesidad.

Validar el CCE permitirá su uso consistente en adultos mexicanos y ayudará a identificar a quienes comen emocionalmente, facilitando así el diseño de tratamientos nutricionales personalizados y la atención multidisciplinaria.

La fiabilidad test-retest del CCE fue intermedia, por lo que un siguiente paso sería evaluar su fiabilidad en intervalos de tiempo más cortos, lo cual podría proporcionar información más relevante para situaciones prácticas donde las mediciones frecuentes son esenciales.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad [Internet] 2024 [citado enero 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1
- Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2022.
- Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex* 2023;65:s238-47. DOI: 10.21149/14809
- Palomino-Pérez AM. Rol de la emoción en la conducta alimentaria. *Revista Chilena de Nutrición* 2020;47(2):286-91. DOI: 10.4067/S0717-75182020000200286
- González M. Validación del Cuestionario de Comedor Emocional (CCE) en Chile. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología* [Internet] 2018 [citado 24 abril 2024];72(1):21-4. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032018000100005
- Ghafoori S, Abdollahi A, Suksatan W, Chupradit S, Asmundson AJN, Thangavelu L. Psychometric comparison of the Persian Salzburg Emotional Eating Scale and Emotional Eater Questionnaire among Iranian adults. *J Eat Disord* 2022;10(1):17. DOI: 10.1186/s40337-022-00541-w
- Frayn M, Livshits S, Knäuper B. Emotional eating and weight regulation: a qualitative study of compensatory behaviors and concerns. *J Eat Disord* 2018;6(1):23. DOI: 10.1186/s40337-018-0210-6
- Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Fernández MC, Vila J, Williams TL, Reynoso J. The development and validation of Spanish versions of the State and Trait Food Cravings Questionnaires. *Behaviour Research and Therapy* 2000;38(11):1125-38. DOI: 10.1016/S0005-7894(00)80009-X
- Ruddock HK, Christiansen P, Halford JCG, Hardman CA. The development and validation of the Addiction-like Eating Behaviour Scale. *Int J Obes (Lond)* 2017;41(11):1710-7. DOI: 10.1038/ijo.2017.158
- Meule A, Reichenberger J, Blechert J. Development and Preliminary Validation of the Salzburg Emotional Eating Scale. *Front Psychol* 2018;9:88. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00088
- Garaulet M, Canteras M, Morales E, López-Guimera G, Sánchez-Carracedo D, Corbalán-Tutau MD. Validation of a questionnaire on emotional eating for use in cases of obesity: the Emotional Eater Questionnaire (EEQ). *Nutr Hosp* 2012;27(2):645-51. DOI: 10.1590/S0212-16112012000200043
- Arsilantasi H, Dereboy F, Yuksel R, Inalcak S. Validity and Reliability of the Turkish Version of the Emotional Eater Questionnaire (EEQ-TR). *Turkish Journal of Psychiatry* 2020;31(2):122-30. DOI: 10.5080/u23520
- Bernabéu E, Marchena C, Iglesias MT. Factor Structure and Psychometric Properties of Emotional Eater Questionnaire (EEQ) in Spanish Colleges. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(23):9090. DOI: 10.3390/ijerph17239090

14. Sosa-Cordobés E, García-Padilla FM, Ortega-Galán ÁM, Sánchez-Alcón M, Garrido-Fernández A, Ramos-Pichardo JD. Psychometric Properties of the Emotional Eater Questionnaire in University Students. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(17):10965. DOI: 10.3390/ijerph191710965
15. Putnoky S, Serban DM, Banu AM, Ursoniu S, Serban CL. Reliability and Validity of the Emotional Eater Questionnaire in Romanian Adults. *Nutrients* 2022;15(1):26. DOI: 10.3390/nu15010026
16. MacCallum RC, Widaman KF, Zhang S, Hong S. Sample size in factor analysis. *Psychol Methods* 1999;4(1):84-99. DOI: 10.1037/1082-989X.4.1.84
17. Rosseel Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *J Stat Softw* 2012;48(2):1-36. DOI: 10.18637/jss.v048.i02
18. Bliese P, Chen G, Downes P, Schepker D, Lang J. Multilevel: Multilevel Functions [Internet]. R package version 2.7.; 2022. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=multilevel>
19. Sanchez G, Trinchera L, Russolillo G. plspm: Partial Least Squares Path Modeling (PLS-PM); 2024. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=plspm>
20. Gamer M, Lemon J. irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. R package version 0.84.1. 2019. R Package version 0.5.1, Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=plspm>
21. Signorell A. DescTools: Tools for Descriptive Statistics. R package version 0.99.54; 2024. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=DescTools>
22. Canty A, Ripley B. boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. R package version 1.3-30; 2024.
23. Streiner DL, Norman GR. Health Measurement Scales. Oxford University Press; 2008. Health measurement scales: A practical guide to their development and use (4th ed.).



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Impacto nutricional de una suplementación con beta-hidroxi-β-metilbutirato en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica

Nutritional impact of beta-hydroxy-β-methylbutyrate supplementation in patients undergoing bariatric surgery

Sonsoles Botella Martínez¹, Nerea Varo Cenarruzabeitia², María Jesús Ribelles Segura³, Elena Goñi Gironés³, Estrella Petrina Jáuregui¹, Ana Zugasti Murillo¹, Amelia Marí Sanchís¹, Henry Rendon Barragán¹, Isabel Escuer Núñez¹, Ana Hernández Moreno¹, Coro Miranda Murúa⁴, Inés Eguaras Córdoba⁴, Aura Daniela Urribarri Marín⁵

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Navarra; ²Departamento de Bioquímica. Clínica Universidad de Navarra; ³Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Navarra; ⁴Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario de Navarra; ⁵Centro de Investigación Biomédica Navarrabiomed. Pamplona

Resumen

Introducción: la cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad pero la pérdida de peso no ocurre solo a expensas de la masa grasa y preservar la masa muscular debe ser una prioridad.

Objetivo: evaluar la mejora de los parámetros de valoración nutricional de pacientes sometidos a cirugía bariátrica tras la suplementación con beta-hidroxi-β-metilbutirato (HMB).

Metodología: estudio de intervención comparando 2 tipos de suplementación proteica (una con y otra sin HMB) en los 3 meses postcirugía. Se realizó un estudio basal y a los 3 meses estudios antropométrico, de composición corporal, de dinamometría y analítico con determinación habitual nutricional, marcadores de inflamación (PCR e IL-6), musculares (irisina, CK) y MRO (CTX, P1NP, esclerostina). Se valoró la adherencia y se registró la actividad física.

Resultados: se incluyeron 24 personas (87,5 % mujeres) con edad media de 52 ± 8 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los grupos en cuanto a pérdida de peso ($17,5 \pm 1,3$ vs. $19,1 \pm 1,7$ kg), de MME ($3,07 \pm 1,7$ vs. $3,06 \pm 1,36$ kg) ni en la dinamometría. Los niveles de prealbúmina en el grupo de intervención fueron significativamente mayores (21 ± 1 vs. $18 \pm 0,8$ mg/dl, $p = 0,04$) pero no hubo diferencias significativas en el resto de los marcadores analíticos.

Conclusiones: tras la cirugía bariátrica se ha visto una reducción significativa de peso a expensas tanto de la masa grasa como de la masa magra en todos los pacientes. La suplementación con HMB no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas frente a la suplementación proteica habitual para preservar la masa y la función muscular.

Palabras clave:

Cirugía bariátrica. Beta-hidroxi-β-metilbutirato. Leucina.

Recibido: 26/10/2024 • Aceptado: 29/03/2025

Financiación: estudio realizado gracias a la beca SENPE-ADVENTIA al mejor proyecto de investigación sobre cirugía bariátrica.

Agradecimientos: a la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE): estudio realizado gracias a la beca SENPE-Adventia mejor proyecto investigación cirugía bariátrica. A los profesionales del Comité de Cirugía Bariátrica del HUN que han colaborado con el desarrollo de este estudio: Dra. Coro Miranda (Jefa de Cirugía Esofagogástrica), Dra. Concepción Yáñez (F.E.A. Cirugía Esofagogástrica), Dr. Carlos Cháveli (F.E.A. Cirugía Esofagogástrica), Dra. Inés Eguaras Córdoba (F.E.A. Cirugía Esofagogástrica), Dra. Ana Recreo Baquedano (F.E.A. Cirugía Esofagogástrica), Dra. Susana Hernández (F.E.A. Anestesia), Dña. Arantza Ruiz de las Heras (Dietista Nutricionista). Al Centro de Investigación Biomédica Navarrabiomed.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Botella Martínez S, Varo Cenarruzabeitia N, Ribelles Segura MJ, Goñi Gironés E, Petrina Jáuregui E, Zugasti Murillo A, Marí Sanchís A, Rendon Barragán H, Escuer Núñez I, Hernández Moreno A, Miranda Murúa C, Eguaras Córdoba I, Urribarri Marín AD. Impacto nutricional de una suplementación con beta-hidroxi-β-metilbutirato en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica. Nutr Hosp 2025;42(3):500-508 DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05569>

Correspondencia:

Sonsoles Botella Martínez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Navarra.
C/ Irunlarrea, 3. CP 31008 Pamplona
e-mail: sonsoles.botella.martinez@navarra.es

Abstract

Introduction: bariatric surgery is an effective treatment but weight loss does not occur only at the expense of fat mass and preserving muscle mass is a priority.

Objective: to evaluate the improvement in nutritional parameters of patients undergoing bariatric surgery after supplementation with beta-hydroxy- β -methylbutyrate (HMB).

Methodology: intervention study comparing 2 types of protein supplementation (with

and without HMB) in the 3 months after surgery. All patients underwent a baseline and 3-month anthropometric, body composition, dynamometry and analytical study with usual nutritional determination, inflammation markers (CRP and IL-6), muscle markers (irisin, CK) and MRO (CTX, P1NP, sclerostin). Adherence was assessed and physical activity was recorded.

Results: a total of 24 patients (87.5 % women) with a mean age of 52 ± 8 years were included. There were no statistically significant differences ($p > 0.05$) between intervention vs control in weight loss (17.5 ± 1.3 vs 19.1 ± 1.7 kg), MME (3.07 ± 1.7 vs 3.06 ± 1.36 kg), MG (12.9 ± 0.8 vs 14.7 ± 1.4 kg) or in dynamometry. Prealbumin levels in the intervention group were significantly higher (21 ± 1 vs 18 ± 0.8 mg/dl, $p = 0.04$) but there were no significant differences in the rest of the analytical markers. Significant changes in weight and fat mass were observed depending on physical activity.

Conclusions: after bariatric surgery, a significant weight reduction has been seen both at the expense of fat mass and lean mass in all patients. HMB supplementation has not shown statistically significant differences compared to the other protein supplementation to preserve muscle mass or function.

Keywords:

Bariatric surgery. Beta-hydroxy- β -methylbutyrate. Leucine.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico de la obesidad ha demostrado ser eficaz para el control del peso y de las comorbilidades asociadas (1). Lamentablemente, la pérdida de peso que produce la cirugía bariátrica no ocurre solo a expensas de la masa grasa, también se acompaña de una pérdida de masa muscular (2). Este hecho se agrava debido a la dificultad que tienen estos pacientes inicialmente para cubrir los requerimientos proteicos. El aporte proteico de la dieta se convierte en una prioridad nutricional con el objetivo de conseguir preservar la masa magra y evitar la sarcopenia. Se aconseja llegar a un aporte de 60-70 g de proteína de alta calidad biológica/día o 1,2-1,5 g/proteínas/kg de peso ideal/día (3-4).

El beta-hidroxi- β -metilbutirato (HMB) es un metabolito de la leucina que se utiliza como suplemento nutricional por su efecto positivo a nivel muscular. En la literatura están descritos varios mecanismos moleculares por los cuales el HMB puede estimular la miogénesis e inhibir el desgaste proteico del músculo, entre ellos, a través de la activación de la vía de señalización mTOR (5). Además, también desempeña un papel en el sistema inmune para la activación y la proliferación de las células T (6).

Se desconoce si la suplementación con HMB en el paciente sometido a cirugía bariátrica podría favorecer el mantenimiento de la masa y la función musculares. Tampoco se ha valorado su efecto sobre la inflamación y el remodelado óseo, por lo que la hipótesis de este estudio es que la suplementación oral proteica con HMB podría aportar más beneficio para preservar la salud muscular de los pacientes intervenidos frente a una suplementación proteica que no aporte HMB.

El objetivo primario de este estudio es evaluar las mejoras de la masa y la función musculares en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tras llevar a cabo una suplementación con HMB durante los tres meses posteriores a la cirugía. Los objetivos secundarios son estudiar el impacto de dicha suplementación en otros procesos relacionados con el músculo, como son la inflamación, el metabolismo óseo y las proteínas plasmáticas (albúmina y prealbúmina).

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN

La población de referencia a partir de la cual se llevó a cabo la selección de los participantes del estudio fueron hombres y mujeres de edades comprendidas entre 18 y 65 años, candidatos a cirugía bariátrica en nuestro centro mediante la técnica del *bypass* gástrico laparoscópico y que firmaron el consentimiento informado para ser incluidos en el ensayo tras recibir información oral y escrita.

Los criterios de exclusión, además de los propios de la cirugía bariátrica, fueron el ser candidato a otra técnica quirúrgica diferente al *bypass* gástrico o el realizarse el *bypass* como segundo tiempo de otro tipo de procedimiento previo (como, por ejemplo, *bypass* tras previa realización de *sleeve*), o tener una situación institucionalizada, miopatía, complicaciones quirúrgicas o presencia de otras situaciones clínicas que afectasen a la realización de las exploraciones requeridas.

El reclutamiento se realizó de manera progresiva con los tiempos que nos marcó la programación quirúrgica. Inicialmente fueron reclutados 26 pacientes, pero dos de ellos fueron excluidos del estudio (uno por decisión de cambio de técnica quirúrgica, diferente al *bypass* gástrico, y otro por complicación postquirúrgica que obligó a prolongar el ingreso hospitalario). La población final que se incluyó fue de 24 pacientes, de los cuales 12 fueron incluidos en la rama de control y 12 en la rama de intervención.

DISEÑO

Se realizó un estudio de intervención prospectivo comparando dos tipos de suplementación proteica (una con HMB y otra sin HMB) en los tres meses postcirugía bariátrica.

La cantidad del aporte de equivalente proteico/proteína era similar en ambas ramas del estudio. El grupo intervención recibió una suplementación de aminoácidos con HMB (aporte de equivalente proteico de 28 g al día) y el grupo control recibió la

suplementación proteica con un módulo de proteína entera de caseinato cálcico (aporte proteico de 27,3 g al día). La composición nutricional de la suplementación de ambas ramas del estudio se adjunta en la tabla I.

Tabla I. Composición nutricional de la suplementación del estudio

Por dosis diaria administrada en el estudio	Control (módulo de proteína entera de caseinato cálcico)	Intervención (módulo de aminoácidos)
Posología	3 sobres al día de 10 g	2 sobres al día de 25 g
Valor energético (kcal)	112	188
Grasas (g)	0,3	0
Hidratos de carbono (g)	0	19
Proteínas (g)	27,3	28
HMB (g)	0	3
Sodio (mg)	9	0
Calcio (mg)	450	420

La suplementación proteica fue suministrada de manera gratuita a todos los participantes con el fin de favorecer la adherencia, dispensándose de manera controlada y de conformidad con las directrices del protocolo del estudio.

Ambos grupos recibieron los cuidados médicos de acuerdo con la práctica clínica habitual de Nutrición tras la cirugía bariátrica.

La progresión dietética durante el periodo del estudio fue la habitual de nuestro centro. Siguiendo recomendaciones de la "Vía Clínica de Recuperación intensificada en Cirugía del Adulto" (RICA), la tolerancia se inició de manera precoz en el primer día postoperatorio, comenzando con agua y líquidos claros no azucarados, progresando a una dieta líquida completa. Si la tolerancia fue buena, se progresó a una dieta de consistencia semilíquida (textura licuada o IDSSI 4) en la que se incluyeron licuados tubérculos (como la patata), verduras suaves, frutas (pera y manzana asada o en compota) y lácteos. Si la fase anterior se toleró, se realizó la progresión a una dieta triturada *antidumping* (puré) y finalmente se progresó a una dieta blanda digestiva de consistencia sólida. En ambos grupos se aseguró un mínimo 60 gramos de proteínas/día o > 1,2 g de proteína/kg de peso ideal/día.

La aleatorización que se estableció entre los pacientes adjudicados a cada suplemento fue una relación de 1:1.

El objetivo primario compuesto (combinado) fue la mejora de la masa y la función musculares tras tres meses de suplementación con HMB.

VARIABLES

De todas las personas incluidas en el estudio se recogieron las siguientes variables de manera basal y a los 3 meses:

- Parámetros clínicos y demográficos: edad, sexo, peso, talla, IMC, perímetros (braquial, pantorrilla, cadera y cintura), pliegues (braquial, subescapular, abdominal), presión arterial, analíticos (hemograma, función renal y hepática, colesterol, albúmina, prealbumina, calcidiol, PTH, iones, calcio, fósforo, magnesio, hierro, cobalamina, fólico, zinc, vitaminas A y E).
- Estudio de composición corporal mediante impedancia bioeléctrica (BIA) con el modelo InBody 770. Se estudiaron las siguientes variables: masa grasa (MG), masa magra (MM), masa musculoesquelética (MME), área de grasa visceral (VAT), masa celular corporal y ángulo de fase.
- Estudio de composición corporal mediante DXA con el modelo HorizonWi (S/N201219). Se estudiaron las siguientes variables: masa grasa (MG), masa magra (MM), Baumgartner o masa muscular apendicular en kg/altura en m² (IMMEA), área de grasa visceral (VAT, densidad mineral ósea lumbar, densidad mineral ósea cadera y *Trabecular Bone Score* (TBS).
- Estimación de la grasa corporal mediante la fórmula ecuación predictora CUN-BAE® (7).
- Estudio de la fuerza de agarre mediante dinamometría, empleando el modelo JAMAR®. Se utilizó como punto de corte para valorar sarcopenia el referido en los criterios EWG-SOP2 (8) de < 27 kg en hombres y < 16 kg en mujeres.
- Estudio de marcadores analíticos de inflamación: PCR e IL-6.
- Estudio de marcadores analíticos musculares: CK e irisina mediante enzimoimmunoensayo Phoenix Pharmaceuticals Inc®.
- Estudio de MRO: β -CTX y P1NP mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) tipo sándwich en el autoanalizador Modular Analytics E170 (Cobas 8000, Roche Diagnostics®) y esclerostina mediante enzimoimmunoensayo (R and D systems, Biomédica®).
- Determinación del péptido similar al glucagón (GLP-2) mediante enzimoimmunoensayo (Mybiosource®).
- Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ) en su forma corta, en la que se valoran 7 ítems sobre la frecuencia (días por semana), duración (tiempo por día) e intensidad de la actividad (leve, moderada e intensa) realizada los últimos siete días, así como el caminar y el tiempo sentado en un día laboral.

Adicionalmente, al finalizar el estudio se valoró:

- Evaluación de adherencia individual al tratamiento con el módulo proteico prescrito según lo calculado con la fórmula: días indicados/días consumidos x 100. Se consideró adecuado el consumo a partir del 75 % de los días indicados
- Cuestionario de Adherencia Morisky-Green o *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ). Este cuestionario validado para la toma de medicación en patologías crónicas se realizó con el fin de ampliar el estudio sobre la adherencia, evaluando 4 ítems (1. ¿Olvida alguna vez tomar el medicamento prescrito? 2. ¿Toma el medicamento a las horas indicadas? 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación? 4. Si alguna vez le sienta mal ¿deja usted de tomarla?).

Se calculó el porcentaje de pacientes que cumplían la pauta de toma de suplementación proteica indicada según esos ítems. Se consideró no cumplidor si contestaba de manera incorrecta alguna de estas 4 preguntas.

- Porcentaje del exceso del IMC perdido esperado (%EIMC-PE): $[(\text{IMC inicial} - \text{IMC final}) / \text{IMC inicial} - (0,33 \text{ IMC inicial} \pm 14) \times 100]$ como uno de los indicadores recomendados por la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (9).
- Porcentaje de peso total perdido (%PTP): $(\text{peso inicial} - \text{peso actual}) / \text{peso inicial} \times 100$, como uno de los indicadores recomendados por la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (9).
- Porcentaje de pérdida de masa libre de grasa del peso total perdido (FFM to TWL): $(\text{masa libre de grasa inicial (kg)} - \text{masa libre de grasa final [kg]}) / (\text{Peso inicial [kg]} - \text{Peso final [kg]}) \times 100$ (2).

Todas las mediciones se realizaron por el mismo equipo, disminuyendo así la variabilidad por dicha causa.

MUESTRAS

Las muestras de sangre venosa fueron recogidas a primera hora de la mañana (entre las 8 y las 9 a.m.) y en estado de ayunas. La determinación basal del estudio se extrajo la misma mañana de la intervención quirúrgica de manera previa al procedimiento.

Estas muestras se procesaron inmediatamente o, en el caso de los marcadores específicos, musculares y de remodelado óseo, se congelaron en alícuotas a -80°C para su posterior análisis; con el fin de evitar variabilidad interensayo, todas las determinaciones se realizaron en el mismo momento. Dichas muestras se almacenaron en el biobanco de Navarrabiomed con el número de registro correspondiente del Registro Nacional de Biobancos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. La normalidad de las variables se comprobó mediante el test de Shapiro Wilks (al tratarse de una muestra con $n < 50$). Las variables con distribución normal se expresan como media, desviación estándar y las variables categóricas se expresan como proporción. Se consideran estadísticamente significativos los valores de p inferiores a 0,05. Para estudiar las diferencias entre grupos se utilizó la prueba t de Student si la variable seguía una distribución normal y, en caso contrario, la U de Mann-Whitney. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó después de comprobar la normalidad de las variables correlacionadas o, en su caso, el coeficiente de correlación de Spearman.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de nuestro centro. Todas las participantes fue-

ron informadas de los objetivos del estudio, los procedimientos y los potenciales riesgos y beneficios, y firmaron el consentimiento informado. Se siguió lo establecido en la Declaración de Helsinki y las Normas ICH (*International Conference of Harmonization Guideline*) de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Todos los datos de los sujetos del estudio se trataron de manera confidencial con la más estricta observancia de lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, de Protección de Datos (RGPD); y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO BASAL

En la tabla II se muestran las características basales de toda la población al inicio del estudio, siendo esta predominantemente de mujeres (el 87,5 %) con una edad media de 52 ± 8 años y un IMC de $43,7 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$. No se observaron diferencias significativas en las características basales por grupos. Ninguno de los participantes tenía sarcopenia según los criterios EWGSOP2.

Los datos de composición corporal se estudiaron con dos técnicas diferentes (BIA y DXA) de acuerdo con el diseño del estudio. Se objetivó una correlación significativa fuerte entre ambas técnicas, tanto para la masa magra ($r = 0,975$; $p < 0,05$) como para el porcentaje de masa grasa ($r = 0,958$; $p < 0,05$) (Fig. 1), por lo que se describe también el análisis de concordancia entre las técnicas BIA y DXA mediante el método de Bland-Altman. Según este, la BIA tiende a dar valores ligeramente más bajos de grasa corporal que la DXA: diferencia media de $-0,99$ (IC 95 %: $-1,73$ a $-0,24$). La línea de regresión calculada para las diferencias denota un sesgo sistemático sin tendencia, es decir, ni aumenta ni disminuye con la magnitud de la variable (Fig. 2). La herramienta CUN-BAE, para la estimación del porcentaje de grasa corporal también tuvo una correlación positiva significativa frente al resultado obtenido con DXA ($r = 0,677$; $p < 0,05$).

ANÁLISIS DE CAMBIOS DE LAS VARIABLES EN LA POBLACIÓN TOTAL

La tabla III resume los cambios objetivados en las variables analizadas a los tres meses del *bypass* gástrico en la población total.

Datos de composición corporal

El análisis realizado a los tres meses de la cirugía bariátrica objetivó una reducción muy significativa del peso en toda la población ($115,3 \pm 15,6$ vs. $96,9 \pm 12,4 \text{ kg}$; $p < 0,001$) a expensas tanto de la masa grasa ($58,1 \pm 7,2$ vs. $44,3 \pm 7,8 \text{ kg}$; $p < 0,001$) como de la masa magra ($54,1 \pm 10,2$ vs. $49,6 \pm$

8,7 kg; $p < 0,001$) y de la masa muscular ($31,7 \pm 6,3$ vs. $28,6 \pm 5,4$ kg; $p < 0,001$) en todos los pacientes. Lo mismo que en el índice de Baumgartner o IMMEA ($8 \pm 1,2$ vs. $7,2 \pm 0,9$ kg/m²; $p < 0,05$) y el VAT ($262,6 \pm 23,7$ vs. $219 \pm 35,7$ cm²; $p < 0,01$). El ángulo de fase también presentó una disminución significativa ($5,3 \pm 0,6$ vs. $4,6 \pm 0,6^\circ$; $p < 0,001$). Por el contrario, no hubo un cambio significativo en la masa celular corporal a los tres meses ($37 \pm 6,9$ vs. $33,6 \pm 6$ kg; $p = 0,07$).

También se objetivaron cambios significativos en peso y masa grasa en toda la población en función de la actividad física según IPAQ (Fig. 2).

En lo que respecta a la densidad mineral ósea, se objetivó una reducción estadísticamente significativa en la DMO lumbar ($1,072 \pm 0,2$ vs. $1,032 \pm 0,1$; $p < 0,05$). El cambio mínimo significativo (LSC) con un 95 % de confianza en nuestro centro para dicha zona es de 0,028 g/cm². A nivel femoral no hubo cambios significativos en DMO.

Tabla II. Características basales de toda la población

Variable	Total (n = 24)	Intervención (n = 12)	Control (n = 12)	Valor p*
Edad (años)	52 ± 8,7	53,5 ± 8,8	50,6 ± 8,7	0,42
Peso (kg)	115,3 ± 15,6	110,9 ± 16,2	119,7 ± 14,4	0,17
IMC (kg/m ²)	43,7 ± 3,8	43,2 ± 4,2	44,2 ± 3,3	0,49
Dinamometría (kg)	28,3 ± 10,3	25,5 ± 9,9	31,1 ± 10,3	0,19
Género femenino (%)	87,5 %	91,6 %	83,3 %	n.s.
Características de composición corporal estudiadas mediante BIA				
M. grasa (kg)	58,1 ± 7,2	55,8 ± 7,7	60,3 ± 6,2	0,1
M. magra (kg)	54,1 ± 10,2	52,1 ± 10,5	56,2 ± 9,9	0,3
MME (kg)	31,7 ± 6,3	30,4 ± 6,5	32,9 ± 6	0,3
IMMEA (kg/m ²)	8,8 ± 1,2	8,6 ± 1,2	9 ± 1,2	0,5
VAT (cm ²)	262,6 ± 23,7	253,6 ± 21,9	271,7 ± 22,6	0,06
Masa celular (kg)	37 ± 6,9	35,6 ± 7,1	38,4 ± 6,7	0,3
Ángulo de fase (°)	5,3 ± 0,6	5,2 ± 0,5	5,3 ± 0,2	0,8
Características de composición corporal estudiadas mediante DXA				
M. grasa (kg)	57,7 ± 7,4	55,3 ± 7,1	60 ± 7,2	0,1
M. magra (kg)	52,2 ± 10,2	50,5 ± 10,4	53,8 ± 10,3	0,4
IMMEA (kg/m ²)	8 ± 1,2	8 ± 1,1	7,9 ± 1,3	0,8
VAT (cm ²)	279,3 ± 67,4	274,7 ± 69,3	288 ± 68,3	0,7
DMO lumbar (g/cm ²)	1,072 ± 0,2	1,035 ± 0,1	1,106 ± 0,2	0,3
DMO cadera (g/cm ²)	0,925 ± 0,1	0,915 ± 0,1	0,934 ± 0,1	0,6

Datos expresados como media ± desviación estándar. ± Basada en la prueba t de Student para muestras independientes.

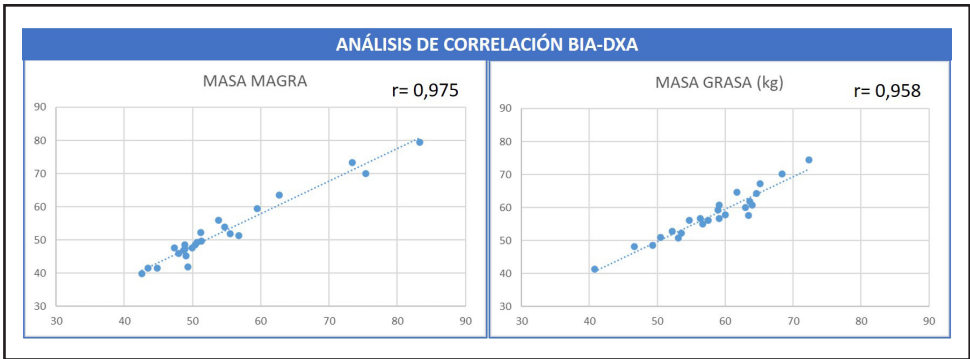


Figura 1.
Análisis de correlación BIA-DXA.

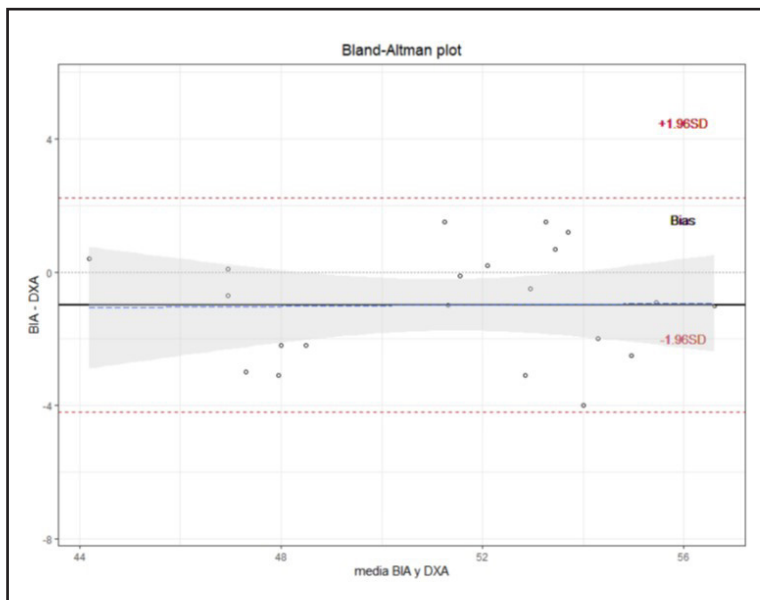


Figura 2.

Análisis de concordancia Bland-Altman BIA-DXA.

Tabla III. Cambios objetivados a los tres meses del *bypass* gástrico en la población total

Cambios tras <i>bypass</i> gástrico laparoscópico en población total			
Variable	Basal	3 meses postcirugía	Valor <i>p</i>
Peso (kg)	115,3 $\pm$ 15,6	96,9 $\pm$ 12,4	< 0,001
Masa grasa (kg)	58,1 $\pm$ 7,2	44,3 $\pm$ 7,8	< 0,001
Masa magra (kg)	54,1 $\pm$ 10,2	49,6 $\pm$ 8,7	< 0,001
MME (kg)	31,7 $\pm$ 6,3	28,6 $\pm$ 5,4	< 0,001
IMMEA (kg/m ²)	8 $\pm$ 1,2	7,2 $\pm$ 0,9	< 0,05
Masa celular total (kg)	37 $\pm$ 6,9	33,6 $\pm$ 6	0,07
Ángulo de fase (°)	5,3 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,6	< 0,001
VAT (cm ²)	262,6 $\pm$ 23,7	219 $\pm$ 35,7	< 0,001
Dinamometría (kg)	28,3 $\pm$ 10	27,9 $\pm$ 8,6	0,9
PCR (mg/L)	8,34 $\pm$ 1,4	4,92 $\pm$ 0,8	0,001
IL-6 (pg/ml)	3,96 $\pm$ 0,5	3,34 $\pm$ 0,5	0,4
CK (UI/L)	168,4 $\pm$ 55,2	92,2 $\pm$ 12,3	0,2
Irisina (ng/ml)	22,857 $\pm$ 7,8	20,038 $\pm$ 5,3	0,1
CTX (ng/ml)	0,339 $\pm$ 0,1	0,652 $\pm$ 0,2	< 0,001
P1NP (ng/ml)	46,65 $\pm$ 23,6	69,98 $\pm$ 27,6	< 0,001
Esclerostina (pg/ml)	76,214 $\pm$ 33,3	69,861 $\pm$ 17,8	0,2
GLP-2 (ng/ml)	3,549 $\pm$ 5,6	4,565 $\pm$ 5,5	0,5
DMO lumbar (g/cm ²)	1,072 $\pm$ 0,2	1,032 $\pm$ 0,1	<i>p</i> < 0,05
DMO cadera (g/cm ²)	0,925 $\pm$ 0,1	0,905 $\pm$ 0,1	0,1
TBS	1,208 $\pm$ 0,1	1,353 $\pm$ 0,1	< 0,001

Datos expresados como media $\pm$ desviación estándar.

Dinamometría

En cuanto a la fuerza de agarre, se vio una disminución en el valor de dinamometría tras el *bypass* que no llegó a ser estadísticamente significativa ($28,3 \pm 10$ vs. $27,9 \pm 8,6$ kg; $p = 0,9$). Pese a esta disminución en la fuerza de agarre a los tres meses, ninguno de los participantes cumplía criterios de diagnóstico de sarcopenia según EWGSOP2.

Marcadores analíticos

Hubo un incremento muy significativo en los marcadores de remodelado óseo β -CTX ($0,339 \pm 0,1$ vs. $0,652 \pm 0,2$ ng/ml; $p < 0,001$) y P1NP ($46,65 \pm 23,6$ vs. $69,98 \pm 27,6$ ng/ml; $p < 0,001$) pero no en el MRO esclerostina ($76,214 \pm 33,3$ vs. $69,861 \pm 17,8$ pg/ml; $p = 0,2$). Se objetivó una reducción significativa del marcador de inflamación PCR ($8,34 \pm 1,4$ vs. $4,92 \pm 0,8$ mg/L; $p = 0,001$).

Sin embargo, la reducción no fue significativa en los marcadores musculares CK ($168,4 \pm 55,2$ vs. $92,2 \pm 12,3$ UI/L; $p = 0,2$) e irisina ($22,857 \pm 7,8$ vs. $20,038 \pm 5,3$ ng/ml; $p = 0,1$).

La hormona gastrointestinal GLP-2 experimentó un aumento que no fue significativo ($3,549 \pm 5,6$ vs. $4,565 \pm 5,5$ ng/ml; $p = 0,5$).

Adherencia

La adherencia valorada según la fórmula: "días indicados/días consumidos x 100" se consideró adecuada ya que todos los participantes del estudio, el 100 %, cumplieron con el consumo del módulo del 75 % de los días indicados. Además, se valoró con el cuestionario de Morisky-Green si esa adherencia fue completa en cuanto a cantidad y pauta de consumo indicada, siendo del 71 % para la población total (sin diferencias estadísticamente significativas según grupos).

ANÁLISIS DE CAMBIOS EN LAS VARIABLES TRAS EL BYPASS GÁSTRICO POR GRUPOS

Datos de composición corporal

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre intervención y control en cuanto a la pérdida de peso ($17,5 \pm 1,3$ vs. $19,1 \pm 1,7$ kg), de MM ($4,6 \pm 0,8$ vs. $4,5 \pm 0,6$ kg), de MG ($12,9 \pm 0,8$ vs. $14,7 \pm 1,4$ kg), pérdida de IMMEA ($0,77 \pm 0,5$ vs. $0,84 \pm 0,3$ kg/m²), de VAT ($40,5 \pm 5,4$ vs. $46,7 \pm 6,8$ cm²) ni en la pérdida de ángulo de fase ($0,6 \pm 0,4$ vs. $0,6 \pm 0,3^\circ$) y de masa celular corporal ($3,4 \pm 1,8$ vs. $3,4 \pm 1,3$ kg).

Tabla IV. Cambios objetivados a los tres meses de suplementación tras el *bypass* gástrico por grupos

Cambios a los tres meses de suplementación post- <i>bypass</i> por grupos			
Variable	HMB	Control	Valor <i>p</i>
Pérdida de peso (kg)	$17,5 \pm 4,6$	$19,1 \pm 6$	<i>n.s.</i>
%EIMCPE	$46,7 \pm 10,7$	$45,3 \pm 11$	<i>n.s.</i>
Pérdida de masa magra (kg)	$4,6 \pm 2,7$	$4,5 \pm 2,2$	<i>n.s.</i>
Pérdida de MME (kg)	$3,07 \pm 1,7$	$3,06 \pm 1,3$	<i>n.s.</i>
Pérdida IMMEA (kg/m ²)	$0,77 \pm 0,5$	$0,84 \pm 0,3$ kg/m ²	<i>n.s.</i>
FFM to TWL (%)	$26,45 \pm 10,7$	$23,31 \pm 8,2$	<i>n.s.</i>
Pérdida masa grasa (kg)	$12,9 \pm 0,8$	$14,7 \pm 1,4$	<i>n.s.</i>
Pérdida de VAT (cm ²)	$40,5 \pm 5,4$	$46,7 \pm 6,8$	<i>n.s.</i>
Pérdida dinamometría (kg)	$0,8 \pm 4$	$1,5 \pm 5$	<i>n.s.</i>
Albúmina (g/L)	$41,3 \pm 1,4$	$41,9 \pm 2,2$	<i>n.s.</i>
Prealbúmina (mg/dl)	21 ± 1	$18 \pm 0,8$	0,04
25-OH-VIT. D (ng/ml)	$31,4 \pm 12,3$	$28,2 \pm 7,9$	<i>n.s.</i>
PTH (pg/ml)	$79,1 \pm 25,9$	$62 \pm 15,8$	<i>n.s.</i>
Irisina (ng/ml)	$21,824 \pm 5,3$	$18,252 \pm 4,8$	<i>n.s.</i>
Disminución PCR	$1,2 \pm 5,5$	$5,8 \pm 5,9$	<i>n.s.</i>
Disminución IL-6 (pg/ml)	$0,1 \pm 0,6$	$1,1 \pm 1,2$	<i>n.s.</i>
Incremento CTX (ng/ml)	$0,36 \pm 0,1$	$0,26 \pm 0,2$	<i>n.s.</i>
Incremento P1NP (ng/ml)	$23,12 \pm 7,4$	$23,53 \pm 7,7$	<i>n.s.</i>

Datos expresados como media $\pm$ desviación estándar. *n.s.*: $p > 0,05$.

Tampoco se vio ninguna diferencia estadísticamente significativa en el %EIMCPE ($46,7 \pm 10,7$ vs. $45,3 \pm 11$ %; $p = 0,7$) y el FFM to TWL ($26,45 \pm 10,7$ vs. $23,31 \pm 8,2$ %; $p = 0,4$).

Dinamometría

Se observó una menor pérdida de la fuerza de agarre por dinamometría en el grupo intervención frente a control, aunque no fue estadísticamente significativa ($0,8 \pm 4$ vs. $1,5 \pm 5$ kg; $p = 0,2$).

Marcadores analíticos

En sangre fueron significativamente mayores los niveles de prealbúmina en el grupo intervención (21 ± 1 vs. $18 \pm 0,8$ mg/dl $p = 0,04$) pero no hubo diferencias significativas en los niveles de albúmina ($41,3 \pm 1,4$ vs. $41,9 \pm 2,2$ g/L; $p = 0,4$).

Los cambios en marcadores musculares según grupos no tuvieron diferencias significativas ni en irisina ($0,9 \pm 11,5$ vs. $4,7 \pm 5,7$ ng/ml; $p = 0,3$) ni en CK.

La disminución de los marcadores de inflamación fue similar en ambos grupos sin diferencias significativas en la disminución de IL6 ($0,1 \pm 0,6$ vs. $1,1 \pm 1,2$ pg/ml; $p = 0,5$), ni de la PCR ($1,2 \pm 5,5$ vs. $5,8 \pm 5,9$ mg/L; $p = 0,5$).

El aumento de los MRO tampoco varió de manera significativa por grupos siendo para β -CTX ($0,36 \pm 0,1$ vs. $0,26 \pm 0,2$ ng/ml) y para P1NP ($23,12 \pm 7,4$ vs. $23,53 \pm 7,7$ ng/ml). Ni hubo diferencias significativas en la reducción en los niveles de esclerostina ($13,6 \pm 25,8$ vs. $0,9 \pm 27,3$ pg/ml; $p = 0,2$) ni en el aumento del GLP-2 ($0,2 \pm 10,5$ vs. $1,8 \pm 6,1$ ng/ml; $p = 0,6$). Estos resultados se resumen en la tabla IV.

DISCUSIÓN

El interés de este estudio queda patente ante el resultado que pone de manifiesto la notable pérdida de masa muscular de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica y que además va acompañada de una disminución significativa en el ángulo de fase. Estos resultados son consistentes con los publicados por otros grupos como el de Comas Martínez y cols. (2), que vieron una pérdida temprana y continuada de masa magra tras la cirugía bariátrica en 85 pacientes seguidos durante dos años.

Nuestros datos implican, en la práctica clínica, la necesidad de priorizar el cuidado de la masa muscular durante el seguimiento de estas personas y poner las herramientas necesarias para cribar, prevenir y tratar la sarcopenia.

Por ello, en la valoración postquirúrgica de estos pacientes, la guía clínica elaborada por la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (10) destaca la necesidad de asegurar un adecuado aporte proteico en cuanto a la "cantidad" ya que sugiere la suplementación inicial con módulos de proteínas en polvo para cubrir los requerimientos diarios de 60 g de proteína. No obstante, no especifican ninguna recomendación sobre la

"calidad" de dicha proteína o el beneficio de la suplementación específica con HMB. En otras poblaciones sí que se ha descrito un beneficio con fórmulas enriquecidas con HMB tanto para la mejora de la masa muscular (11-14) como para la mejora de la supervivencia del paciente hospitalizado (15).

No obstante, son muy pocos los estudios que han realizado una intervención nutricional comparando distintas suplementaciones proteicas en las personas sometidas a tratamiento quirúrgico de la obesidad. Clements y cols. (16), al igual que en nuestro trabajo, tampoco encontraron beneficio de la suplementación con HMB frente a un placebo en 30 pacientes sometidos a *bypass* gástrico seguidos durante 8 semanas. En 2022, la revista *Nutrients* publicó un estudio de intervención (17) en 60 pacientes sometidos a *bypass* gástrico en el que se compararon tres tipos de suplementación (peptídica, enriquecida con HMB y producto control), objetivándose el mayor beneficio de prevención de la pérdida de masa libre de grasa en el porcentaje total de peso perdido con la fórmula peptídica y no con la enriquecida con HMB.

Una posible explicación de la falta de diferencias significativas entre ambas ramas de nuestro estudio es que todos los pacientes recibieron una intervención nutricional con un suplemento proteico adecuado. En otros de los estudios, en diferentes poblaciones, en los que se objetiva beneficio con las fórmulas enriquecidas con HMB, el comparador es el placebo y no hay aporte proteico. En el caso del grupo de control de nuestro estudio, el suplemento proteico de caseinato cálcico aportaba 3 g de leucina al día. Y el aporte de leucina también se ha asociado a beneficios a nivel muscular (18-20), lo que hace preciso que se lleven a cabo estudios de intervención nutricional siempre con un comparador activo.

También cabe destacar, en cuanto a los resultados de los marcadores analizados, el importante y significativo incremento de los marcadores de remodelado óseo. Este incremento de los MRO también es consistente con datos publicados en pacientes sometidos a distintas técnicas de cirugía bariátrica (21) y abre la puerta a la investigación del papel que juegan el músculo y las miquinas en los cambios objetivados en el remodelado óseo de estos pacientes y viceversa, el papel de los MRO en la sarcopenia. De hecho, un estudio recientemente publicado (22) ha encontrado en 331 pacientes que el aumento del marcador de resorción ósea β -CTX es un factor de riesgo de sarcopenia. Y es probable que, aunque tradicionalmente se hayan considerado por separado estas dos entidades, ambas se encuentren estrechamente y bidireccionalmente relacionadas (23).

Un punto fuerte a destacar del estudio es la buena correlación y análisis de concordancia entre las técnicas BIA y DXA, lo cual es de gran utilidad para la práctica clínica habitual en las consultas de Nutrición.

Este estudio tiene como principal limitación el tamaño muestral ya que el reclutamiento estuvo condicionado por el cierre de quirófanos en el contexto de la pandemia por Sars-Cov2. Otra limitación a considerar es la adherencia, aunque todos los participantes, el 100 %, tomaron la suplementación prescrita más del 75 % de los días indicados. No obstante, y pese a proporcionarlos de manera gratuita sin coste para el paciente, solo se

consiguió una adherencia completa durante los tres meses de seguimiento de todas las tomas del suplemento del 71 %; es decir, un 29 % de los participantes reconoció que durante el seguimiento olvidó alguna toma, cambió el horario o lo dejó de tomar de manera voluntaria algún día. No obstante, los datos reportados de adherencia a la suplementación nutricional en la revisión sistemática realizada por Hubbard GP y cols. (24) son de un 78 % de la toma de suplementación prescrita.

Se precisan futuras investigaciones en esta área para poder determinar el beneficio de la suplementación con HMB en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, así como investigar el momento o “timing” de mayor beneficio en el anabolismo muscular y la utilidad de un programa de entrenamiento de ejercicio físico asociado con la suplementación de HMB para favorecer el mantenimiento de la masa y función muscular y mejorar el metabolismo óseo. Finalmente, una consideración necesaria es la necesidad de marcadores bioquímicos de remodelado muscular (al igual que los del remodelado óseo) que nos aporten información sobre los cambios metabólicos en el músculo, con una alta correlación con el proceso del anabolismo muscular, y así poder definir la mejor pauta de suplementación proteica en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Tras la cirugía bariátrica se ha objetivado una reducción significativa del peso tanto a expensas de la masa grasa como a expensas de la masa magra en todos los pacientes. La suplementación con HMB no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas frente a la suplementación proteica habitual para preservar la masa y la función musculares. Los niveles de prealbúmina alcanzados con la suplementación con HMB fueron significativamente mayores. Son necesarios más estudios para investigar el efecto del HMB en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386:964-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6
- Martínez MC, Meli EF, Candia FP, Filippi F, Vilallonga R, Cordero E, et al. The Impact of Bariatric Surgery on the Muscle Mass in Patients with Obesity: 2-Year Follow-up. *Obes Surg* 2022;32(3):625-33. DOI: 10.1007/s11695-021-05815-x
- Mechanick JJ, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update. *Endocr Pract* 2019;25(12):1346-59. DOI: 10.4158/GL-2019-0406
- Martínez-Ortega AJ, Oliveira G, Pereira-Cunill JL, Arraiza-Irigoyen C, García-Almeida JM, Irlés Rocamora JA, et al. Recommendations Based on Evidence by the Andalusian Group for Nutrition Reflection and Investigation (GARIN) for the Pre- and Postoperative Management of Patients Undergoing Obesity Surgery. *Nutrients* 2020;12(7):2002. DOI: 10.3390/nu12072002
- Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, Kong X, Feng Z, et al. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids* 2016;48(1):41-51. DOI: 10.1007/s00726-015-2067-1
- Ananieva EA, Powell JD, Hutson SM. Leucine Metabolism in T Cell Activation: mTOR Signaling and Beyond. *Adv Nutr* 2016;7(4):798S-805S. DOI: 10.3945/an.115.011221
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 2012;35(2):383-8. DOI: 10.2337/dc11-1334
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(4):601. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Sabench Pereferrer F, Domínguez-Adame Lanuza E, Ibarzabal A, Socas Macías M, Valentí Azcárate V, García Ruiz de Gordejuela A, et al. Criterios de calidad en cirugía bariátrica: revisión de conjunto y recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos y de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. *Cir Esp* 2017;4:16. DOI: 10.1016/j.ciresp.2016.09.007
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Bruyère M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2021;40(7):4745-61. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031
- Prado CM, Orsso CE, Pereira SL, Atherton PJ, Deutz NEP. Effects of β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB) supplementation on muscle mass, function, and other outcomes in patients with cancer: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13(3):1623-41. DOI: 10.1002/jcsm.12952
- Rathmacher JA, Pitchford LM, Khoo P, Angus H, Lang J, Lowry K, et al. Long-term Effects of Calcium β -Hydroxy- β -Methylbutyrate and Vitamin D3 Supplementation on Muscular Function in Older Adults with and Without Resistance Training: A Randomized, Double-blind, Controlled Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75(11):2089-97. DOI: 10.1093/gerona/glaa218
- Yang C, Song Y, Li T, Chen X, Zhou X, Pan Q, et al. Effects of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Supplementation on Older Adults with Sarcopenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Nutr Health Aging* 2023;27(5):329-39. DOI: 10.1007/s12603-023-1911-1
- Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, Matarese LE, Tappenden KA, Baggs GE, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr* 2021;40(3):1388-95. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.031
- Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35(1):18-26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010
- Clements RH, Saraf N, Kakade M, Yellumhanthi K, White M, Hackett JA. Nutritional effect of oral supplement enriched in beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine on resting metabolic rate after laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc* 2011;25(5):1376-82. DOI: 10.1007/s00464-010-1371-9
- Comas Martínez M, Fidiello Meli E, Palmas Candia F, Cordero E, Hernández I, Vilallonga R, et al. Protein Supplementation with Short Peptides Prevents Early Muscle Mass Loss after Roux-en-Y-Gastric Bypass. *Nutrients* 2022;14(23):5095. DOI: 10.3390/nu14235095
- Rondanelli M, Cereda E, Klersy C, Faliva MA, Peroni G, Nichetti M, et al. Improving rehabilitation in sarcopenia: a randomized-controlled trial utilizing a muscle-targeted food for special medical purposes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11(6):1535-47. DOI: 10.1002/jcsm.12532
- Dimori S, Leoni G, Fior L, Gasparotto F. Clinical nutrition and physical rehabilitation in a long-term care setting: preliminary observations in sarcopenic older patients. *Aging Clin Exp Res* 2018;30(8):951-8. DOI: 10.1007/s40520-017-0859-8
- Conde Maldonado E, Marqués-Jiménez D, Casas-Agustench P, Bach-Faig A. Effect of supplementation with leucine alone, with other nutrients or with physical exercise in older people with sarcopenia: a systematic review. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2022;69(8):601-13. DOI: 10.1016/j.endien.2022.11.012
- Muschitz C, Kocijan R, Marterer C, Nia AR, Muschitz GK, Resch H, et al. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):891-901. DOI: 10.1210/jc.2014-3367
- Xie W, He M, Yu D, Li H, Jin H, Ji B, et al. Correlation study between bone metabolic markers, bone mineral density, and sarcopenia. *J Endocrinol Invest* 2024;47(6):1559-72. DOI: 10.1007/s40618-023-02252-8
- Polito A, Barnaba L, Ciarapica D, Azzini E. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int J Mol Sci* 2022;23(10):5591. DOI: 10.3390/ijms23105591
- Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr* 2012;31(3):293-312. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.020



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea tras una intervención dietética nutricional desde atención primaria

Evaluation of adherence to the Mediterranean diet after a nutritional dietary intervention from primary care

Carmen Celada Roldán¹, Jaime López Díez¹, Faustino Rider¹, M.ª Ángeles Cerezuela Abarca¹, Belén Almudena Tárraga Marcos², Pedro J. Tárraga López³

¹Centro de Salud de Cartagena. Cartagena, Murcia. ²Centro Base de Bienestar Social. Albacete. ³Facultad de Medicina. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete

Resumen

Introducción: en la actualidad existen cambios en el estilo de vida que han ido modificando la cultura nutricional, alejándonos de la dieta mediterránea (DMed) y adquiriendo un estilo de vida más sedentario, hecho que ha contribuido a un aumento significativo de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y por consiguiente a un incremento global del síndrome metabólico (SM) y de las enfermedades cardiovasculares (ECV), que en el siglo XXI continúan siendo la primera causa de morbilidad. Para reducir esta pandemia, se requiere un abordaje multidisciplinar enfocado en la aplicación de estrategias de prevención primaria y secundaria de los FRCV modificables, centradas en la promoción y educación nutricional mediante la promoción desde la infancia de un estilo de vida y una alimentación más saludable, como la que engloba la DMed. Este patrón dietético junto al ejercicio físico, ha demostrado contribuir a la prevención primaria y secundaria de la DM2 y de los FRCV coexistentes.

Objetivo: determinar la adherencia inicial a la DMed en pacientes con DM2 controlada y analizar los efectos de una intervención educativa nutricional desde atención primaria (AP) sobre el control glucémico y el grado de adherencia a la dieta mediterránea posintervención y su relación.

Material y métodos: estudio observacional descriptivo y estudio analítico cuasi experimental (antes-después) en 93 pacientes diagnosticados de DM2 con mal control glucémico (glicada $\geq 7\%$), realizado en varios centros de salud de Albacete y Cuenca entre 2018 y 2019, en el cual se evalúa la relación entre la adherencia a la DMed y los FRCV, antes y después de una intervención educativa sobre DMed. Se les administra una hoja de recogida de datos que incluye una encuesta de grado de adherencia a la DMed (MEDAS-14) al inicio y a los 6 meses, tras realizar una educación sobre DMed en las consultas médicas y de enfermería de AP. Se analizaron las variables pre y posintervención: grupos de edad, sexo, años de evolución de la DM2, índice de masa corporal (IMC), así como la glucemia basal (GB) y la glicada (HbA1c). Se relaciona la variable principal «MEDAS-14» con el resto de las variables.

Resultados: tanto el mal control glucémico como el tener un IMC elevado están en relación con una baja adherencia a la DMed. Preintervención la puntuación de la encuesta de adhesión a la DMed fue relativamente baja ($7,44 \pm 0,22$ puntos), siendo en mujeres (7,66 puntos) que en hombres (7,1 puntos). Pese a existir un consumo alto de aceite de oliva, se consume una gran cantidad de productos procesados (bebidas azucaradas, mantequilla, repostería comercial), existiendo un bajo consumo de frutas, pescado y frutos secos. Las cifras elevadas de GB también están relacionadas con la baja adherencia a la DMed ($p < 0,04$), así como el incremento de la ($p < 0,06$). Posintervención, se incrementa en $1,09 \pm 2,56$ puntos la adherencia a la DMed (8,55 puntos). Siendo los hombres los que presentan 0,4 puntos más (8,7 puntos) que las mujeres (8,4 puntos). Los mayores cambios han sido en relación al aumento de consumo de carne blanca, de aceite de oliva, de frutos secos, de verdura y de sofrito, y una disminución de consumo de procesados.

Conclusiones: en los pacientes diabéticos con mal control, una intervención educativa nutricional que fomenta la DMed desde la AP, mejora la adhesión a dicha dieta, incrementando el consumo de alimentos saludables y disminuyendo los perjudiciales, optimizando así el control metabólico.

Palabras clave:

Dieta mediterránea.
Diabetes tipo 2. Obesidad.
MEDAS-14. Factores de
riesgo cardiovascular.
Educación nutricional.

Recibido: 28/05/2023 • Aceptado: 03/12/2023

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Celada Roldán C, López Díez J, Rider F, Cerezuela Abarca MÁ, Tárraga Marcos BA, Tárraga López PJ. Evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea tras una intervención dietética nutricional desde atención primaria. Nutr Hosp 2025;42(3):509-516
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04786>

Correspondencia:

Pedro J. Tárraga López. Facultad de Medicina.
Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete
e-mail: ptjarraga@sescam.jccm.es

Abstract

Introduction: currently there are changes in lifestyle that have been modifying the nutritional culture, moving away from the Mediterranean diet (DMed) and acquiring a more sedentary lifestyle, a fact that has contributed to a significant increase in risk factors. (CVRF) such as obesity and type 2 diabetes *mellitus* (DM2), and consequently to a global increase in metabolic syndrome (MS) and cardiovascular diseases (CVD), which in the 21st century reinforces being the first cause of morbidity and mortality. To reduce this pandemic, a multidisciplinary approach is required focused on the application of primary and secondary prevention strategies for modifiable CVRFs, focused on nutritional promotion and education through the promotion of a healthier lifestyle and diet from childhood, as the one that encompasses the MedD. This dietary pattern, together with physical exercise, has been shown to contribute to the primary and secondary prevention of DM2 and coexisting CVRF.

Objective: to determine the initial adherence to the DMed in patients with poorly controlled type 2 diabetes and to analyze the effects of a nutritional educational intervention from Primary Care on glycemic control and the degree of adherence to the Mediterranean diet post-intervention and their relationship.

Material and methods: descriptive observational study and quasi-experimental analytical study (before-after) in 93 patients diagnosed with type 2 diabetes *mellitus* with poor glycemic control ($A1c \geq 7\%$), carried out in various health centers in Albacete and Cuenca between 2018 and 2019, in which the relationship between adherence to MedDM and CVRF is evaluated, before and after an educational intervention on MedDM. They are administered a data collection sheet that includes a MedD adherence survey (MEDAS-14) at baseline and at 6 months, after completing an education on MedD in Primary Care (PC) medical and nursing consultations). The pre- and post-intervention variables were analyzed: age groups, sex, years of evolution of DM2, body mass index (BMI), as well as basal glycemia (GB) and glycosylated hemoglobin (A1c). The main variable "MEDAS-14" is related to the rest of the variables.

Results: both poor glycemic control and having a high BMI are related to low adherence to the Mediterranean diet. Pre-intervention the score of the survey of adherence to the Mediterranean diet was relatively low (7.44 ± 0.22 points), being in women (7.66 points) than in men (7.1 points). Despite the high consumption of olive oil, a large number of processed products are consumed (sweetened beverages, butter, commercial confectionery), with a low consumption of fruit, fish and nuts. The high levels of basal glycemia are also related to the low adherence to the Mediterranean diet ($p < 0.04$), as well as the increase in glycosylated hemoglobin ($p < 0.06$). Post-intervention, adherence to the DMed increased by 1.09 ± 2.56 points (8.55 points). Men being those who present 0.4 points more (8.7 points) than women (8.4 points). The biggest changes have been in relation to the increase in the consumption of white meat, olive oil, nuts, vegetables and stir-fry, and a decrease in the consumption of processed foods.

Conclusions: in diabetic patients with poor control, a nutritional educational intervention that promotes MedDM from PC improves adherence to said diet, increasing the consumption of healthy foods and decreasing harmful ones, thus optimizing metabolic control. Keywords Mediterranean diet, type 2 diabetes, obesity, MEDAS-14, cardiovascular risk factors, nutritional education.

Keywords:

Mediterranean diet.
MEDAS. Nutritional
intervention. Diabetes.

INTRODUCCIÓN

La nutrición humana, ha sido esencial en la evolución del hombre, modificándose los hábitos alimentarios a lo largo de la historia. Los cambios del estilo de vida derivados de una reducción de actividad física, presiones laborales, nuevas formas de teletrabajo, generalización de la utilización de dispositivos electrónicos y acceso ilimitado al mercado de consumo alimentario en los países desarrollados, han ido modificando la cultura nutricional, transformando los hábitos de nuestra dieta tradicional desde la infancia (1). Así mismo, el estado de confinamiento COVID-19, ha implicado modificaciones en los hábitos de vida y en los perfiles dietéticos de la población (2).

La DMed clásicamente se define como el patrón de alimentación propio de principios de los años sesenta en los países del área mediterránea (Grecia, sur de Italia y España) (3). Sus principales características son: a) alto consumo de grasas principalmente en forma de aceite de oliva; b) elevado consumo de cereales integrales, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) consumo moderado-alto de pescado; d) consumo moderado-bajo de carne blanca y productos lácteos; e) bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne; y f) consumo moderado de vino con las comidas. Este patrón y las proporciones de los distintos alimentos que lo componen se muestran gráficamente en forma de una "pirámide alimentaria" (4). En la última actualización, se han añadido aspectos relacionados con hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y compartir la mesa con familiares y amigos (5).

Al analizar la situación actual de España, país donde existe una alta prevalencia de la DM2 junto con la obesidad (diabesidad), dos de las grandes epidemias del siglo XXI que incrementan las ECV siendo

la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial y en España, derivada de los hábitos de vida actuales alejados de un estilo de vida mediterráneo. Por lo que se planteó valorar los efectos de la DMed en la prevención de dicha enfermedad (6-8).

Se ha demostrado que una intervención con la DMed es un instrumento muy eficaz en la prevención de la DM2 en sujetos con alto riesgo vascular (9,10).

La Asociación Americana de Diabetes (11), entre sus recomendaciones generales, hace referencia explícita a la DMed, recogiendo la mejora del control glucémico y los beneficios cardiovasculares de ésta en los pacientes con DM2. Si bien como decíamos se ha demostrado sistemáticamente que la DMed ayuda a proteger contra enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y metabólicas, así como numerosas enfermedades degenerativas crónicas (12-15); el efecto protector de la DMed ha sido muy diferente entre los estudios (16-18). En consecuencia, se está creando una gran cantidad de puntuaciones de adherencia de la DMed para determinar la relación entre la dieta y la salud (19). En este trabajo nos planteamos, por su facilidad de su uso, utilizar el MEDAS-14 en un grupo de pacientes diabéticos con un mal control metabólico; así como evaluar el grado de adherencia a la DMed y otras variables.

MÉTODO

Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron pacientes adultos DM2 con un mal control glucémico (HbA1c superior al 7 %) procedentes de varios centros de salud de Albacete y Cuenca durante el periodo comprendido entre junio de 2018 y

septiembre de 2019. En una *primera etapa*, se realiza un estudio observacional descriptivo para conocer el grado de adherencia a la DMed, a través de la recopilación del cuestionario de adherencia a la DMed (MEDAS-14) (20) (Fig. 1) y de los parámetros antropométricos (IMC, perímetro abdominal) y de los parámetros bioquímicos glucémicos (GB, HbA1c). En una *segunda etapa*, se realiza un estudio analítico cuasiexperimental del tipo antes-después, relacionando la variable principal "MEDAS-14" con el resto (IMC, GB, HbA1c) pre y posintervención.

El Programa de nutrición comunitaria, enmarcado en una consulta monográfica para pacientes con DM2 mal controlada, desarrolló durante 6 meses una intervención educativa nutricional realizada por enfermería y médicos de atención primaria (AP), basada en la promoción de la salud a través del estilo de vida mediterráneo (DMed, ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico) a través de grupos de coloquios, talleres teóricos-prácticos y de entrevistas motivacionales individuales, para mejorar el control metabólico en pacientes con DM2 (prevención secundaria) y así atenuar la aparición o agravamiento de complicaciones futuras y mejorar su calidad de vida (prevención terciaria).

El cuestionario MEDAS-14 (20) (Fig. 1), administrado al inicio del estudio y a los 6 meses, tras realizar una educación sobre DMed en las consultas de AP, consistente en la valoración de la adherencia a la DMed basado en el *score* de 14 punto validado también en población británica. Una puntuación superior o igual a 9 puntos es un buen nivel de adherencia, valores menores o iguales a 8 se consideran mala adherencia. Durante 6 meses en las consultas se les cita mensualmente con control peso y glucemia, insistiendo en la dieta y los estilos de vida, referenciando los alimentos de la DMed.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 24.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés en el que se observó su distribución para así poder definir puntos de corte. Se valoró para medir la adherencia a DMed, el MEDAS-14, clasificando a los participantes en dos categorías: ad-

		/ 200		
		Día	Mes	Año
1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Sí = 1 punto	☐		
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	4 o más cucharadas = 1 punto	☐		
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g.	2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto	☐		
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	3 o más al día = 1 punto	☐		
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g)	menos de 1 al día = 1 punto	☐		
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g)	menos de 1 al día = 1 punto	☐		
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	menos de 1 al día = 1 punto	☐		
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?	7 o más vasos a la semana = 1 punto	☐		
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g)	3 o más a la semana = 1 punto	☐		
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)	3 o más a la semana = 1 punto	☐		
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?	menos de 2 a la semana = 1 punto	☐		
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g)	3 o más a la semana = 1 punto	☐		
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)	Sí = 1 punto	☐		
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más a la semana = 1 punto	☐		

Figura 1.

Test de adherencia a la DMed (MEDAS-14) procedente de estudio PREDIMED.

herencia alta para una puntuación ≥ 9 , y adherencia baja si < 9 . Las variables cualitativas se presentaron mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría mientras que en las variables cuantitativas se exploró si seguían o no una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se dieron indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles). La asociación entre estos factores se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas fueron cualitativas (Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher); comparaciones de medias cuando una de ellas fue cuantitativa (t de Student, ANOVA), y si no seguían distribución normal el test de la U de Mann Whitney, Kruskal-Wallis y Friedman en el caso de medidas repetidas. Se realizaron pruebas de regresión lineal cuando la variable dependiente fue cuantitativa. En el caso de las variables cualitativas, se calculó el riesgo relativo (RR) para las diferentes proporciones y sus intervalos de confianza (IC). El análisis se complementó con representaciones gráficas. El nivel de significación estadística para este estudio fue $p \leq 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo siguiendo las Normas Deontológicas reconocidas y las Normas de Buena Práctica Clínica. En el estudio se han practicado actividades ordinarias de las consultas de AP por lo que contó con la aprobación del Comité de Investigación de la Gerencia de Albacete 321/2015. Los datos fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y se respetó la confidencialidad sobre la Protección de Datos de Carácter Personal y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente

y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Por tanto, la información generada en este estudio ha sido considerada estrictamente confidencial, entre las partes participantes.

RESULTADOS

A lo largo de los 12 meses (6 meses de intervención y 6 meses de posintervención), han participado 93 pacientes adultos diabéticos, de los cuales el 60 % eran mujeres con una edad media de 64 ± 9 años. El IMC al inicio era de 32 kg/m^2 (obesidad grado I), con una glucemia basal de 158 mg/dl y una HbA1c media del 7,88 % (mal control glucémico). Es decir, los pacientes presentaban diabetes con mal control metabólico.

PUNTUACIÓN DEL MEDAS-14 PREINTERVENCIÓN

La puntuación inicial de la encuesta de adherencia a la DMed (MEDAS-14) fue de $7,44 \pm 0,22$ puntos (baja adherencia), siendo mayor la adherencia inicial en mujeres (7,66 puntos) que en hombres (7,1 puntos).

La proporción inicial de buena adherencia a la DMed (> 9 puntos) en pacientes DM2 con mal control glucémico y metabólico (obesidad/sobrepeso, dislipemia) fue solo del 27 % (80 % en mujeres y 20 % en hombres). Es decir, un 73 % presentaron inicialmente una baja adherencia a la DMed (< 9 puntos).

En la tabla I se representa en función del sexo cada uno de los ítems del MEDAS-14 que fueron inicialmente contestados afirmativamente.

Tabla I. Ítems del MEDAS-14 contestados afirmativamente por sexo

Ítems MEDAS-14	Total	Hombre	Mujer	p
1.º Aceite de oliva I	83,9 % (n = 78)	36,6 % (n = 34)	47,3 % (n = 44)	NS
2.º Aceite de oliva II	60,2 % (n = 56)	25,8 % (n = 24)	34,4 % (n = 32)	NS
3.º Verdura	61,2 % (n = 56)	29,6 % (n = 27)	31,2 % (n = 29)	$< 0,033$
4.º Fruta	54,8 % (n = 51)	17,2 % (n = 16)	37,6 % (n = 35)	$< 0,053$
5.º Carne roja	44,1 % (n = 41)	7,5 % (n = 7)	36,6 % (n = 34)	$< 0,000$
6.º Mantequilla	21,5 % (n = 20)	3,2 % (n = 3)	18,3 % (n = 17)	NS
7.º Bebidas azucaradas	20,4 % (n = 19)	7,5 % (n = 7)	12,9 % (n = 12)	NS
8.º Vino	68,9 % (n = 64)	23,7 % (n = 22)	45,2 % (n = 42)	NS
9.º Legumbres	75,3 % (n = 70)	32,3 % (n = 30)	43 % (n = 40)	NS
10.º Pescado	38,8 % (n = 36)	19,4 % (n = 18)	19,4 % (n = 18)	NS
11.º Repostería	26,9 % (n = 25)	5,4 % (n = 5)	21,5 % (n = 20)	$< 0,015$
12.º Frutos secos	18,3 % (n = 17)	6,5 % (n = 6)	11,8 % (n = 11)	NS
13.º Carne blanca	49,5 % (n = 46)	20,4 % (n = 19)	29,1 % (n = 27)	$< 0,0466$
14.º Sofrito	5,8 % (n = 50)	19,4 % (n = 18)	34,4 % (n = 32)	NS

Fuente: Elaboración propia.

Existe inicialmente un *elevado consumo* de los siguientes alimentos: a) *aceite de oliva* (84 %), empleando el 60 % de los pacientes 2 o más cucharadas al día; b) *bebidas azucaradas* (80 %) más de una al día; c) *mantequilla, margarina o nata* (79 %) más de una ración (12 g) al día; d) *repostería comercial no casera* (73 %) más de 3 veces a la semana; e) *legumbres* (75 %) tres raciones (450 g) o más por semana; f) *vino* (69 %) tres o más vasos por semana; g) *verduras u hortalizas* (61 %) dos o más raciones al día. Un *consumo medio* de: h) *carne roja* (56 %) más de una ración (100-150 g) al día; i) *frutas* (55 %) tres o más piezas al día; j) *sofrito* (54 %) dos o más veces por semana; k) *carne de pollo, pavo o conejo* (50 %). Y un *bajo consumo*: l) *pescado* (39 %) tres raciones (300-450 g) o 12-15 piezas de mariscos semanal; m) *frutos secos* (18 %) una ración (30 g) por semana.

Se observan diferencias significativas entre sexos en 5 ítems (3.º, 4.º, 5.º, 11.º y 13.º): en mujeres es superior el consumo de frutas (38 %), de verduras (31 %) y de carne blanca (29 %), y en hombres el consumo de carne roja (92,5 %) y de repostería comercial (95 %). En ambos sexos el consumo de frutos secos fue bajo igualmente (22 %).

PUNTUACIÓN DEL MEDAS-14 POSINTERVENCIÓN

La puntuación final de la encuesta de adherencia a DMed (MEDAS-14) fue de $8,55 \pm 1,7$ puntos, incrementándose más la adherencia en hombres (8,7 puntos) que en mujeres (8,4 puntos).

Tras la educación nutricional desde AP durante 6 meses, la adherencia a la DMed se ha incrementado un 26 %, es decir, posintervención más de la mitad de los DM2 (53 %) presentan una alta adherencia a la DMed (50 % en mujeres y 56,8 % en

hombres). El incremento en ambos sexos es significativo con un incremento del 20 % en mujeres y 29 % en hombres.

En la tabla II se exponen en función del sexo, cada uno de los ítems del cuestionario MEDAS-14 que fueron contestados afirmativamente tras la intervención nutricional. Siendo estadísticamente significativos ($p < 0,005$) 6 de los 14 ítems (ítem n.º 4, 6, 7, 11, 12 y 14).

Existe un *elevado consumo* de los siguientes alimentos: a) *aceite de oliva* (89 %) como principal grasa para cocinar, empleando el 87 % de los pacientes, 2 o más cucharadas al día; b) *legumbres* (85 %) tres raciones (450 g) o más por semana; c) *verduras u hortalizas* (84 %) dos o más raciones al día; d) *carne de pollo, pavo o conejo* (85 %); e) *sofrito* (74 %) dos o más veces por semana; Existe un consumo medio de: f) *vino* (58 %) tres o más vasos por semana; g) *fruta* (56 %) tres o más piezas al día; *bebidas azucaradas* (56 %) más de una al día; h) *repostería comercial no casera* (49,5 %) más de 3 veces a la semana; i) *mantequilla, margarina o nata* (47 %) más de una ración (12 g) al día; j) *frutos secos* (45 %) una ración (30 g) por semana. Existe un *bajo consumo* de: k) *pescado* (40 %) tres raciones (300-450 g) o 12-15 piezas de mariscos a la semana.

COMPARACIÓN DATOS PRE Y POSINTERVENCIÓN

Tras 6 meses de la intervención educativa nutricional impartida desde AP, se ha incrementado en $1,09 \pm 2,56$ puntos la adherencia a la DMED (8,55 puntos). Siendo los hombres los que presentan 0,4 puntos más (8,7 puntos) que las mujeres (8,4 puntos).

En la figura 2 se muestra la evolución de la adherencia a la DMed en los DM2 pre y posintervención. A *nivel global* los ma-

Tabla II. Ítems del MEDAS-14 final afirmativos, por sexo

Ítems MEDAS-14	Total	Hombre	Mujer	p
1.º Aceite de oliva I	89,2 % (n = 83)	34,4 % (n = 32)	54,8 % (n = 51)	NS
2.º Aceite de oliva II	87,1 % (n = 81)	37,6 % (n = 35)	49,5 % (n = 46)	NS
3.º Verdura	83,9 % (n = 78)	31,2 % (n = 29)	52,7 % (n = 49)	NS
4.º Fruta	55,9 % (n = 52)	17,2 % (n = 16)	38,7 % (n = 36)	< 0,037
5.º Carne roja	65,6 % (n = 61)	24,7 % (n = 23)	40,9 % (n = 38)	NS
6.º Mantequilla	52,7 % (n = 49)	18,3 % (n = 17)	34,4 % (n = 32)	< 0,009
7.º Bebidas azucaradas	44,1 % (n = 41)	23,7 % (n = 22)	20,4 % (n = 19)	< 0,013
8.º Vino	58,1 % (n = 52)	23,7 % (n = 22)	34,4 % (n = 32)	NS
9.º Legumbres	84,9 % (n = 79)	33,3 % (n = 31)	51,6 % (n = 48)	NS
10.º Pescado	39,8 % (n = 37)	15,1 % (n = 14)	24,7 % (n = 23)	NS
11.º Repostería	50,5 % (n = 47)	24,7 % (n = 23)	25,8 % (n = 24)	< 0,053
12.º Frutos secos	45,2 % (n = 42)	22,6 % (n = 21)	22,6 % (n = 21)	< 0,053
13.º Carne blanca	85 % (n = 79)	32,3 % (n = 30)	52,7 % (n = 49)	NS
14.º Sofrito	74,2 % (n = 69)	36,6 % (n = 34)	37,6 % (n = 35)	< 0,001

Fuente: elaboración propia.

yores cambios han sido en relación al aumento de consumo de carne blanca (35,5 %), de aceite de oliva (27 %), de frutos secos (26,9 %), de verdura (22,7 %), de sofrito (20,4 %), de legumbres (9,6 %), la disminución del consumo de mantequilla (31,5 %) y la disminución de consumo de bebidas carbonatadas (23,7 %), de repostería (23,6 %), de carne roja (21,5 %) y de vino (10,8 %).

En las figuras 3 y 4 se muestran en función del sexo, la evolución en la adherencia a la DMed: En *mujeres* se ha incrementado

de forma significativa ($p \leq 0,05$), el consumo de aceite de oliva (15 %) y de frutos secos (10,8 %) y ha disminuido de forma significativa el consumo de mantequilla (16 %), de vino (10,8 %) y de repostería (4,3 %). En *hombres* se ha incrementado de forma significativa el consumo de frutos secos (16,1 %), de aceite de oliva (12 %) y ha disminuido el consumo de repostería (19,3 %), de carne roja (17,2 %) y mantequilla (15 %), sin modificar el consumo de vino.

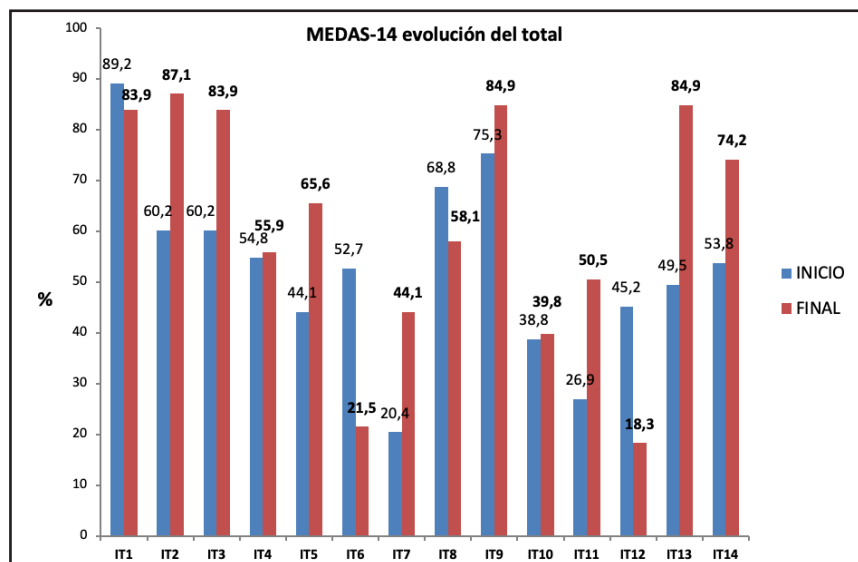


Figura 2.

Ítems MEDAS-14 evolución total pre y posintervención. Fuente: Elaboración propia.

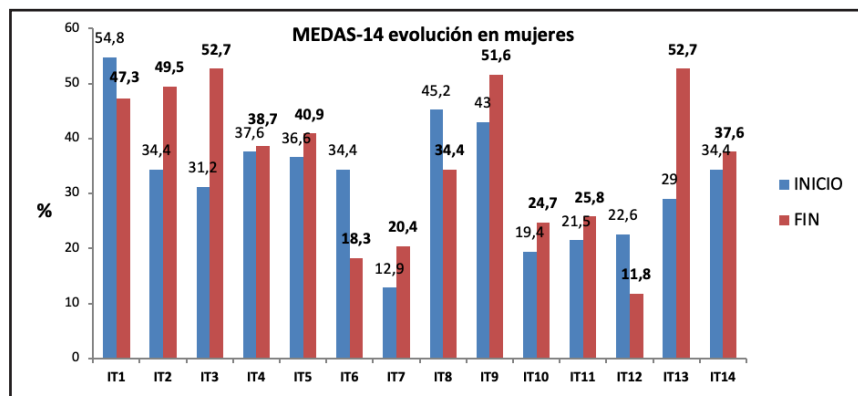


Figura 3.

Ítems MEDAS-14 evolución posintervención en mujeres. Fuente: Elaboración propia.

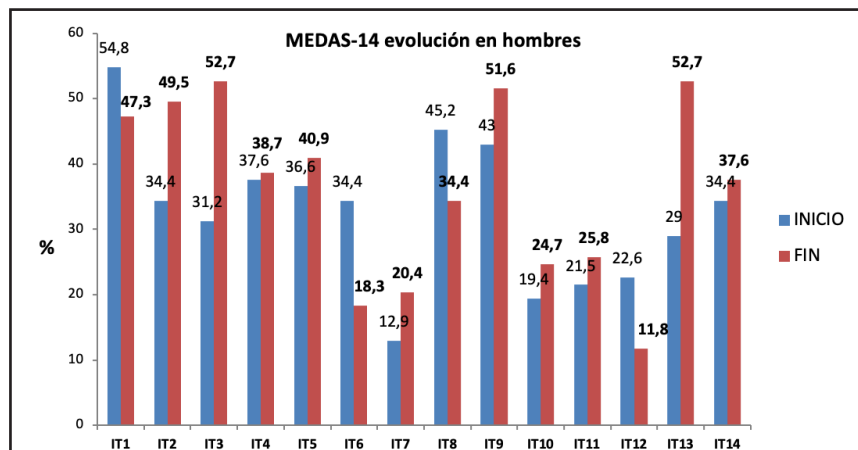


Figura 4.

Ítems MEDAS-14 evolución posintervención en hombres. Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Hoy en día, es aceptada y documentada la relación entre la DMed y sus beneficios sobre los FRCV (DM2, HTA, Obesidad, dislipemia y tabaquismo), pues el origen de muchas enfermedades son unos hábitos de vida inadecuados (21-23). Por lo que en la actualidad al ser reconocida como uno de los patrones dietéticos más saludables, se está imponiendo como alternativa a nivel mundial para el control de las ECV (7,13,14,23).

En este trabajo se manifiesta que los pacientes con DM2 mal controlada presentan una baja adherencia a la DMed inicial (7,21 puntos), la adherencia a la DMed de las mujeres fue superior (7,66 puntos) a la adherencia de los hombres (7,1 puntos). Hallazgos consistentes con estudios previos como la *cohortes española EPIC* (24) ($n = 41\,078$), el *estudio SUN* (25,26) ($n = 13\,609$) y el *estudio ENRICA* (27) ($n = 12\,948$), en los que se observó una alimentación más saludable en las mujeres. En contraste, *Vidal-Peracho y cols.* (28) encontraron que los hombres tenían mayor puntuaciones en el MEDAS-14. En el *estudio PREDIMED* (29) y en el *PREDIMED-PLUS* (30), se obtuvieron respectivamente unas puntuaciones MEDAS-14 de 8 puntos y MEDAS-17 de 8,7 puntos, sin especificar por sexos.

En nuestro estudio, al desglosar los 14 ítems del cuestionario MEDAS-14, se observan diferencias significativas ($p < 0,001$) entre sexo, siendo en mujeres superior el consumo de frutas, verduras y de carne blanca. En hombres, sin embargo, fue superior el consumo de carne roja y de repostería comercial. Siendo igual el consumo bajo de frutos secos. Es decir, las mujeres inicialmente tienen unos hábitos más saludables que los hombres. En contraste, en el estudio *Vidal-Peracho y cols.* (28), el análisis de los 14 ítems del PREDIMED en diabéticos y no diabéticos muestra diferencias solo en las preguntas n.º 2, 12 y 14 en mujeres, que presentan peor adherencia. A su vez, en el *trabajo DIME-EAHFE* (31), la mayor edad y la mayor presencia de insuficiencia cardíaca en mujeres justifica un menor consumo de aceite, vino, legumbres, frutos secos y sofrito, así como un mayor consumo de pescado.

Asimismo, podemos observar cómo una mínima intervención de educación nutricional a favor de la DMed desde AP, sin coincidir con otras acciones terapéuticas ni modificar otros tratamientos o imponer una dieta hipocalórica, aumenta el grado de adherencia de 7,44 a 8,55 puntos y esto mejora los parámetros glucémicos: GB (de 157,6 mg/dl a 126 mg/dl) y HbA1c (de 7,8 % a 6,9 %). La intervención nutricional desde las consultas de AP se ha convertido en una de las herramientas más útiles en el intento de disminuir las enfermedades con una alta prevalencia y morbimortalidad, lo que convierte en fundamental la educación nutricional poblacional como estrategia básica del tratamiento. Hasta este momento, los datos disponibles son escasos, lo que se debe a los diferentes defectos metodológicos utilizados. Esto plantea dificultades a la hora de generalizar las recomendaciones nutricionales, considerando que las más efectivas son las que combinan educación nutricional, consejo dietético y ejercicio físico, junto con estrategias que favorecen el cambio de conducta³. De acuerdo con nuestros resultados, en el *estudio PREDIMED* (29) en una población con alto RCV (50 % con

DM2), se apreció una adherencia similar con una puntuación de $8,7 \pm 2,0$. En los sujetos incluidos en el *estudio PREDIMED-PLUS* (30), la adherencia basal a la DMed resultó similar en sujetos con DM2 y en aquellos sin DM2. La intervención nutricional consigue una mejora significativa en el cumplimiento de la gran mayoría de ítems a los 6 meses y al año de seguimiento y, por tanto, en la puntuación total de la adherencia.

En este trabajo, existe una evolución satisfactoria de los parámetros clínicos posintervención en ambos grupos (buena/baja adherencia a la DMed), objetivando en los de baja adherencia una mejor evolución analítica, hecho que podría deberse a que al presentar un peor control analítico basal, tras establecer una mínima modificación dietética, su margen de mejora es más amplio, comparado con los de buena adherencia cuyos parámetros analíticos se encuentran más próximos o dentro del marco de valores de referencia. El seguimiento de la *cohortes SUN* (26) demostró que los pacientes DM2 con mayor adherencia a la DMed tras una intervención nutricional tenían menor HbA1c y que la mortalidad por cualquier causa fue menor en el 37 %. Recientemente la redIAPP (red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud) publicó los resultados del *estudio EMID* (2019) (32), ECA sobre la efectividad de una intervención multifactorial sobre alimentación basada en el patrón de la DMed y ejercicio físico junto al apoyo de diferentes TIC atendidos en AP en la Unidad de Investigación Alamedilla (Salamanca) que incluyó actividades grupales y comunitarias.

A su vez, a pesar de que inicialmente las mujeres presentaron 0,56 puntos más, tras la intervención nutricional, la adherencia se mejoró algo más en hombres (8,7 puntos) que en mujeres (8,4 puntos), incrementándose casi 2 puntos y 1 punto respectivamente. A diferencia de lo observado por *Sánchez Villegas y cols.* (33) en cuanto a que las mujeres eran más cumplidoras. Dicho de otra manera, se han incrementado el consumo de alimentos saludables y disminuido el consumo de alimentos ultraprocesados, sobre todo en mujeres.

En definitiva, una intervención educativa nutricional desde atención primaria mejorará la adherencia a la DMed y esto implicará un mejor control global de los diabéticos, ya que como mostró el *estudio Lyon Diet Heart* (34) o el *PREDIMED* (29) y el *PREDIMED-PLUS* (30), una mejor adhesión a la DMed (11-17 puntos) tenía asociaciones inversas con HTA, dislipemia y obesidad.

CONCLUSIONES

Las personas con diabetes y mal control metabólico presentan una mala adherencia inicial a la DMed, incrementando su riesgo cardiovascular. Al abordar forma holística e individual a través de una intervención dietética nutricional que fomente esta DMed, se ha demostrado que mejora la adherencia a la DMed en estos pacientes y con ello su control metabólico.

Por lo que demostrada la eficacia de un patrón de DMed en la prevención de las ECV, debería dedicarse mayor atención las medidas higiénico-dietéticas, a través de intervenciones dietéticas desde un abordaje multidisciplinar del equipo de AP, para

promocionar el estilo de vida mediterráneo y conseguir mejorar los hábitos alimentarios poco saludables que hemos adquirido en los últimos años y que están repercutiendo negativamente en nuestra salud desde la infancia, incrementando la morbilidad por ECV.

BIBLIOGRAFÍA

- Navarrete EM, Fernández-Villa T, Gamero A, Nava-González EJ, Almendra Pegueros R, Benítez N, et al. Balance del año 2020 y nuevos propósitos de 2021 para abordar los objetivos propuestos en el Plan Estratégico 2020-2022. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética* 2021;25(1):1-4. DOI: 10.14306/renhyd.25.1.1268
- Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, et al. Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients* 2020;12:1730. DOI: 10.3390/nu12061730
- Valera G, Requejo AM, Ortega R, Zamora S, Salas J, Cabrerizo L, et al. Dieta Mediterránea en el siglo XXI: posibilidades y oportunidades. Libro blanco de la alimentación en España. Sociedad Española de Nutrición. Madrid; 2013;10:221-9.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and Cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14(12):2274-84. DOI: 10.1017/S1368980011002515
- Keys A. Seven countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1980. DOI: 10.1016/0091-7435(84)90047-1
- Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64(2):27-47. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00232.x
- Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 2012;41(2):377-85. DOI: 10.1093/ije/dyq250
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34(1):14-9. DOI: 10.2337/dc10-1288
- Granado-Casas M, Alcubierre N, Martín M, Real J, Ramírez-Morros AM, Cuadrado M, et al. Improved adherence to Mediterranean diet in adults with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Nutr* 2019;58(6):2271-9. DOI: 10.1007/s00394-018-1777-z
- Granado-Casas M, Ramírez-Morros A, Martín M, Real J, Alonso N, Valdeperas X, et al. Type 1 Diabetic Subjects with Diabetic Retinopathy Show an Unfavorable Pattern of Fat Intake. *Nutrients* 2018;10(9):1184. DOI: 10.3390/nu10091184
- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2016. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. *Diabetes Care* 2016;34(1):23-36. DOI: 10.2337/diaclin.34.1.3
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:1344. DOI: 10.1136/bmj.a1344
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health. *Biofactors* 2013;39(4):335-42. DOI: 10.1002/biof.1096
- Hernández-Ruiz A, García-Villanova B, Guerra Hernández EJ, Amiano P, Azpiroz M, Molina-Montes E. Description of indexes based on the adherence to the Mediterranean dietary pattern: a review. *Nutr Hosp* 2015;32(5):1872-84. DOI: 10.3305/nh.2015.32.5.9629
- Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9(1):132-46. DOI: 10.1079/phn2005936
- Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr* 2017;117(12):1645-55. DOI: 10.1017/S0007114517001593
- Barrea L, Muscogiuri G, Macchia PE, Di Somma C, Falco A, Savanelli MC, et al. Mediterranean Diet and Phase Angle in a Sample of Adult Population: Results of a Pilot Study. *Nutrients* 2017;9(2):151. DOI: 10.3390/nu9020151
- Park YM, Zhang J, Steck SE, Fung TT, Hazlett LJ, Han K, et al. Obesity Mediates the Association between Mediterranean Diet Consumption and Insulin Resistance and Inflammation in US Adults. *J Nutr* 2017;147(4):563-71. DOI: 10.3945/jn.116.243543
- Vallianou NG, Georgousopoulou E, Evangelopoulos AA, Bountziouka V, Bonou MS, Vogiatzakis ED, et al. Inverse Relationship between Adherence to the Mediterranean Diet and Serum Cystatin C Levels. *Cent Eur J Public Health* 2017;25(3):240-4. DOI: 10.21101/cejph.a4786
- Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011;141(6):1140-5. DOI: 10.3945/jn.110.135566
- Díez-Espino J, Buil-Cosiales P, Babio N, Toledo E, Corellae D, Ros E, et al. Impacto de Life's Simple 7 en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en adultos españoles de alto riesgo de la cohorte del estudio PREDIMED. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:205-11. DOI: 10.1016/j.recsp.2019.05.010
- Arnett DK, Blumenthal R, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, et al. 2019 AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(4):6-43. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
- González M, Tàrraga ML, Madrona F, Sadek IS, Tàrraga PJ, et al. Efectos de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular. *JONNPR* 2018;3:430-50.
- Bamia C, Trichopoulos D, Ferrari P, Overvad K, Bjerregaard L, Tjønneland A, et al. Dietary patterns and survival of older Europeans: the EPIC-Elderly Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr* 2007;10(6):590-8. DOI: 10.1017/S1368980007382487
- Beunza J, Toledo E, Hu F, Bes-Rastrollo M, Serrano-Martínez M, Sánchez-Villegas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(6): 1484-1493. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29764.
- Díaz-Gutiérrez J, Ruiz-Canela M, Gea A, Fernández-Montero A, Martínez-González MÁ. Association Between a Healthy Lifestyle Score and the Risk of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *Rev Esp Cardiol* 2018;71(12):1001-9. DOI: 10.1016/j.rec.2017.10.038
- Gualler-Castillón P, Pérez RF, García EL, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(5):367-73. DOI: 10.1016/j.recsp.2013.08.014
- Vidal-Peracho C, Tricás-Moreno JM, Lucha-López AC, Lucha-López MO, Camuñas-Pescador AC, Caverni-Muñoz A, et al. Adherence to Mediterranean Diet Pattern among Spanish Adults Attending a Medical Centre: Non diabetic Subjects and Type 1 and 2 Diabetic Patients. *J. Diabetes Res* 2017;11:57-9. DOI: 10.1155/2017/5957821
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Işabel Cova MA, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. *PREDIMED. Ann Intern Med* 2006;145:1-11. DOI: 10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004
- Álvarez I, Martínez-González MA, Sánchez-Taintaa A, Corellae D, Díaz-López A, Fitó M, et al. Dieta mediterránea hipocalórica y factores de riesgo cardiovascular: análisis transversal de PREDIMED-Plus. *Rev Esp Cardiol* 2019;72(11):925-34. DOI: 10.1016/j.recsp.2018.08.007
- Miró O, Martín-Sánchez JF, Jacob J, Andueza JA, Herrero P, Llorens P. Evaluation of the degree of adherence to the Mediterranean diet in patients with heart failure: DIME-EAHFE study. *An Sist Sanit Navar* 2016;39(2):261-8.
- Alonso R, García L, Patino MC, Sánchez N, Gómez MA, Recio JI. Effectiveness of a multifactorial intervention in increasing adherence to the Mediterranean diet among patients with diabetes mellitus type 2: A controlled and randomized study (EMID study). *Nutrients* 2019;11(1):162. DOI: 10.3390/nu11010162
- Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002;41(6):249-57. DOI: 10.1007/s00394-002-0382-2
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive life style intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Impact of tailored dietary interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing

Impacto de las intervenciones dietéticas personalizadas en pacientes con sospecha de intolerancia a los carbohidratos según las pruebas genéticas

Alexandra Celi¹, María Trelis^{1,2}, Stephany Lanza¹, José M. Soriano^{1,3}, Juan F. Merino-Torres^{1,4,5}

¹Joint Research Unit in Endocrinology, Nutrition and Clinical Dietetics. Universidad de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia, Spain. ²Parasite and Health Research Group. Area of Parasitology. Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Parasitology. Universidad de Valencia. Valencia, Spain.

³Food and Health Lab. Instituto de Ciencias de los Materiales. Universidad de Valencia. Paterna, Valencia, Spain. ⁴Department of Medicine. Faculty of Medicine. Universidad de Valencia. Valencia, Spain. ⁵Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitari i Politécnic La Fe. Valencia, Spain

Abstract

Background: carbohydrate intolerance presents a complex scenario where symptoms arise following the consumption of specific substrate and alleviate upon their elimination from the diet. Lactose Intolerance is one of the most prevalent types of food intolerance. Primary lactose intolerance is linked to genetic factors, Lactase Non-Persistence phenotype, while secondary lactose intolerance might be a temporary condition resulting from intestinal damage and loss of disaccharidase activity. Fructose absorption is an energy-independent process, leading to limited and variable absorption. Fructose undergoes quick absorption into the bloodstream through active transporters, specifically GLUT-5 and GLUT-2, found in the initial segment of the small intestine. The management of carbohydrate intolerance requires precise testing methods, accurate diagnostics, and customized dietary interventions. Genetic testing plays a crucial role in determining an individual's genetic profile, helping decide whether permanent restrictions on specific nutrients, such as lactose, are necessary.

Objective: this research aims to understand the origin of suspected carbohydrate intolerance, combining genetic testing with breath tests to enhance the efficacy of treatment plans, as customized dietary interventions will be based on the patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity.

Material and methods: a combination of genetic testing (lactase non-persistence and celiac disease risk) and breath test for lactose and fructose were performed. Recommendations such as low lactose, low fructose or gluten-free diets; or a combination of them were provided based on each patient's testing profile results.

Results: after the nutritional intervention, a significant improvement was noted in all gastrointestinal symptoms, except for reflux and nausea, and in all of the extraintestinal symptoms.

Conclusions: designing dietary interventions based on primary and secondary causes for carbohydrate intolerance can avoid unnecessary food restrictions; improving patients' quality of life and treatment effectiveness through tailored dietary interventions.

Keywords:

Food tolerance. Lactose. Intolerance. Gluten. Genetic test. Breath test.

Received: 17/06/2024 • Accepted: 27/01/2025

Funding: This research was funded by Spanish Ministry of Science and Innovation, through the funding program of the Carlos III Health Institute to promote biomedical and health research. The project code is PI19/00153 in which authors J.F.M.-T and MT are principal investigators.

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Celi A, Trelis M, Lanza S, Soriano JM, Merino-Torres JF. Impact of tailored dietary interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing. Nutr Hosp 2025;42(3):517-526
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05369>

Correspondence:

María Trelis. Joint Research Unit in Endocrinology, Nutrition and Clinical Dietetics. Universidad de Valencia-Instituto Investigación Sanitaria La Fe. Pabellón Docente. Torre H Bulevar Sur, s/n. 46026 Valencia, Spain
e-mail: maria.trelis@uv.es

Resumen

Introducción: la intolerancia a los carbohidratos presenta un escenario complejo en el que los síntomas surgen tras el consumo de un sustrato específico y se alivian al eliminarlo de la dieta. La intolerancia a la lactosa es uno de los tipos de intolerancia alimentaria más frecuentes. La intolerancia primaria a la lactosa está relacionada con factores genéticos, el fenotipo de lactasa no persistente, mientras que la intolerancia secundaria puede ser una afección temporal resultante del daño intestinal y la pérdida de la actividad disacaridasa. La absorción de fructosa es un proceso independiente de energía que conduce a una absorción limitada y variable. La fructosa se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo a través de transportadores activos, específicamente GLUT-5 y GLUT-2, que se encuentran en el segmento inicial del intestino delgado. El tratamiento de la intolerancia a los carbohidratos requiere métodos de prueba precisos, diagnósticos precisos e intervenciones dietéticas personalizadas. Las pruebas genéticas desempeñan un papel crucial en la determinación del perfil genético de un individuo, ayudando a decidir si son necesarias restricciones permanentes en nutrientes específicos, como la lactosa.

Objetivo: esta investigación tiene como objetivo comprender el origen de la sospecha de intolerancia a los carbohidratos, combinando pruebas genéticas con pruebas de aliento para mejorar la eficacia de los planes terapéuticos, ya que las intervenciones dietéticas personalizadas se basarán en el perfil genético del paciente y la capacidad de absorción de carbohidratos.

Materiales y métodos: se combinaron pruebas genéticas (no persistencia de lactasa y riesgo de enfermedad celíaca) y prueba de aliento para lactosa y fructosa. Se recomendaron dietas bajas en lactosa, bajas en fructosa o sin gluten; o una combinación de las mismas en función de los resultados del perfil de pruebas de cada paciente.

Resultados: tras la intervención nutricional, se observó una mejoría significativa de todos los síntomas gastrointestinales, excepto reflujo y náuseas, y de todos los síntomas extraintestinales.

Conclusiones: el diseño de intervenciones dietéticas basadas en las causas primarias y secundarias de la intolerancia a los carbohidratos puede evitar restricciones alimentarias innecesarias; mejorar la calidad de vida de los pacientes y la eficacia del tratamiento a través de intervenciones dietéticas personalizadas.

Palabras clave:

Intolerancia alimentaria.
Lactosa. Fructosa. Gluten.
Genética. Prueba de
aliento.

INTRODUCTION

Carbohydrate intolerance presents a complex scenario where symptoms arise following the consumption of specific foods and alleviate upon their elimination from the diet (1,2). Malabsorption is defined as defective mucosal absorption (3). The prevalence of carbohydrate malabsorption in the general population is not well-documented (4). It can be primary or secondary, stemming from deficiencies in disaccharidases exemplified in lactose malabsorption (LM), or the intestine's inability to manage large quantities of a specific carbohydrate, as seen in fructose malabsorption (FM) (3,5).

Symptoms related to food intolerance are nonspecific, and patients often find it challenging to attribute them to a particular food (6). Lactose intolerance (LI) is one of the most prevalent types of food intolerance, worldwide its prevalence is about 33 % to 75 % (3,7). Primary lactose intolerance is linked to genetic factors, lactase non-persistence (LNP) phenotype, where intestinal lactase expression decreases in the initial two decades of life and continues to decline as individuals age (2,3,7). On the other hand, secondary lactose intolerance might be a temporary condition resulting from intestinal damage and partial or total loss of disaccharidase activity caused by: infections (giardiasis), celiac disease (CD), food allergies, small intestine bacterial overgrowth (SIBO), Crohn's disease, radiation or chemotherapy (1-4,7). The global prevalence of LM is approximately 68 %, with genetic testing indicating higher rates than breath tests (2).

Conversely, the mechanism of fructose absorption remains poorly understood, and the absence of standardized testing procedures has led to a lack of precise estimates regarding the prevalence of FM in the population (8). Normally, fructose undergoes quick absorption through facilitated passive transporters. Specifically GLUT-5, found in the initial segment of the small intestine, is responsible for fructose intake from the intestinal lumen into the enterocyte; while GLUT2 located in the basolateral

side of the enterocytes, transports most of fructose from the cytosol into the circulation (9,10). The extent of malabsorption depends not only on the availability of functional transporters, but also on the composition and quantity of sugars present in the intestinal lumen, contributing to secondary FM (4). High fructose intake, along with other nutrients like sorbitol, can hinder absorption. In contrast, co-ingestion with glucose, galactose or certain amino acids can enhance fructose absorption (3,11). On the other hand, primary FM arises from a diminished expression of the genes regulating GLUT-5 (3), or in rarer cases, from hereditary fructose intolerance (HFI), an autosomal recessive disorder caused by aldolase B deficiency, typically detected in childhood and with a prevalence of 1 in 20,000 to 1 in 60,000 (12,13). Since primary FM is often rare, when FM is detected, secondary causes including high fructose intake, intestinal damage, acute gastroenteritis, medication use, celiac disease, Crohn's disease, or prebiotic consumption (8,10,11), should also be considered. In this study, we have primarily focused on gluten-related disorders (GRD).

GRD, including CD, wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity (NCGS), have a worldwide prevalence of up to 5 %. CD is the most common immune condition affecting the gastrointestinal tract, affecting 1 % of the population (14-16). It triggers a systemic autoimmune response to gluten in genetically predisposed individuals (17), leading to small intestine damage and clinical manifestations of small bowel enteropathy associated with gastrointestinal and extra-intestinal symptoms (3,16-18). LM can occur in CD due to the loss of lactase enzyme on damaged villi, triggering secondary malabsorption (1). LI is frequently observed in CD cases, estimated at 10 %, rising to 50 % with malabsorption (1). Similarly, fructose intolerance has also been related with CD due to the mucosal damage associated (8).

There is an increasing prevalence of self-diagnosis and adherence to restrictive diets without a formal diagnosis, especially in patients who suffer gastrointestinal disorders (19-21). These

intolerances are often treated with carbohydrate restriction (22); however, this strategy addresses symptom control, not the intolerance origin. The management of carbohydrate intolerance requires precise testing methods, accurate diagnostics, and customized dietary interventions. Standard and recommended diagnostic tools for carbohydrate intolerance include breath tests (BT) (4,5,23). However, genetic testing plays a crucial role in determining an individual's genetic profile, helping decide whether permanent restrictions on specific nutrients, such as lactose, are necessary. Additionally, genetic testing is a useful tool to consider gluten restrictions when carbohydrate intolerance may be associated with primary causes such as CD or other GRD, with the potential for carbohydrate absorption restoration (23,24). It has been reported that in patients experiencing symptoms related to the consumption of gluten-containing food, adopting a gluten-free diet (GFD) has shown to restore or improve fructose absorption (24).

Designing dietary interventions based on primary and secondary causes for carbohydrate intolerance can avoid unnecessary food restrictions, improving patients' quality of life and treatment effectiveness through tailored dietary interventions. Our research aims to understand the origin of carbohydrate intolerance, combining genetic testing with breath tests to enhance the efficacy of treatment plans, as customized dietary interventions will be based on the patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity.

MATERIALS AND METHODS

PATIENT ENROLLMENT AND DESCRIPTION

A total of sixty-three patients with gastrointestinal symptoms (GIS) attending the Gastroenterology Service of La Fe University and Polytechnic Hospital in Valencia were recruited from November 2020 to June 2022. Forty-five were females, and eighteen were males, with ages ranging between 17 and 69 years. Exclusion criteria included the regular intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotics, or antiparasitic medications in the previous thirty days; having undergone a colonoscopy in the previous thirty days; as well as a history of gastrointestinal surgery or diagnosed comorbidities related to the gastrointestinal system.

ETHICAL ASPECTS

Written consent was obtained from all participants after they were fully informed. This study received approval from the Biomedical Research Ethics Committee of the Hospital in 2022 (Project identification code: 2019/0100), adhering to the fundamental principles of the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the UNESCO Declaration.

PATIENT ASSESSMENT

The Visual Analogue Scale (VAS) was used for GIS assessment, prompting patients to rate the intensity of GIS from 0 to 10 (zero indicating no pain, and ten indicating the maximal discomfort perceived) over the previous three months.

A combination of genetic testing for lactase non-persistence and celiac disease risk (HLA); and breath tests (BT) for lactose and fructose were performed. The results were used to classify patients into three main treatment groups with specific dietary approaches. To prevent false positives, an additional test for small intestine bacterial overgrowth (SIBO) was conducted. Patients who tested positive for SIBO were excluded from the study. Malabsorption tests indicate the intestinal capacity to metabolize specific carbohydrates (lactose and fructose), and determine the need to restrict the consumed amount of these carbohydrates. Genetic testing is intended to provide information on the possible origin of malabsorption, thereby determining whether permanent or transient dietary restriction is required.

DIETETIC RECOMMENDATIONS

Recommendations such as low lactose (LL), low fructose (LF), gluten-free diet (GFD), or a combination of them were provided based on each patient's testing profile results. These recommendations are practical suggestions that each patient can adopt as part of their daily eating routine, according to their eating habits and tolerance threshold, aiming to facilitate adherence. A weekly diet example was also provided for the three different dietetic recommendations (Supplemental Tables S1-S3: <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8694/ADMA1-05369-02.pdf>).

The low lactose dietetic recommendations (LL) suggested that the initial amount of lactose consumption should be 30-60 grams or milliliters of lactose-free cheese or milk during the first 2-4 weeks, followed by a gradual reintroduction of small quantities of dairy products (125 mL or less per day) according to each patient's tolerance threshold and GIS improvement. Examples of dairy products with lower lactose quantity were provided, such as whole milk instead of skimmed milk and goat or sheep cheese instead of cow cheese. Recommendations to improve lactose tolerance, such as ingesting lactose along with other non-dairy foods were also offered (7,20,22,25).

The low fructose dietary recommendations (LF) aimed to help patients understand basic concepts about fructose content in foods. To support this, five lists were provided, categorizing foods by their fructose levels (3,22). Patients were recommended to initially consume only very low (1 g) and low (1-3 g) fructose content foods during the first 2-4 weeks, followed by a gradual introduction of greater quantities of fructose-containing foods according to their tolerance threshold. Patients were also advised to spread fructose intake throughout the day, avoiding eating all fructose-containing foods in one meal. The introduction of medium fructose containing foods (3-5 g) was recommended during weeks 4-6 when GIS improved. High (5-10 g) and very high

(> 10 g) fructose-containing foods were to be reintroduced gradually after GIS were diminished and according to each patient's tolerance threshold. Encouragement was given for fruits and vegetables consumption based on fructose content and personal tolerance to avoid constipation and nutrient deficiency. Ultra-processed food (UPF) consumption was discouraged.

The GFD specified total gluten restriction, avoiding wheat (including triticale and spelt), oats, barley, rye, and their derivatives (1,20). Oats and other cereals and processed foods could be consumed as long as they were certified as gluten-free (17). The initial duration was 2-4 weeks to observe GIS improvement and motivate patients with short-term goals. The initial gluten restriction could extend up to six weeks. When GIS improvement was perceived, even if mild, patients were advised to follow the gluten restriction for at least 6 months. If there was no change in GIS after 4-6 weeks, gluten was gradually reintroduced.

In addition to the specific and restrictive dietary recommendations, general guidelines for a healthy diet were included as a transverse axis of the overall dietary advice. These guidelines encompassed instructions on reading nutritional labels, avoiding UPF and sugary beverages, prioritizing home-cooked or minimally processed meals, consuming fruits and vegetables daily, staying hydrated with water, and limiting alcohol intake, among other healthful suggestions. The treatment options that can be prescribed individually or combined based on the patients' testing results and GIS tolerance threshold are summarized in figure 1.

TREATMENT AND REVALUATION

To facilitate dietary prescription, treatment groups were conceived based on literature review, test results and patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity. Following these findings, patients underwent assessment, diagnosis, treatment or referral and were subsequently reevaluated post-treat-

ment. Patients repeated the breath tests at least 6 months after adhering to the dietary recommendations.

Parameters for gauging the efficacy of dietary management were established, relying on patients' self-perception of symptom progression measured through the VAS, and reassessment of breath test outcomes when recommended. Additionally, the presence or absence of symptoms served as a subjective indicator of treatment efficacy; if no improvement or worsening occurred, patients were referred to their physician to consider alternative causes of GIS and additional treatment options.

As an overarching aspect of patient management, PCR-based parasite diagnosis was considered as another potential cause of GIS. Upon identifying parasitic infections, the medical team prescribed antiparasitic treatment following guidelines from The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, specifically Drugs for Parasitic Infections (26).

STATISTICAL ANALYSIS

A descriptive analysis was performed using percentages and frequencies. Student's t-test was used to determine if there was a significant difference between the reported symptoms prior and post nutritional treatment. Any *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. Data analysis was performed using Jamovi software (version 2.5.3), accessed via its web interface.

RESULTS

GROUP OF TREATMENT DEFINITION

Out of the initial 63 patients, three patients withdrew from the study due to non-compliance with dietetic recommendations, and sixteen patients diagnosed with SIBO were excluded from

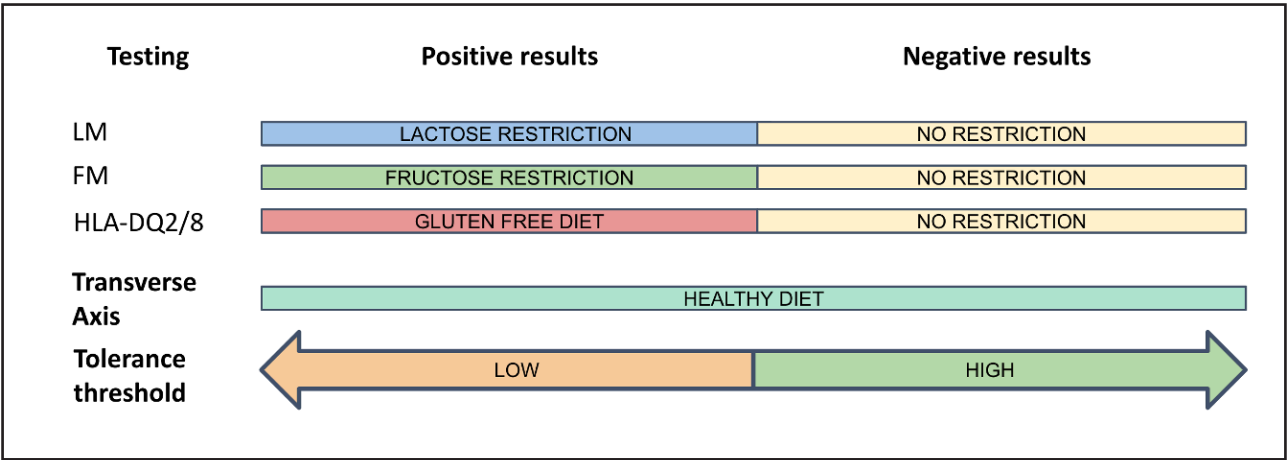


Figure 1. Treatment options based on testing results and tolerance threshold.

the study. A total of forty-four patients (female, $n = 31$; male, $n = 13$) were treated and classified into treatment groups.

Three primary treatment groups were established based on the presence or absence of LNP and LM breath test results, combined with possible combinations of HLA and FM. The initial focus was on LNP genetic predisposition, as it is the most common cause for LM and the dietary treatment is relatively simple, primarily consisting in lactose restriction. Furthermore, a positive HLA genotype may necessitate GFD recommendations, which involve a more stringent restriction as it encompasses a broader range of foods.

The patients were categorized into three main groups and subgroups. Group A consists of patients who presented positive LNP. Group B included patients who presented LM, but were lactase persistent (LP). Group C consisted of patients who tested negative for LM and LP. Subgroups were created based on the possible combinations of HLA and FM test results, please refer to table I for a better understanding of this classification.

- *Group A*: presented GIS and LNP genotype. A1 subgroup is only combined with LM and this is the first suspected cause of LI (malabsorption + symptoms). A2 subgroup additionally presents FM and A3 subgroup presents the four positive test results including HLA. A4 subgroup presents LNP, LM and HLA. A5 subgroup only presents LNP and no other genetic or BT positive results.
- *Group B*: presented LI (LM + GIS) and LP have been included in this group. B1 subgroup only presents positive LM,

however, B2 subgroup additionally presents FM. B3 and B4 subgroups, in addition to LM, both present positive HLA, however, only B3 subgroup presents FM as well.

- *Group C*: presented GIS and negative LM and NPL conformed Group C. C1 subgroup patients presented negative results for the genetic testing and breath test. The C2 subgroup only presented positive FM patients, however patients in the C3 subgroup additionally presented HLA. The C4 subgroup is represented by patients who only presented HLA.

The aim of this classification is to group patients with similar genetic and malabsorption profiles and associate positive testing results to specific dietetic restriction needs. The dietetic recommendations can be prescribed individually or combined according to the patients' needs and their response to treatment.

TREATMENT EFFICACY ASSESSMENT

We have assessed groups and subgroups of patients based on their response to different dietetic approaches or the combination of them. The following detailed explanations include the primary treatment option according to each patient profile, followed by secondary treatment options based on the patients' primary response and GIS improvement. Please refer to each group's treatment efficacy assessment tables (Tables II-IV) for a better understanding of the dietetic management procedure.

Table I. Treatment groups and subgroups

		LNP	LM	HLA	FM	<i>n</i>	%
Group A <i>n</i> = 13	A1	(+)	(+)	(-)	(-)	4	9.1 %
	A2	(+)	(+)	(-)	(+)	4	9.1 %
	A3	(+)	(+)	(+)	(+)	2	4.5 %
	A4	(+)	(+)	(+)	(-)	2	4.5 %
	A5	(+)	(-)	(-)	(-)	1	2.3 %
Group B <i>n</i> = 5	B1	(-)	(+)	(-)	(-)	0	0.0 %
	B2	(-)	(+)	(-)	(+)	1	2.3 %
	B3	(-)	(+)	(+)	(+)	4	9.1 %
	B4	(-)	(+)	(+)	(-)	0	0.0 %
Group C <i>n</i> = 26	C1	(-)	(-)	(-)	(-)	8	18.2 %
	C2	(-)	(-)	(-)	(+)	4	9.1 %
	C3	(-)	(-)	(+)	(+)	10	22.7 %
	C4	(-)	(-)	(+)	(-)	4	9.1 %

LNP: lactase non-persistence; LM: lactose malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: fructose malabsorption.

Table II. Group A treatment efficacy assessment

Subgroup	LNP	LM	HLA	FM	n	T1	SRI (%)	T2	SRI (%)	FMR (%)
A1	(+)	(+)	(-)	(-)	4	LL	50 %	-	-	-
A2	(+)	(+)	(-)	(+)	4	LL + LF	75 %	-	-	25 %
A3	(+)	(+)	(+)	(+)	2	LL + LF	0 %	GFD + LL + LF	100 %	100 %
A4	(+)	(+)	(+)	(-)	2	LL	100 %	GFD + LL	-	-
A5	(+)	(-)	(-)	(-)	1	H	0 %	-	-	-

LNP: lactase non-persistence; LM: lactose malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: fructose malabsorption; T1: first treatment option; T2: second treatment option; SRI: self-reported improvement; FM Recover: fructose malabsorption reevaluation with breath test; LL: low lactose dietary recommendations; LF: low fructose dietary recommendations; Healthy: healthy diet recommendations; GFD: gluten-free diet; H: healthy dietary recommendations.

Table III. Group B treatment efficacy assessment

Subgroup	LNP	LM	HLA	FM	n	T1	SRI (%)	T2	SRI (%)	FMR (%)	LMR (%)
B1	(-)	(+)	(-)	(-)	0	LL	-	-	-	-	-
B2	(-)	(+)	(-)	(+)	1	LL + LF	100 %	-	-	100 %	100 %
B3	(-)	(+)	(+)	(+)	4	LL + LF	0 %	GFD + LL + LF	25 %	66.7 %*	0 %
B4	(-)	(+)	(+)	(-)	0	LL	-	GFD + LL	-	-	-

*One patient from subgroup B3 could not be reevaluated. LNP: lactase non-persistence; LM: lactose malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: fructose malabsorption; T1: first treatment option; T2: second treatment option; SRI: self-reported improvement; FMR: fructose malabsorption reevaluation with breath test. LMR: lactose malabsorption reevaluation with breath test; LL: low lactose dietary recommendations; LF: low fructose dietary recommendations; Healthy: healthy diet recommendations; GFD: gluten-free diet.

Table IV. Group C treatment efficacy assessment

Subgroup	LNP	LM	HLA	FM	n	T1	SRI (%)	FMR (%)	T2	SRI (%)	FMR (%)
C1	(-)	(-)	(-)	(-)	8	H	87.5 %*	-	-	-	-
C2	(-)	(-)	(-)	(+)	4	LF	25 %	50 %	-	-	-
C3	(-)	(-)	(+)	(+)	10	LF	20 %*	20 %*	GFD	50 %	50 %
C4	(-)	(-)	(+)	(-)	4	GFD	25 %	-	-	-	-

*Patients additionally treated for parasites. LNP: lactase non-persistence; LM: lactose malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: fructose malabsorption; H: healthy dietary recommendations; LF: low fructose dietary recommendations; GFD: gluten-free diet; Healthy: healthy diet recommendations; T1: first treatment option; T2: second treatment option; SRI: self-reported improvement; FMR: fructose malabsorption reevaluation with breath test.

Group A

In this group, testing results suggest the manifestation of LNP genotype as the potential primary cause of LI, characterized by malabsorption and GIS (Table II). Therefore, as the primary

treatment option, LL were prescribed. If GIS disappear upon adherence to LL, it is advised to maintain this dietary approach permanently, considering the individual tolerance threshold and genotype. This recommendation applies to A1 to A4 subgroups. Conversely, if symptoms persist after at least six months of LL

and HLA and FM tests are negative (A1), patients should be referred for further assessment.

As shown in table II, self-reported improvement (SRI) was noted by 50 % of patients in A1 subgroup following LL, while the remaining patients were referred to their physicians for additional evaluation. In cases where FM is also present (A2), LF should be added to LL. 75 % of patients reported self-improvement, and 25% showed FM recovery post-treatment. If symptoms persist despite lactose and fructose restriction (LL+LF), exploring other potential causes of intolerance and further assessment are recommended. For patients with a positive HLA genotype (A3 and A4), the initial approach aligns with previous groups, involving carbohydrate restriction for GIS control and adjusting lactose and/or fructose content in the diet based on the presence of LM (A4) and FM (A3).

A3 subgroup, reporting no improvement after carbohydrate restriction, was prescribed a GFD, resulting in 100 % SRI and FM recovery. A4 subgroup, despite a positive HLA genotype, reported 100 % self-improvement after LL, without presenting FM and no GFD was needed. A5 subgroup, lacking LM, did not require LL. Although healthy diet recommendations were provided, no SRI was observed, leading to a referral for further assessment.

Due to the genetic predisposition, lactose malabsorption reevaluation with BT is not recommended to avoid patients' unnecessary discomfort. However, fructose reevaluation in A2 and A3 subgroups, following GIS improvement and adopting appropriate dietetic recommendations for at least six months, is advised. Breath test reevaluations served as an objective indicator of treatment efficacy, though GIS did not always correlate with a negative BT result.

Group B

Positive lactose malabsorption indicates that the patients are LI (malabsorption + GIS) and all four subgroups will require lactose restriction for symptom control. However, the absence of LNP genotypes indicates that the lactose restriction may not be permanent. In this group of patients, LM is not due to a genetic predisposition that can cause lack of lactase enzyme production and other causes should be considered, such as positive HLA or FM in the context of this study. When all the other test results are negative (B1), LL is recommended for GIS control, followed by patient referral in case there is no GIS improvement. In this research, there were no patients who represented subgroups B1 and B4. When there is also FM (B2 and B3), both lactose and fructose should be restricted. As displayed in table III, B2 subgroup, after carbohydrate restriction (LL+LF), resulted in 100 % self-reported improvement and LM and FM recovery. If GIS persist or it is not possible to reintroduce a regular diet, patients from B2 subgroup should be referred.

The B3 subgroup, reporting no improvement after carbohydrate restriction and presenting HLA genotype, was prescribed a GFD, resulting in 25 % self-reported improvement. 66.7 % exhibited FM recovery and LM remained the same. In group B,

both carbohydrates should be gradually reintroduced according to the patient's tolerance threshold because there is no genetic predisposition for carbohydrate intolerance.

Since LNP genotype is not present, lactose and/or fructose malabsorption reevaluation is recommended respectively for these subgroups after GIS improvement and following the dietetic treatments for at least six months. One patient in this group and some others in different groups could not be reevaluated due to repeated antibiotic treatments and other diagnoses or personal conditions.

Group C

As there is no genetic predisposition for LNP, and LM is absent in Group C, it was not recommended to restrict lactose from the diet. It is advisable to investigate other potential causes for GIS, such as HLA presence and FM, within this study's framework.

Eight patients presented with negative results for all four tests (C1). Healthy dietetic recommendations were provided to enhance the quality of consumed foods in this subgroup. Two patients were additionally treated for *Giardia intestinalis*, and 87.5 % self-reported GIS improvement, as exhibited in table IV. One of the patients was referred for further assessment.

In cases of FM (C2 and C3), the primary recommended dietary approach was LF. Some instances of malabsorption may result from an over-intake of fructose, hindering complete absorption and causing GIS. In the C2 subgroup, as shown in table IV, 25 % of patients self-reported GIS improvement, and a 50 % FM recovery was observed after following LF. In the C3 subgroup, a 20 % improvement occurred after fructose restriction, and 20 % registered FM recovery. For the patients who didn't show improvement in the C3 subgroup, a GFD was prescribed, leading to 50 % self-reported improvement and 50 % FM recovery. If GIS persist, a thorough evaluation of other possible causes of GIS should be conducted, and patients should be referred.

Patients in the C4 subgroup, only characterized by a positive HLA, carbohydrate restriction was unnecessary, as confirmed by the BT, which indicated unaffected absorption. GFD was prescribed, even in the absence of carbohydrate malabsorption. Notably, one patient reported GIS improvement after adopting the GFD. FM reevaluation was not considered necessary, given its initial negative status, possibly indicating uncompromised absorption at the time. In patients who showed no GIS improvement after at least 6 months, gluten was gradually reintroduced.

SYMPTOMS EVOLUTION AFTER DIETETIC TREATMENT

Prior to the nutritional treatment, the most prevalent GIS were abdominal pain and distention, both present in 75 % of the patients population, followed by flatulence (68.2 %), borborygmi (43.2 %), and burping (43.2 %), among other symptoms as shown in figure 2. At least six months after the nutritional in-

tervention a substantial improvement was observed in the GIS reported on the VAS scale. A significant improvement was noted in all gastrointestinal symptoms, except for reflux and nausea. Abdominal pain showed the most notable improvement (36.4 %), followed by reductions in abdominal distention (45.5 %), flatulence (31.8 %), borborygmus (20.5 %), burping (18.2 %), among others.

Regarding extraintestinal symptoms, higher pretreatment prevalence was observed in all of the symptoms: articular pain (25 %), itching (25 %) fatigue (20.5 %) headache (13.6 %) weight loss (11.4 %) (Fig. 3). Following nutritional treatment, an improvement tendency was observed for all of the extraintestinal symptoms; articular pain (11.4 %), itching (11.4 %), fatigue (15.9 %), headache (6.8 %) and weight loss (4.5 %). Itching and articular pain showed a significant improvement.

DISCUSSION

Growing evidence suggests that diet plays a significant role in functional digestive symptoms, leading to frequent dietary restrictions among patients with chronic gastrointestinal issues (19,27). Additionally, in recent years, the increasing unspecified reactions to food have led people and patients to adopt long-term dietary restrictions (2), often unsupervised (27), without fully improving their condition and jeopardizing their nutritional requirements (5,28-30). In some cases, this leads to a worse quality of life, eating disorders, and dysbiosis (2,27). Combining genetic testing with breath testing aims to improve the efficacy of treatment plans, as the dietary interventions designed will be based on the patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity (1,20,31,32).

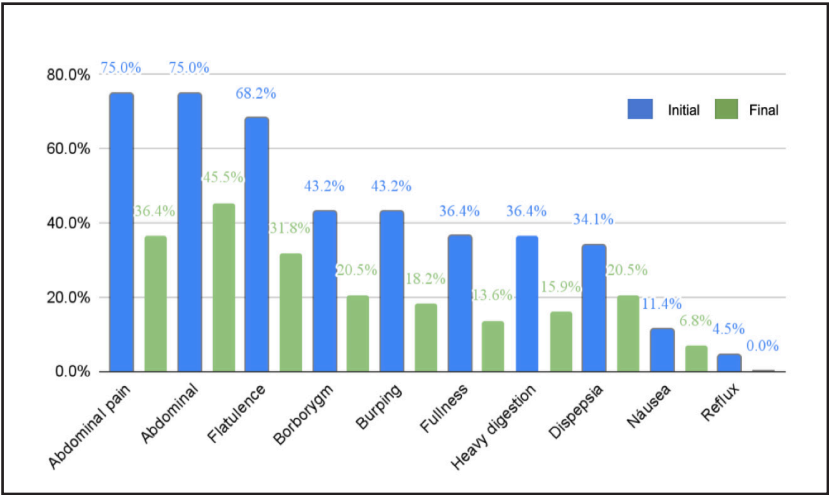


Figure 2. Gastrointestinal symptoms prevalence throughout dietary-nutritional management.

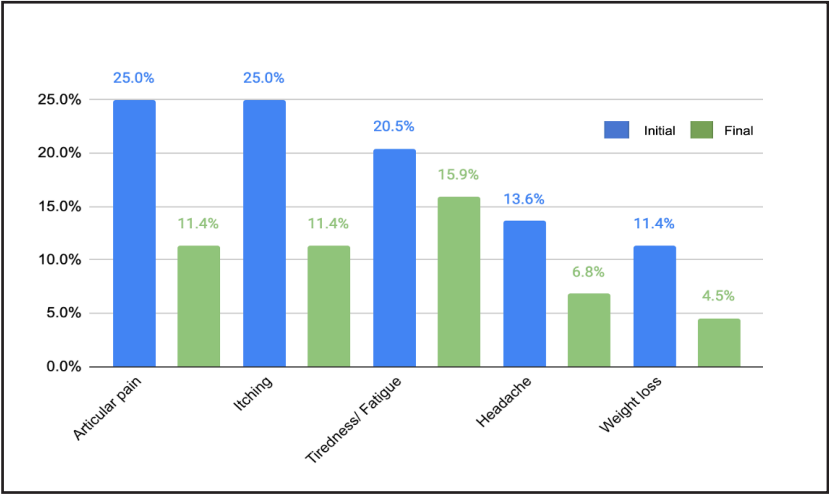


Figure 3. Extraintestinal symptoms prevalence throughout dietary-nutritional management.

Consistent with other studies, specific carbohydrate-restricted dietary treatments for lactose and/or fructose, according to breath test results, yielded positive outcomes (1,29,33). Our results denote a significant improvement in most gastrointestinal symptoms, consistent with similar studies, after adopting carbohydrate-restricted diets (5,28,34). In our study, 58 % of patients in Group A showed improvement with LL and 25 % of patients exhibited FM reversal within at least 6 months. Additionally, one patient from the B2 subgroup presented the same results. In agreement with other authors, exclusion diets were prescribed for the briefest duration necessary to alleviate symptoms, followed by a gradual reintroduction of foods to determine individual tolerance thresholds (22,35). This approach enhances dietary diversity, ensures nutritional sufficiency, and mitigates disturbances to the gastrointestinal microbiota (22).

For patients presenting carbohydrate malabsorption and/or GIS with genetic markers indicating celiac disease risk, we recommend considering GFD trials as a secondary alternative treatment option. This recommendation applies particularly to those who continue to experience symptoms despite carbohydrate restriction and the treatment of other possible primary causes of malabsorption, such as parasitosis and SIBO (1,2). GFD was prescribed to twenty patients aiming to alleviate symptoms. It has been suggested that HLA-DQ2/8-positive patients tend to exhibit a better response to GFD compared to those who do not carry this haplotype (36-38), which aligns with the findings observed in the patients of the present study. Nine out of twenty (45 %) HLA-DQ2/8-positive patients, corresponding to subgroups A4, B4, C3, and C4, underwent a GFD and self-reported improvement. Among these patients, eight out of nine who were reevaluated for FM showed remission.

Reducing dietary restrictions, in this case solely to gluten and in most cases enabling the restoration of fructose absorption, significantly enhances patients' well-being and quality of life, thereby promoting treatment adherence (1,30). There were no patients previously diagnosed with CD in the present study; however, it is important to consider that nowadays it is more common for CD to manifest with nonspecific digestive symptoms or through extraintestinal manifestations (14,39). Also, some authors mention that the classic presentation of malnutrition and chronic diarrhea of CD is becoming increasingly rare, especially in adults (14). Additionally, despite some patients not being diagnosed with celiac disease or other GRD, our results, in agreement with other authors, exhibit that positive HLA-DQ2/8 patients may still benefit from maintaining a gluten-free diet (36-38).

Another strategy in our study was to implement short initial periods of dietary restrictions, including both carbohydrate and gluten restriction. This approach helped improve treatment adherence and motivated patients to continue, especially for those who experienced symptom improvement in their gastrointestinal issues (GIS). This was particularly beneficial for the GFD, which can be perceived as more challenging due to the strict gluten avoidance required (5,17,22,29). Some authors explain that patients who present milder symptoms when consuming gluten may not see immediate advantages from adopting GFD, leading

to lower adherence rates as they perceive gluten consumption as less detrimental (16). Our recommendation was to adopt the GFD initially for 2-6 weeks, and if GIS improved, to continue with the recommendations for at least six months. According to some authors, clinical progression after initiation of a GFD is rapid, and SGI, such as abdominal pain and bloating, improve within a few days and resolve completely within six months in more than 50 % of patients (40). Other authors suggest that clinical remission of CD may be observed within the first month and histological recovery typically starting from 2 years in most patients (14). For those patients who didn't improve despite adopting carbohydrate-restricted diets or GFD, other causes should be assessed.

In conclusion, designing dietary interventions based on primary and secondary causes for carbohydrate intolerance can avoid unnecessary food restrictions; improving patients' quality of life and treatment effectiveness through tailored dietary interventions. The proposed dietary treatment is tailored based on conducted tests, prioritizing patients' quality of life and aiming to minimize the impact of dietary recommendations on individuals' lifestyles and eating habits to enhance adherence and achieve better long-term outcomes.

REFERENCES

1. Alkalay M J (2021). Nutrition in Patients with Lactose Malabsorption, Celiac Disease, and Related Disorders. *Nutrients* 2021;14(1): DOI: 10.3390/nu14010002
2. Zingone F, Bertin L, Maniero D, Palo M, Lorenzon G, Barberio B, et al. Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. *Nutrients* 2023;15(23):4969. DOI: 10.3390/nu15234969
3. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients* 2021;13(4):1254. DOI: 10.3390/nu13041254
4. 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
5. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Current gastroenterology reports* 2014;16(1):370. DOI: 10.1007/s11894-013-0370-0
6. Aguilar A, Serra J. Cuando hay que estudiar un paciente con sospecha de intolerancia alimentaria [When a patient with suspected food intolerance has to be studied]. *Atencion primaria* 2020;52(3):140-1. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.02.002
7. Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Kreła-Kaźmierczak I. Lactose intolerance in patients with inflammatory bowel diseases and dietary management in prevention of osteoporosis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2021;82:111043. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111043
8. Benardout M, Le Gresley A, ElShaer A, Wren SP. Fructose malabsorption: causes, diagnosis and treatment. *The British journal of nutrition* 2022;127(4):481-9. DOI: 10.1017/S0007114521001215
9. Amieva-Balmori M, Coss-Adame E, Rao NS, Dávalos-Pantoja BM, Rao SSC. Diagnostic Utility of Carbohydrate Breath Tests for SIBO, Fructose, and Lactose Intolerance. *Digestive diseases and sciences* 2020;65(5):1405-13. DOI: 10.1007/s10620-019-05889-9
10. Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, Perdomo G. Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients* 2019;12(1):94. DOI: 10.3390/nu12010094
11. Kucsek LK, Veenstra LD, Amnuaycheewa P, Sorrells ME. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2015;14(3):285-302. DOI: 10.1111/1541-4337.12129
12. Bobrus-Chocieja A, Pollak A, Kopiczko N, Flisiak-Jackiewicz M, Płoski R, Lebensztejn DM. Celiac Disease in Conjunction with Hereditary Fructose Intolerance as a Rare Cause of Liver Steatosis with Mild Hypertransami-

- nasemia-A Case Report. *Pediatr Rep* 2021;13(4):589-93. DOI: 10.3390/pediatric13040070
13. Singh SK, Sarma MS. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr* 2022;11(4):321-9. DOI: 10.5409/wjcp.v11.i4.321
 14. Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. (2020). Enfermedad celíaca. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2021;13(1):9-15. DOI: 10.1016/j.med.2020.01.002
 15. Pinto-Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition Assessment and Management in Celiac Disease. *Gastroenterology* 2024;167(1):116-31. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.02.049
 16. Dimidi E, Kabir B, Singh J, Ageridou A, Foster C, Ciclitira P, et al. Predictors of adherence to a gluten-free diet in celiac disease: Do knowledge, attitudes, experiences, symptoms, and quality of life play a role? *Nutrition* 2021;90:111249. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111249
 17. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Petalidou A, Patelida M, Gkiouras K, Klonizakis M, et al. Dietary management of celiac disease: Revisiting the guidelines. *Nutrition* 2019;66:70-7. DOI: 10.1016/j.nut.2019.04.008
 18. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(6):222. DOI: 10.3390/medicina55060222
 19. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier M, Srouf B, Hercberg S, et al. Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med* 2019;179(4):490-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.7289
 20. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, et al. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients* 2021;13(5):1638. DOI: 10.3390/nu13051638
 21. Rybicka I. (2023). Comparison of elimination diets: Minerals in gluten-free, dairy-free, egg-free and low-protein breads. *Journal of Food Composition and Analysis* 2023;118:105204. DOI: 10.1016/j.jfca.2023.105204
 22. Lomer MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(3):262-75. DOI: 10.1111/apt.13041
 23. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res* 2021;89:23-34. DOI: 10.1016/j.nutres.2021.02.003
 24. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7(6):4966-77. DOI: 10.3390/nu7064966
 25. Fleming A. *Go Dairy Free: The Ultimate Guide and Cookbook for Milk Allergies, Lactose Intolerance, and Casein-free Living*. BenBella Books; 2018.
 26. Drugs for parasitic infections. *The Medical letter on drugs and therapeutics* 2004;40(1017):1-12. Available from: http://www.columbia.edu/cu/e3bgrads/Images/meds_parasitic_diseases.pdf
 27. 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(6):3505-22. DOI: 10.1007/s00394-020-02473-0. Erratum in: *Eur J Nutr* 2021;60(6):3523. DOI: 10.1007/s00394-021-02620-1
 28. Martínez Vázquez SE, Nogueira de Rojas JR, Remes Troche JM, Coss Adame E, Rivas Ruiz R, Uscanga Domínguez LF. The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2020;85(3):321-31. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.03.002
 29. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients* 2018;10(12):1994. DOI: 10.3390/nu10121994
 30. Barrett J, Gibson P. *Food and Nutrient Intolerances. Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier; 2014. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/nutritional-intolerance>
 31. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* 2013;1(3):151-9. DOI: 10.1177/2050640613484463
 32. 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
 33. Melchior C, Desprez C, Houivet E, Debeir LA, Bril L, Maccarone M, et al. Is abnormal 25 g fructose breath test a predictor of symptomatic response to a low fructose diet in irritable bowel syndrome? *Clin Nutr* 2020;39(4):1155-60. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.031
 34. Grez C, Vega Á, Araya M. Consumo de mono, di, oligo sacáridos y polioles fermentables (FODMAPs), una nueva fuente de sintomatología gastrointestinal [Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPS)]. *Rev Med Chil* 2019;147(9):1167-75. Spanish. DOI: 10.4067/s0034-98872019000901167
 35. Knibb RC. Why do people mis-diagnose themselves with food hypersensitivity? An exploration of the role of biopsychosocial factors. *European Medical Journal* 2019;4(1):30-7. DOI: 10.33590/emj/10313340
 36. Aziz I, Trott N, Briggs R, North JR, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Efficacy of a Gluten-Free Diet in Subjects With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Unaware of Their HLA-DQ2/8 Genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(5):696-703.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.031
 37. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients* 2015;7(12):10417-26. DOI: 10.3390/nu7125541
 38. Cenni S, Sesenna V, Boiardi G, Casertano M, Russo G, Reginelli A, et al. The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review. *Nutrients* 2023;15(7):1615. DOI: 10.3390/nu15071615
 39. Schieppati A, Maimaris S, Lusetti F, Scalvini D, Minerba P, Cincotta M, et al. High Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Celiac Patients with Persistent Symptoms on a Gluten-Free Diet: A 20-Year Follow-Up Study. *Dig Dis Sci* 2023;68(8):3374-82. DOI: 10.1007/s10620-022-07727-x
 40. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celíaca. Revisión. *Revista médica de Chile* 2016;144(2):211-21. DOI: 10.4067/S0034-98872016000200010



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Association between low dairy consumption and determinants of health in Latin American university students: a multicenter study

Asociación entre bajo consumo de lácteos y determinantes de la salud en universitarios latinoamericanos: un estudio multicéntrico

Diego Gajardo¹, Georgina Gómez², Valeria Carpio-Arias³, Leslie Landaeta-Díaz⁴, Israel Ríos⁵, Solange Parra⁶, Jacqueline Alejandra Aranedo Flores⁷, Gladys Ruth Morales Illanes⁸, Eliana Meza⁹, Beatriz Núñez¹⁰, Gabriela Murillo², Karla Rosángel Cordón Arrivillaga¹¹, Edna Judith Nava González¹², Saby Marisol Mauricio Alza¹³, Jhon Bejarano Rocancio¹⁴, Brian M. Cavagnari¹⁵, Rodrigo Valenzuela¹⁶, Samuel Durán Agüero¹⁷

¹Universidad Católica del Maule. Talca, Chile. ²Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica. ³Faculty of Public Health. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador. ⁴Universidad Las Américas. Santiago, Chile. ⁵FAO. Panama City, Panama. ⁶Universidad del Bío-Bío. Concepción, Chile. ⁷Department of Nutrition and Public Health. Faculty of Health and Food Sciences. Universidad del Bío-Bío. Concepción, Chile. ⁸Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. ⁹Universidad Nacional de Asunción. Asunción, Paraguay.

¹⁰Coordinación General de Investigación. Universidad del Norte (Uninorte). Asunción, Paraguay. ¹¹Universidad San Carlos. Guatemala City, Guatemala. ¹²Universidad Autónoma Nuevo León. San Nicolás de los Garza, Nuevo León, Mexico. ¹³Universidad Norbert Weigner. Lima, Peru. ¹⁴Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. ¹⁵School of Nutrition. Faculty of Medical Sciences. Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires, Argentina. ¹⁶Universidad de Chile. Santiago, Chile. ¹⁷Faculty of Rehabilitation Sciences and Life Quality. Universidad San Sebastián. Santiago, Chile

Abstract

Objective: to associate low dairy consumption with determinants of health and the Human Development Index (HDIs) in Latin American university students.

Methods: a cross-sectional, multicenter, observational study in university students from eleven Latin American countries.

Results: the study included 4880 subjects. In all, 66 % of the sample consumed at least one serving of dairy products per day. A higher percentage of dairy consumers was observed among participants who are in the highest quartile of quality of life as compared to those in the lowest quartile ($p < 0.001$). Dairy consumption was positively associated with the consumption of breakfast (OR, 1.58; 95 % CI, 1.36-1.85), healthy dinner (OR, 1.16; 95 % CI, 1.01-1.32), fruits (OR, 1.77; 95 % CI, 1.53-2.05), vegetables (OR, 1.19; 95 % CI, 1.02-1.39), fish (OR, 1.37; 95 % CI, 1.36-1.85), whole-grain foods (OR, 1.72; 95 % CI, 1.49-1.98), and the practice of physical activity (OR, 1.16; 95 % CI, 1.01-1.34), and was negatively associated with the consumption of fried food (non-consumption) (OR, 0.72; 95 % CI, 0.58-0.90), junk food (OR, 0.78; 95 % CI, 0.63-0.96), sweet snacks (OR, 0.69; 95 % CI, 0.57-0.82), and alcohol (OR, 0.83; 95 % CI, 0.72-0.95). Furthermore, to reside in a country whose HDI is medium-high was found to be associated as a risk factor for non-compliance with the recommended intake of at least 3 servings of dairy per day, as compared to individuals from countries with very high HDIs (OR, 2.05; 95 % CI, 1.79-2.36). In addition, the results show that being female is a protective factor and is associated with the compliance of the consumption recommendation for dairy products (OR, 0.83; 95 % CI, 0.71-0.98).

Conclusion: dairy consumption is related to better diet quality and higher levels of physical activity. Complying with the recommendation to consume 3 servings of dairy per day is associated with better quality of diet, stressing the importance of promoting dairy consumption.

Keywords:

Dairy. Diet quality. HDI (Human Development Index). Quality of life. Physical activity.

Received: 06/09/2024 • Accepted: 03/01/2025

Acknowledgements: To the authorities that facilitated the study.

Authors' contribution: Research question(s): D. G., and S. D. A.: designing the study, carrying it out, analyzing the data and writing the article. G. G., T. V. C. A., L. L. D., I. R. C., S. P. S., J. A., G. M., E. M. M., B. E. N., G. M., K. C., E. J. N., S. M., J. J. B., B. C., and R. V.: carrying it out, analyzing the data and writing the article.

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Gajardo D, Gómez G, Carpio-Arias V, Landaeta-Díaz L, Ríos I, Parra S, Aranedo Flores JA, Morales Illanes GR, Meza E, Núñez B, Murillo G, Cordón Arrivillaga KR, Nava González EJ, Mauricio Alza SM, Bejarano Rocancio J, Cavagnari BM, Valenzuela R, Durán Agüero S. Association between low dairy consumption and determinants of health in Latin American university students: a multicenter study. *Nutr Hosp* 2025;42(3):527-535
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05513>

Correspondence:

Samuel Durán Agüero. Faculty of Rehabilitation Sciences and Life Quality. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia, Chile
e-mail: samuel.duran@uss.cl

Resumen

Objetivo: asociar el bajo consumo de lácteos con determinantes de la salud y el Índice de Desarrollo Humano (IDH) en estudiantes universitarios latinoamericanos.

Métodos: estudio observacional transversal, multicéntrico, en estudiantes universitarios de once países latinoamericanos.

Resultados: el estudio incluyó a 4880 participantes. El 66 % de la muestra consumían al menos una ración de lácteos al día. Se observó un mayor porcentaje de consumidores de lácteos entre los participantes que se encuentran en el cuartil más alto de calidad de vida, en comparación con los que se encuentran en el cuartil más bajo ($p < 0,001$). El consumo de lácteos se asoció positivamente con el consumo del desayuno (OR: 1,58; IC 95 %: 1,36-1,85), la cena saludable (OR: 1,16; IC 95 %: 1,01-1,32), las frutas (OR: 1,77; IC 95 %: 1,53-2,05), las verduras (OR: 1,19; IC 95 %: 1,02-1,39), el pescado (OR: 1,37; IC 95 %: 1,36-1,85), los alimentos integrales (OR: 1,72; IC 95 %: 1,49-1,98) y realizar actividad física (OR: 1,16; IC 95 %: 1,01-1,34), y se asoció negativamente con el consumo de frituras (no consumo) (OR: 0,72; IC 95 %: 0,58-0,90), comida chatarra (OR: 0,78; IC 95 %: 0,63-0,96), aperitivos dulces (OR: 0,69; IC 95 %: 0,57-0,82) y alcohol (OR: 0,83; IC 95 %: 0,72-0,95). Además, residir en un país cuyo IDH es medio-alto, se asoció como factor de riesgo para el incumplimiento de la ingesta recomendada de al menos 3 raciones de lácteos al día, en comparación con los individuos de países con IDH muy alto (OR: 2,05; IC del 95 %: 1,79-2,36). Además, los resultados muestran que ser mujer se asocia con el cumplimiento de la recomendación de consumo de productos lácteos (OR: 0,83; IC 95 %: 0,71-0,98).

Conclusiones: el consumo de lácteos está relacionado con una mejor calidad de la dieta y mayores niveles de actividad física. El cumplimiento de la recomendación de consumir 3 raciones de lácteos al día se asocia con una mejor calidad de dieta, lo que subraya la importancia de promover el consumo de lácteos.

Palabras clave: Lácteos. Calidad de la dieta. IDH (índice de desarrollo humano). Calidad de vida. Actividad física.

INTRODUCTION

Currently, more than 6 billion people consume milk or milk-derived products (1). Dairy products are an important source of proteins of high biological value and micronutrients such as calcium, magnesium, phosphorus, zinc, iodine, selenium, vitamins of the B-complex and vitamins A and D (2). In addition, scientific research indicates that the consumption of dairy products appears to be associated with the promotion of the development of the musculoskeletal and neurological systems (3), as well as with a reduction in the frequency of non-communicable diseases (NCDs), improvements in cardiovascular health and overall well-being (4). Globally, the average recommendation for dairy consumption consists of 3 daily servings of dairy, for individuals ≥ 9 years of age (5).

Currently, evidence shows that dairy consumption is inversely associated with weight gain, overweight and obesity, and plays a role in the physiological regulation of the intestine, adipocytes and musculoskeletal system due to its biochemical composition (6). Moreover, poor eating behaviors such as not having breakfast, eating an unhealthy dinner, poor consumption of fruits, vegetables, fish and legumes, making the choice to consume junk food and sugary drinks, just to mention a few, are associated with increased waist circumference, overweight and obesity and a low consumption of dairy products (7). In addition to the association between low dairy consumption, excess weight and poor diet quality, it has been observed that in the young population those with a poor quality diet that includes low dairy intake tend to smoke, drink alcoholic beverages and be sedentary, regardless of their gender ($p < 0.05$). Furthermore, it should be noted that only women who practice sports have less harmful determinants, such as smoking less ($p < 0.001$) (8), thus raising questions about the context, gender and determinants that may be associated with low dairy consumption.

In this context, health-related quality of life (HRQoL) has been described as the assessment of several aspects, including: 1) physical status and functional capacity; 2) psychological status and well-being; 3) social interactions; and 4) economic sta-

tus and its factors (9). In this sense, low consumption of dairy products and fruits, not having breakfast, excess weight and low physical activity are associated with a worse HRQoL in young people (10). Moreover, some studies have shown that overweight and obese individuals have a negative score in most aspects of HRQoL as compared to normal-weight individuals (11). However, direct evidence is lacking to show the association between low dairy consumption and all aspects of HRQoL, although we do know that high dairy consumption is significantly associated with a lower risk of death from all causes (combined RR, 0.93; 95 % CI: 0.89, 0.98; $I^2 = 47.3$ %) and cardiovascular disease (0.89; 95 % CI: 0.81, 0.98; $I^2 = 33.2$ %). Each additional daily serving of dairy reduces the risk of all-cause mortality (0.93; 95 % CI: 0.86, 0.99; $I^2 = 63.3$ %) and cardiovascular disease (0.86; 95 % CI: 0.77, 0.99; $I^2 = 36.6$ %) (12).

In addition, it is necessary to broaden the context and analyze the influence of nationality, pursued degree program and dairy consumption. The Human Development Index (HDI) is an indicator that assesses the development of a country by considering three key dimensions: long and healthy life; access to knowledge; and decent standard of living. The HDI uses data such as life expectancy at birth, average years of schooling, and adjusted Gross National Income (GNI) per capita. The HDI provides a comprehensive view of human development beyond economics, reflecting people's opportunities and capabilities (13). A country's development may affect the process to obtain dairy products, resulting in a decrease in their consumption (14). Furthermore, it is known that the human development of a country is inversely correlated with the health of its population, especially in the case of neoplastic diseases which values range from -0.85 to -0.40 according to the Pearson's correlation analysis. In addition, sedentary behavior, alcohol, tobacco and drug use in general presented direct Pearson's correlations ranging from 0.27 to 0.89 (15).

Having identified the need to broaden this context towards dairy consumption and eating habits in general, the objective of this study is to assess the association between low dairy consumption with determinants of health and human development index in Latin American university students.

MATERIAL AND METHODS

STUDY DESIGN

An observational, multicenter, cross-sectional survey study was conducted in university students from eleven Latin American countries (Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Mexico, Panama, Paraguay, Peru and Uruguay). Inclusion criteria to participate in the study were: subjects of both sexes aged 18 years and older who were actively enrolled in a higher education institution in one of the participant countries. Exclusion criteria were: university students who partially completed the survey and graduate students. University students were invited to participate in the study (between 5 November and 22 December 2020) through institutional social networks, as well as social networks such as Facebook and Instagram; they accepted a digital informed consent form and completed a self-administered survey. The research protocol was developed in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki for research in human subjects and approved by the Scientific Ethics Committee of the Universidad de Las Américas, Chile. Resolution number 2020001, each participant gave their informed consent before completing the survey.

DATA COLLECTION

Dairy variable (central and dependent)

A validated survey on eating habits was administered to assess dairy consumption; this survey was detailed in a previously published study (16). Briefly stated the survey consisted of two parts: healthy food consumption (8 questions) and unhealthy food consumption (4 questions). Based on this information, a dichotomous variable was constructed: "Compliance" or "Non-compliance" with the consumption recommendation (5).

Variables for sociodemographic description (independent)

The survey included data on nationality, field of study for characterization purposes, and sex (1: Female 2: Male). In addition, the human development index variable was established through the individual classification by nationality (1: Very high 2: Medium-High) (17).

Variables on determinants of health (independent)

With respect to the excess weight variable, body weight in kilograms and height in meters were self-reported by asking questions such as: What is your current estimated weight? And, what is your current height? (Data necessary for the calculation of BMI and the corresponding nutritional diagnosis). This information was used to obtain the BMI of each individual, including cut-off points and

diagnosis as appropriate: $\geq 25 \text{ kg/m}^2$: Excess weight (overweight or obesity) (18), expressed as a dichotomous variable as: "No (no excess weight)" or "Yes (excess weight)".

A validated survey on eating habits was administered to assess the consumption of dairy and other food products; this survey was detailed in a previously published study (16). On the basis of this information, variables were constructed: fruits, vegetables, fish, and legumes, and were dichotomized as: "Yes (Compliance)" or "No (Non-compliance)". Breakfast, healthy dinner, and whole-grain foods were dichotomized as: "Yes (daily consumption)" or "No (non-daily consumption)". All of these variables were validated according to global recommendations on healthy diet (19).

Alcohol and tobacco use were also evaluated; the consumption of these substances was identified as unhealthy and the dichotomous variable "No (non-consumption)" and "Yes (consumption)" was constructed. Finally, participants were asked about the practice of physical activity. It was determined that not performing physical activity is a negative determinant of health and, based on the answers, the dichotomous variable "Yes (performance)" and "No (non-performance)" was generated.

Regarding the HRQoL variable, a Likert scale method (the lower the score per response, the lower the HRQoL) was used to examine fundamental dimensions such as physical, psychological-cognitive and social functioning (26 questions) (20), based on the final scores by quartiles, considering the two highest-scoring quartiles as higher HRQoL. The variable was dichotomized as: "Lower (HRQoL)" (quartiles 1 and 2) or "Higher (HRQoL)" (quartiles 3 and 4).

Human Development Index (HDI) (independent variable)

The Human Development Report 2021-22 was considered, which classifies development according to ranges of scores: Very high: countries with a HDI greater than 0.80. High: countries with a HDI between 0.70 and 0.80. Medium: countries with a HDI between 0.55 and 0.70. Low: countries with a HDI below 0.55 (17). The variable was dichotomized as: "Medium-High (HDI)" and "Very High (HDI)" according to the nationalities of the participants of the study.

STATISTICAL ANALYSIS

Qualitative values were expressed as absolute value (frequency) and relative value (percentage) for the description of the sample. To determine the association between dairy consumption, determinants of health, and HDI, the chi-square test (χ^2) was used. For the logistic regression, the dairy variable was dichotomized as follows: "Compliance (with the recommendation)"; those who consume 3 or more servings per day were assigned the category "0 = Compliance". Those who showed "Non-compliance (with the recommendation)", that is, do not consume dairy or consume less than 3 servings per day were assigned the category "1 = Non-compliance". The logistic regression model was used and the following adjustments were made: Model 1, dairy and excess weight. In Model 2, dietary and behavioral variables were added. In Model 3, HRQoL and HDI variables

were added. Model 4 was adjusted by gender. It was dichotomized and considered: 1 = Non-compliance (with the consumption recommendation of 3 or more servings of dairy per day). Yes (there is excess weight), No (non-daily consumption of breakfast, healthy dinner and whole-grain foods), No (non-compliance with the consumption recommendation of fruits, vegetables, fish and legumes), Yes (consumption of sugary drinks, fried foods, junk food and unhealthy snacks), No (non-performance of physical activity), Yes (consumption of alcohol and tobacco), Lower (health-related quality of life), Medium-high (human development index) and Female (gender).

A p value of < 0.05 was considered significant. To determine the association, OR values and confidence interval of 95 % (95 % CI) are presented. All the analyses were performed using the R software package, "Library (Rcmdr)".

RESULTS

At the end of the data collection period, we ended with a database of 4,958 responses. Seventy-eight students were eliminated for incomplete data. Therefore, the present study evaluated 4,880 com-

pleted the survey correctly, which represents 98.4 % of the total database; 73.8 % were female, and average age was 22.4 years. As can be seen in table I, 66 % of the total sample reported consuming at least one serving of dairy products per day. It was observed that there is a higher proportion of female consumers of dairy as compared to men (71 % vs. 29 %). There was a significantly higher percentage of dairy consumers among participants residing in countries with a high HDI as compared to those living in countries with medium-high HDIs. On the other hand, the percentage of consumers differs widely among countries, with a range varying from 16.6 % in Ecuador to 76.9 % in Uruguay. In addition, a higher proportion of dairy consumers was observed among health science students when compared to other fields of study (Table I).

The 28.8 % of participants meet the recommendation to consume 3 servings of dairy per day. However, a large variability was observed depending on the country of residence. Figure 1 shows the percentage of students who consume dairy 3 times a day, twice a day, once a day, $<$ once a day. It was found that Chile, Argentina, Uruguay, and Costa Rica are the countries with the highest consumption, with an intake of at least 3 servings per day. Ecuador, Mexico, Peru and Panama have the highest proportion of $<$ once a day.

Table I. Sociodemographic characteristics of the sample and proportion of dairy consumers, n (%)

	Consumption of dairy products			p -value
	n total	Non-compliance	Compliance	
Total sample	4880	3230 (66.2)	1650 (33.8)	
Sex				0.002
Male	1281	803 (62.7)	478 (37.3)	
Female	3599	2427 (67.4)	1172 (32.6)	
Human Development Index				0.001
Medium-High	3107	718 (23.1)	2389 (76.9)	
Very High	1773	687 (38.7)	1086 (61.3)	
Country				< 0.001
Argentina	503	205 (40.8)	298 (59.2)	
Colombia	275	96 (34.9)	179 (65.1)	
Chile	378	182 (48.1)	196 (51.9)	
Costa Rica	586	222 (37.9)	364 (62.1)	
Ecuador	674	109 (16.6)	565 (83.8)	
Guatemala	376	94 (25.0)	282 (75.0)	
Mexico	1242	235 (18.9)	1007 (81.1)	
Panama	293	68 (23.2)	225 (76.8)	
Paraguay	257	124 (48.2)	133 (51.8)	
Peru	283	60 (21.2)	223 (78.8)	
Uruguay	13	10 (76.9)	3 (23.1)	
Field of study				< 0.001
Health Sciences	3110	2202 (70.8)	908 (29.2)	
Engineering and Exact Sciences	882	497 (56.3)	385 (43.7)	
Education, Social Sciences & Humanities	198	116 (58.6)	82 (41.4)	
Arts, Architecture and Design	66	35 (53.0)	31 (47.0)	
Farming and Biological Sciences	207	128 (61.8)	79 (38.2)	
Other	261	167 (64.0)	94 (36.0)	

p -value according to the χ^2 test.

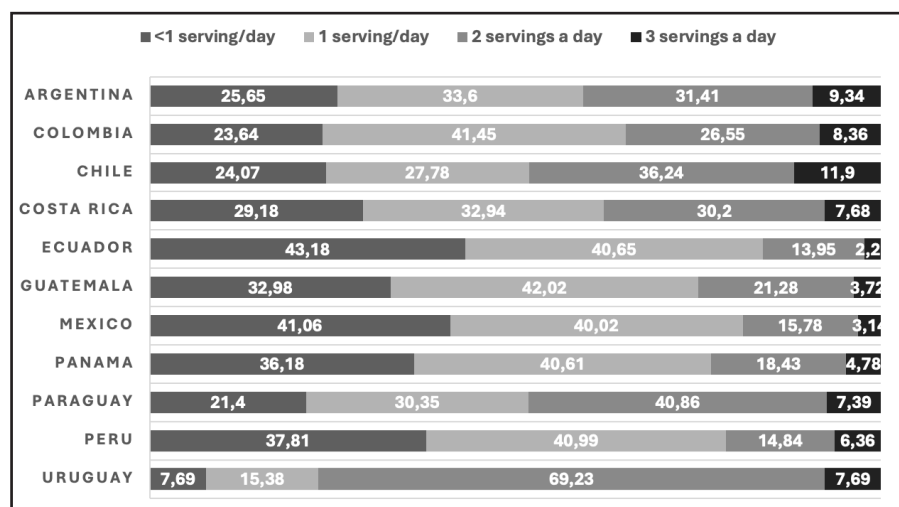


Figure 1.

Description of dairy consumption according to the nationality of the sample.

Table II shows the association between dairy consumption (compliance with the recommendation) and the determinant of health, including the presence or absence of excess weight. It is observed that there was no statistically significant difference between both groups ($p = 0.054$).

Table III displays the associations between dairy consumption (compliance with the recommendation) and dietary and behavioral determinants of health. It is observed that the proportion of students who have desired determinants is higher among those who meet the dairy consumption recommendation. There were significant differences between groups of dairy products and the consumption of breakfast ($p < 0.001$), healthy dinner ($p < 0.001$), fruit consumption ($p < 0.001$), vegetable consumption ($p < 0.001$), fish consumption ($p < 0.001$), legume consumption ($p < 0.05$), consumption of whole-grain foods ($p < 0.001$), and lower consumption of sugary drinks ($p < 0.001$), unhealthy snacks ($p < 0.001$), alcohol ($p < 0.001$) and practice of physical activity ($p < 0.001$). No differences were observed between the consumption of fried food, junk food and tobacco use. In addition, a higher percentage of dairy consumers was observed among participants who are in the highest quartiles of quality of life as compared to those in the lowest quartiles ($p < 0.001$) (Table IV).

Furthermore, a higher percentage of dairy consumers was found among participants whose country of residence had a HDI

ranging from medium to high as compared to very high HDIs ($p < 0.001$) (Table V).

Finally, table VI displays the association between dairy consumption and health-related and sociodemographic behavioral variables. It was found that dairy consumption was associated with the consumption of breakfast (OR, 1.58; 95 % CI, 1.36-1.85), healthy dinner (OR, 1.16; 95 % CI, 1.01-1.32), fruits (OR, 1.77; 95 % CI, 1.53-2.05), vegetables (OR, 1.19; 95 % CI, 1.02-1.39), fish (OR, 1.37; 95 % CI, 1.36-1.85), whole-grain foods (OR, 1.72; 95 % CI, 1.49-1.98), and the practice of physical activity (OR, 1.16; 95 % CI, 1.01-1.34). On the other hand, dairy consumption was negatively associated with the consumption of fried food (non-consumption) (OR, 0.72; 95 % CI, 0.58-0.90), junk food (OR, 0.78; 95 % CI, 0.63-0.96), sweet snacks (OR, 0.69; 95 % CI, 0.57-0.82), and alcohol (OR, 0.83; 95 % CI, 0.72-0.95).

Similarly, to reside in a country whose HDI is medium-high was found to be associated as a risk factor for non-compliance with the recommended intake of at least 3 servings of dairy per day, as compared to individuals from countries with very high HDIs (OR, 2.05; 95 % CI, 1.79-2.36). In addition, the results show that being female is a protective factor and is associated with the compliance of the consumption recommendation for dairy products (OR, 0.83; 95 % CI, 0.71-0.98).

Table II. Association between dairy consumption (according to the recommendation) and excess weight (according to BMI)

Dairy products	Excess weight		p-value
	Yes	No	
Non-compliance	1140 (32.8)	2335 (67.2)	0.054
Compliance	421 (30.0)	984 (70.0)	

Note: "Non-compliance" or "Compliance" with the consumption recommendation of 3 or more servings of dairy per day. "Yes" or "No" for the presence of overweight or obesity. p-Value according to the χ^2 test.

Table III. Proportion of university students -*n* (%)- and compliance with recommendations with respect to dietary and behavioral determinants of health, according to dairy consumption

Determinants of health (diet and habits)			
Dairy products	No	Yes	p-value
Breakfast			
Non-compliance	1262 (36.3)	2213 (63.7)	< 0.001
Compliance	328 (23.3)	1077 (76.7)	
Healthy dinner			
Non-compliance	2311 (66.5)	1164 (33.5)	< 0.001
Compliance	798 (56.8)	607 (43.2)	
Fruits			
Non-compliance	2428 (69.9)	1047 (30.1)	< 0.001
Compliance	705 (50.2)	700 (49.8)	
Vegetables			
Non-compliance	2596 (74.7)	879 (25.3)	< 0.001
Compliance	840 (59.8)	565 (40.2)	
Fish			
Non-compliance	3192 (91.9)	283 (8.1)	< 0.001
Compliance	1221 (86.9)	184 (13.1)	
Legumes			
Non-compliance	1535 (44.2)	1940 (55.9)	< 0.05
Compliance	566 (40.3)	839 (59.7)	
Whole-grain foods			
Non-compliance	1871 (53.8)	1604 (46.2)	< 0.001
Compliance	509 (36.2)	896 (63.8)	
Sugary drinks			
Non-compliance	1187 (34.2)	2288 (65.8)	< 0.001
Compliance	574 (50.9)	831 (59.1)	
Fried food			
Non-compliance	461 (13.3)	3014 (86.7)	0.216
Compliance	168 (12.0)	1237 (88.0)	
Junk food			
Non-compliance	565 (16.3)	2910 (83.7)	0.059
Compliance	198 (14.1)	1207 (85.9)	
Unhealthy snacks			
Non-compliance	766 (22.0)	2709 (78.0)	< 0.001
Compliance	228 (16.2)	1177 (83.8)	
Physical activity			
Non-compliance	2416 (69.5)	1059 (30.5)	< 0.001
Compliance	840 (59.8)	565 (40.2)	
Alcohol			
Non-compliance	2093 (60.2)	1382 (39.8)	< 0.001
Compliance	764 (54.4)	641 (45.6)	
Tobacco			
Non-compliance	3217 (92.6)	258 (7.4)	0.369
Compliance	1311 (93.3)	94 (6.7)	

Note: "Non-compliance" or "Compliance" with the consumption recommendation of 3 or more servings of dairy per day. "Yes" (meet the recommendation) or "No" (does not meet the recommendation) on the consumption of breakfast, healthy dinner, fruits, vegetables, fish, legumes, whole-grain foods, sugary drinks, fried food, junk food, unhealthy snacks, alcohol, tobacco and physical activity. p-value according to the χ^2 test.

Table IV. Association between dairy consumption (according to the recommendation) and health-related quality of life (by score quartiles)

Dairy products	Determinants of Health (HRQoL)		p-value
	Lower	Higher	
			< 0.001
Non-compliance	2679 (72.6)	796 (66.9)	
Compliance	1012 (27.4)	393 (33.1)	

HRQoL: Health-related quality of life. Note: "Non-compliance" or "Compliance" with the consumption recommendation of 3 or more servings of dairy per day. "Lower" or "Higher" level of Health-related quality of life. p-value according to the χ^2 test.

Table V. Association between dairy consumption (according to the recommendation) and human development index (according to the HDI classification)

Dairy products	HDI		p-value
	Medium-high	Very high	
			< 0.001
Non-compliance	2389 (76.9)	1086 (61.3)	
Compliance	718 (23.1)	687 (38.7)	

HDI: Human Development Index. Note: "Non-compliance" or "Compliance" with the consumption recommendation of 3 or more servings of dairy per day. "Medium-High" or "Very High" according to the Human Development Index classification. p-value according to the χ^2 test.

Table VI. Association of dairy products (as a dependent variable) with excess weight (crude Model 1), dietary and behavioral variables (Model 2), health-related quality of life and Human Development Index (Model 3), adjusted by sex (most fully adjusted Model 4)

	Crude Model 1 OR (95 % CI)	Model 2 OR (95 % CI)	Model 3 OR (95 % CI)	Model 4 OR (95 % CI)
Excess weight (Yes)	1.14 (0.99-1.30) [§]	1.00 (0.87-1.15)	0.99 (0.86-1.14)	0.97 (0.84-1.12)
Breakfast (No)		1.56 (1.34-1.81) [†]	1.59 (1.36-1.85) [†]	1.58 (1.36-1.85) [†]
Healthy dinner (No)		1.24 (1.08-1.42) [†]	1.15 (1.00-1.32) [*]	1.16 (1.01-1.33) [*]
Fruits (No)		1.68 (1.45-1.94) [†]	1.78 (1.54-2.06) [†]	1.77 (1.53-2.05) [†]
Vegetables (No)		1.35 (1.16-1.57) [†]	1.21 (1.04-1.41) [*]	1.19 (1.02-1.39) [*]
Fish (No)		1.36 (1.10-1.68) [†]	1.37 (1.10-1.69) [†]	1.37 (1.10-1.69) [†]
Legumes (No)		0.96 (0.84-1.09)	0.96 (0.84-1.10)	0.96 (0.84-1.10)
Whole-grain foods (No)		1.60 (1.39-1.83) [†]	1.72 (1.49-1.98) [†]	1.72 (1.49-1.98) [†]
Sugary drinks (Yes)		1.20 (1.03-1.38) [*]	1.13 (0.97-1.31) [§]	1.11 (0.96-1.29)
Fried food (Yes)		0.78 (0.62-0.97) [*]	0.72 (0.57-0.90) [†]	0.72 (0.58-0.90) [†]
Junk food (Yes)		0.76 (0.62-0.93) [†]	0.77 (0.63-0.94) [*]	0.78 (0.63-0.96) [*]
Unhealthy snacks (Yes)		0.67 (0.56-0.80) [†]	0.68 (0.57-0.82) [†]	0.69 (0.57-0.82) [†]
Physical activity (No)		1.19 (1.04-1.37) [*]	1.15 (1.00-1.33) [*]	1.16 (1.01-1.34) [*]
Alcohol (Yes)		0.76 (0.66-0.87) [†]	0.84 (0.73-0.96) [*]	0.83 (0.72-0.95) [*]
Tobacco (Yes)		1.06 (0.82-1.39)	1.05 (0.81-1.38)	1.04 (0.79-1.36)
HRQoL (Lower quality)			1.01 (0.86-1.17)	1.02 (0.87-1.19)
HDI (Medium-high)			2.09 (1.82-2.40) [†]	2.05 (1.79-2.36) [†]
Sex (Female)				0.83 (0.71-0.98) [*]

*p < 0.05; [†]p < 0.01; [§]p < 0.001; [§]p < 0.1; HRQoL: health-related quality of life; HDI: Human Development Index. Note: In this document, 1 = Non-compliance (with the consumption recommendation of 3 or more servings of dairy per day). Yes (there is excess weight); No (non-daily consumption of breakfast, healthy dinner and whole-grain foods); No (non-compliance with the consumption recommendation of fruits, vegetables, fish and legumes); Yes (consumption of sugary drinks, fried food, junk food and unhealthy snacks); No (non-performance of physical activity); Yes (consumption of alcohol and tobacco); Lower (health-related quality of life); Medium-high (human development index); and Female (gender).

DISCUSSION

The main result of this study is that dairy consumption in Latin American university students is positively and significantly associated with healthier dietary patterns. In addition, students who reported compliance with the consumption recommendation for dairy had a better quality of life and higher levels of physical activity than those who did not meet the recommendation.

Another important finding is that there was no association between not meeting dairy consumption recommendations and excess weight. Research on this association has yielded contrasting results in different studies; some have found a positive association (21), and others, an inverse relationship (22). A study conducted in Chile in adult population showed that dairy consumption was associated with lower body weight and BMI and better diet quality in men, while, in women, it was only associated with better diet quality (6). A recent meta-analysis showed that increasing total dairy intake without energy restriction in adults does not affect body composition. However, in the context of an energy-restricted diet, increased dairy intake leads to a reduction in fat mass and body weight, with no conclusive effects on waist circumference or lean mass (23). One possible explanation for the non-association between dairy consumption and nutritional status could be that nutritional status was estimated by self-report. It is known that the perception of obesity is distorted by several factors (24,25).

Studies conducted in different age groups have shown that dairy consumption is associated with improved diet quality. One example of the above is a study in American children and adolescents using data from the NHANES 2003-2006 which found that only one third of the sample consumed yogurt at least once a week, with these individuals having a better diet quality, as assessed by the HEI-2005 (26). In another study that included children 8 to 18 years of age who participated in the NHANES 2005-2008, yogurt consumption was associated with higher intakes of calcium, vitamin D and protein, and lower intakes of total fat and saturated fat (27).

Various studies have assessed diet quality in university students, with results demonstrating a high consumption of sugary drinks, ultra-processed foods and alcohol; on the other hand, there is a low consumption of fruits, vegetables and legumes (28,29). This eating pattern, along with low physical activity, favors the development of chronic diseases that are highly prevalent in the region. Moreover, it is possible to observe the occurrence of a double burden of disease within the same family, that is, family members with chronic malnutrition and others with obesity or other chronic diseases (30,31).

Additionally, dairy products are a heterogeneous group that offers great versatility. In general, milk products are easy to find at universities, since they are available in university canteens, cafeterias, vending machines, in the form of a carton of milk, yogurt, or cheese in preparations such as sandwiches, therefore, they are easily accessible food products. Barriers to an adequate consumption of dairy include following a vegan diet, being intolerant to lactose, disliking the taste of dairy, or the economic

cost of this food product (32,33). Our study found that university students from higher-income countries consume more dairy products than those from middle-to-low-income countries, thus their cost is probably the main barrier to consumption.

A recent systematic review reported that a higher dairy intake (regardless of fat content) did not show detrimental effects on anthropometric outcomes, blood lipids, and blood pressure. Both low-fat and full-fat dairy improved systolic blood pressure levels, however, they may simultaneously impair glycemic control. Yogurt improved waist circumference, triglycerides, and HDL cholesterol as compared to milk. Overall it appears that current recommendations for dairy food intake did not have a negative influence on the markers of cardiometabolic health (34).

Although the consumption of dairy products should be recommended in university students due to their contribution of protein, calcium, vitamin D, among other nutrients, it is important that the recommendation considers low-sugar or sugar-free dairy products, since a large proportion of sugar consumed by adolescents may come from yogurt or flavored milk (35).

Among the limitations of this study it can be mentioned that it is based on a cross-sectional survey, therefore, it is only possible to establish associations but not to determine causality. In addition, the survey was administered online and included self-reported height and body weight, which may provide little certainty about the accuracy of data. Although the study included a large sample of university students, the sample was not representative of the population.

Among the strengths of this research, the use of validated instruments and the possibility of replicating the study may be highlighted.

CONCLUSIONS

Dairy consumption in Latin American university students is positively associated with better diet quality, furthermore, students who reported compliance with the consumption recommendation of 3 or more servings of dairy per day had a better quality of life and higher levels of physical activity than those who did not meet the recommendation. This stresses the importance of promoting the consumption of dairy products among university students.

REFERENCES

1. FAO. Leche y Productos Lácteos [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://www.fao.org/dairy-production-products/products/es/>
2. Varela Moreiras G. Milk as a driver for a healthy population. *Nutr Hosp* 2018;35(Spec No 6):49-53. DOI: 10.20960/nh.2288
3. Visioli F, Strata A. Milk, Dairy Products, and Their Functional Effects in Humans: A Narrative Review of Recent Evidence. *Adv Nutr* 2014;5(2):131-43. DOI: 10.3945/an.113.005025
4. Salas-Salvadó J, Babio N, Juárez-Iglesias M, Picó C, Ros E, Moreno Aznar LA. Importancia de los alimentos lácteos en la salud cardiovascular: ¿enteros o desnatados? *Nutr Hosp* 2018;35(6):1479-90. DOI: 10.20960/nh.2353
5. Rice BH, Quann EE, Miller GD. Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. *Nutr Rev* 2013;71(4):209-23. DOI: 10.1111/nure.12007

6. Fuentes C, Morales G, Valenzuela R. Dairy intake and prevention of overweight or obesity: A review of current evidence. *Rev Chil Nutr* 2021;48(6):942-54. DOI: 10.4067/S0717-75182021000600942
7. Obesity and overweight. WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Robles MI, Obando J, González MT, Bueno J. Asociación entre dieta, actividad física y consumo de tabaco en adolescentes. *SEMERGEN - Medicina de Familia* 2011;37(5):238-45. DOI: 10.1016/j.semerg.2011.01.004
9. Urzúa A. Health related quality of life: Conceptual elements. *Rev Med Chil* 2010;138(3):358-65.
10. Vilugrón Aravena F, Molina GT, Gras Pérez ME, Font-Mayolas S. Association between eating habits and health related quality of life among school age adolescents. *Rev Med Chil* 2020;148(7):921-9. DOI: 10.4067/S0034-98872020000700921
11. Arzate Hernández G. Calidad de vida relacionada con la salud en adultos con normopeso, sobrepeso y obesidad. *Mexican Journal of Eating Disorders* 2022;10(4):397-405. DOI: 10.22201/fesi.20071523e.2020.4.583
12. Tutunchi H, Naghshi S, Naemi M, Naeini F, Esmailzadeh A. Yogurt consumption and risk of mortality from all causes, CVD and cancer: a comprehensive systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Public Health Nutr* 2023;26(6):1196-209. DOI: 10.1017/S1368980022002385
13. Human Development Data. 2023-2024 HUMAN DEVELOPMENT REPORT. Available from: <http://hdr.undp.org/es/data>.
14. Gallegos-Daniel C, Taddei-Bringas C, González-Córdova AF. Panorama de la industria láctea en México. *Estud Soc Rev Aliment Contemp Desarro Reg* 2023;33(61):e231251. DOI: 10.24836/es.v33i61.1251
15. Higueta-Gutiérrez LF, Cardona-Arias JA. Índice de desarrollo humano y eventos de salud pública: revisión sistemática de la literatura 1990-2015. *Rev Fac Nac Salud* 2018;36(1):5-16. DOI: 10.17533/udea.rfnsp.v36n1a02
16. Durán AS, Valdés BP, Godoy CA, Herrera VT. Eating habits and physical condition of physical education students. *Rev Chil Nutr* 2014;41(3):251-9. DOI: 10.4067/S0717-75182014000300004
17. United Nations Development Programme. Human development report 2021/2022: uncertain times, unsettled lives: shaping our future in a transforming world. 305 p. Available from: https://hdr.undp.org/system/files/documents/global-report-document/hdr2021-22reportenglish_0.pdf
18. Núñez Sánchez MC, Reyes Huaracaya RME. Importancia de diferenciar puntos de corte del IMC de acuerdo a la edad [Importance of differentiating cutoff points from BMI according to age]. *Nutr Hosp* 2017;34(5):1263. DOI: 10.20960/nh.1416
19. Healthy Diet. WHO 2018. Available from: https://www.who.int/health-topics/healthy-diet#tab=tab_2
20. Tudela LL. Health-related quality of life. *Aten Primaria* 2009;41(7):411-6. DOI: 10.1016/j.aprim.2008.10.019
21. Huang T, Ding M, Bergholdt Helle KM, Wang T, Heianza Y, Sun D, et al. Dairy Consumption and Body Mass Index Among Adults: Mendelian Randomization Analysis of 184802 Individuals from 25 Studies. *Clin Chem* 2018;64(1):183-91. DOI: 10.1373/clinchem.2017.280701
22. Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F. Dairy consumption and body mass index: an inverse relationship. *Int J Obes* 2005;29(1):115-21. DOI: 10.1038/sj.jco.0802838
23. López-Sobaler AM, Aparicio A, López Díaz-Ufano ML, Ortega RM, Álvarez-Bueno C. Effect of dairy intake with or without energy restriction on body composition of adults: overview of systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2020;78(11):901-13. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa003
24. Richmond TK, Sonnevile KR, Milliren CE, Thurston IB. Unraveling the meaning of weight misperception in a sample of college students: Unaware or body satisfied? *Body Image* 2022;43:87-94. DOI: 10.1016/j.bodyim.2022.08.007
25. Joo YY, Kim J, Lee K, Cho GJ, Yi KW. Misperception of body weight and associated socioeconomic and health-related factors among Korean female adults: A nationwide population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1007129. DOI: 10.3389/fendo.2022.1007129
26. Keast D, Hill Gallant K, Albertson A, Gugger C, Holschuh N. Associations between Yogurt, Dairy, Calcium, and Vitamin D Intake and Obesity among U.S. Children Aged 8–18 Years: NHANES, 2005–2008. *Nutrients* 2015;7(3):1577-93. DOI: 10.3390/nu7031577
27. O'Leary F, Hattersley L, King L, Allman-Farinelli M. Sugary drink consumption behaviours among young adults at university. *Nutrition & Dietetics* 2012;69(2):119-23. DOI: 10.1111/j.1747-0080.2012.01583.x
28. Crovetto M, Valladares M, Oñate G, Fernández M, Mena F, Durán Agüero S, et al. Association of weekend alcohol consumption with diet variables, body mass index, cardiovascular risk and sleep. *Human Nutrition & Metabolism* 2022;27:200140. DOI:10.1016/j.hnm.2022.200140
29. Morales G, Durán-Agüero S, Parra-Soto S, Landaeta-Díaz L, Carpio V, Cavañari B, et al. Ultra-processed food and homemade fried food consumption is associated with overweight/obesity in Latin American university students during COVID-19. *American Journal of Human Biology* 2023;35(8):e23900. DOI: 10.1002/ajhb.23900
30. Oviedo-Solis C, Monterrubio-Flores E, Cediel G, Denova-Gutiérrez E, Barquera S. Trend of Ultraprocessed Product Intake Is Associated with the Double Burden of Malnutrition in Mexican Children and Adolescents. *Nutrients* 2022;14(20):4347. DOI: 10.3390/nu14204347
31. Dos Reis Araujo T, Lubaczewski C, Carneiro EM. Effects of double burden malnutrition on energetic metabolism and glycemic homeostasis: A narrative review. *Life Sci* 2022;307:120883. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120883
32. Dhont K, Ioannidou M. Similarities and differences between vegetarians and vegans in motives for meat-free and plant-based diets. *Appetite* 2024;195:107232. DOI: 10.1016/j.appet.2024.107232
33. Li A, Zheng J, Han X, Yang S, Cheng S, Zhao J, et al. Advances in Low-Lactose/Lactose-Free Dairy Products and Their Production. *Foods* 2023;12(13):2553. DOI: 10.3390/foods12132553
34. Kiesswetter E, Stadelmaier J, Petropoulou M, Morze J, Grummich K, Roux I, et al. Effects of Dairy Intake on Markers of Cardiometabolic Health in Adults: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Advances in Nutrition* 2023;14(3):438-50. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.03.004
35. Ricciuto L, Fulgoni VL, Gaine PC, Scott MO, DiFrancesco L. Intakes of Added Sugars, with a Focus on Beverages and the Associations with Nutrient Adequacy in US Adults (NHANES 2003–2018). *Nutrients* 2023;15(18):3916. DOI: 10.3390/nu15183916



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

A prospective study of regular milk drinking and the risk of all-cause and cause-specific mortality in U.S. adults: findings from the NHANES 2003-2008

Estudio prospectivo sobre el consumo regular de leche y el riesgo de mortalidad por todas las causas y causas específicas en adultos de EE. UU.: hallazgos del NHANES 2003-2008

Fei Zhao¹, Liyan Zhu¹, Ye Lu¹, Hongwei Xia², Shengchao Zhang², Ping Zhang³

¹Department of Nursing; ²Department of Thoracic Surgery; ³Department of Medical Affairs. Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University. Shanghai, People's Republic of China

Abstract

Background: scholars have studied the influences of milk consumption on health. This prospective cohort study evaluated the association between regular milk consumption (RMD) and mortality, including all-cause, cardiovascular disease (CVD), and cancer-specific mortality, in Americans who were aged 20 years and older.

Methods: it was attempted to analyze data from the 2003 to 2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), including 8,653 participants with an average follow-up of 160.59 months (standard deviation = 0.96). Regular milk consumption (RMD) was defined as drinking milk at least five times per week. Cox proportional hazards regression models were thereafter utilized for analysis.

Results: a significant association was noticeable particularly between RMD and higher rates of all-cause mortality (hazard ratio (HR) = 1.27; 95 % confidence interval (CI): 1.03-1.56; $p = 0.03$) and cancer mortality (HR = 1.53; 95 % CI: 1.01-2.32; $p = 0.04$), rather than with CVD mortality (HR = 1.03; 95 % CI: 0.73-1.44; $p = 0.84$). The association between RMD and all-cause mortality was notably observed across various subgroups in sensitivity and subgroup analyses.

Conclusions: these outcomes unveiled the importance of exercising caution with milk consumption, which could be emphasized in public health recommendations.

Keywords:

Regular milk drinking.
Mortality. NHANES.
Cardiovascular disease.
Cancer.

Received: 19/11/2024 • Accepted: 18/03/2025

Shengchao Zhang (zhang.shengchao@qphospital.com), and Ping Zhang (14640355@qq.com) are the correspondence authors of this article.

Data availability statement: The datasets used in this investigation are accessible in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) at <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes>.

Authors' contributions: Fei Zhao and Liyan Zhu contributed equally to the present manuscript.

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Zhao F, Zhu L, Lu Y, Xia H, Zhang S, Zhang P. A prospective study of regular milk drinking and the risk of all-cause and cause-specific mortality in U.S. adults: findings from the NHANES 2003-2008. *Nutr Hosp* 2025;42(3):536-543
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05623>

Correspondence:

Shengchao Zhang, Department of Thoracic Surgery, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Affiliated to Fudan University, 1158 Park East Road, Shanghai 201700, People's Republic of China
e-mail: zhang.shengchao@qphospital.com

Resumen

Antecedentes: se ha estudiado ampliamente la influencia del consumo de leche en la salud. Este estudio de cohortes prospectivo evaluó la asociación entre el consumo regular de leche (CRL) y la mortalidad, incluyendo la mortalidad por todas las causas, por enfermedades cardiovasculares (ECV) y por cáncer, en adultos estadounidenses de 20 años o más.

Métodos: se analizaron datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 2003 a 2008, con 8653 participantes y un seguimiento medio de 160,59 meses (desviación estándar = 0,96). El consumo regular de leche (CRL) se definió como ingerir leche al menos cinco veces por semana. Para el análisis se emplearon modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: se observó una asociación significativa entre el CRL y una mayor tasa de mortalidad por todas las causas (razón de riesgos (HR) = 1,27; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,03-1,56; $p = 0,03$) y de mortalidad por cáncer (HR = 1,53; IC 95 %: 1,01-2,32; $p = 0,04$), mientras que no se encontró una asociación significativa con la mortalidad por ECV (HR = 1,03; IC 95 %: 0,73-1,44; $p = 0,84$). La relación entre el CRL y la mortalidad por todas las causas se observó de manera consistente en diversos subgrupos en los análisis de sensibilidad y subgrupos.

Conclusiones: estos hallazgos destacan la importancia de ejercer precaución en el consumo de leche, lo que podría considerarse en las recomendaciones de salud pública.

Palabras clave:

Consumo de leche.
Mortalidad. NHANES.
Enfermedad cardiovascular.
Cáncer.

INTRODUCTION

Milk contains a variety of micronutrients, macronutrients, and growth-promoting compounds that may contribute to humans' nutritional needs (1). However, the link of drinking milk with health-associated outcomes is a topic of significant debate. While some studies suggested that drinking milk may have beneficial effects on bone health and lessen the incidence of certain disorders (2-8), others reported potential adverse associations with various health outcomes, including cardiovascular diseases (CVDs) and cancer (9-12).

The identification of such links particularly in a diverse and nationally representative sample was accomplished via the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). The National Center for Health Statistics (NCHS) implemented the NHANES once data on the nutritional and health conditions of non-institutionalized civilian Americans became available. Accordingly, it is feasible to examine dietary habits and their influences on health outcomes particularly during prolonged follow-up (13,14).

Previous studies on the impact of milk consumption on mortality have yielded controversial results. The link of drinking milk with the diminished possibility of death was documented (15,16), whereas its function in elevating the risk of mortality was concluded by multiple scholars (17,18). These conflicting outcomes highlight the need for further reliable studies and advanced statistical methods to identify potential confounders.

The present investigation attempted to test the link of regular milk drinking (RMD) with mortality, involving CVDs, cancer, and all-cause mortality. Adult participants' follow-up, particularly recruited from the NHANES during 2003 to 2008, was conducted until December 31, 2019. The possible influence of RMD on mortality was figured out through defining RMD as drinking milk at least five times per week. The potential prolonged health-linked functions of RMD were summarized via adjusting for demographic, health-based, and lifestyle factors. The outcomes may be advantageous particularly for the future nutritional guidelines, as well as expanding individual dietary choices.

MATERIALS AND METHODS

RESEARCH POPULATION

In the present investigation, a subset of NHANES participants from the 2003-2008 survey cycles was selected, comprising 30,619 cases. Cases under 20 years, along with those lacking follow-up data or having incomplete information on RMD and covariates, were excluded. The analysis included 8,653 cases with an average follow-up period of 160.59 (standard deviation = 0.96) months (Fig. 1). The information used in this analysis was obtained from a de-identified public source, ensuring confidentiality and privacy protection for study participants. The National Center for Health Statistics Research Ethics Review Board authorized the NHANES, and the written informed consent form was signed by each participant.

EXPOSURE ASSESSMENT

RMD was defined as drinking any type of milk at least five times per week. This definition was applied using the NHANES dietary behavior questionnaire variable dbq229, which recorded milk consumption habits for participants who were aged 20 years and older.

Participants reported their lifelong milk consumption habits by selecting one of three options: consistent RMD, never having been a regular milk drinker, or variable milk consumption patterns. These responses were categorized into three groups: RMD, for consistent milk consumption of at least five times per week; non-RMD, for no history of RMD; and sometimes RMD, for variable milk consumption patterns. To ensure data quality, participants with missing or unresponsive data were excluded, enhancing the dataset's integrity for subsequent analyses.

COVARIATES

Covariate data were gathered using questionnaires distributed during the household interview and the Mobile Examination Center (MEC) visit. Several influential factors have been identified in the investigation in three primary categories:

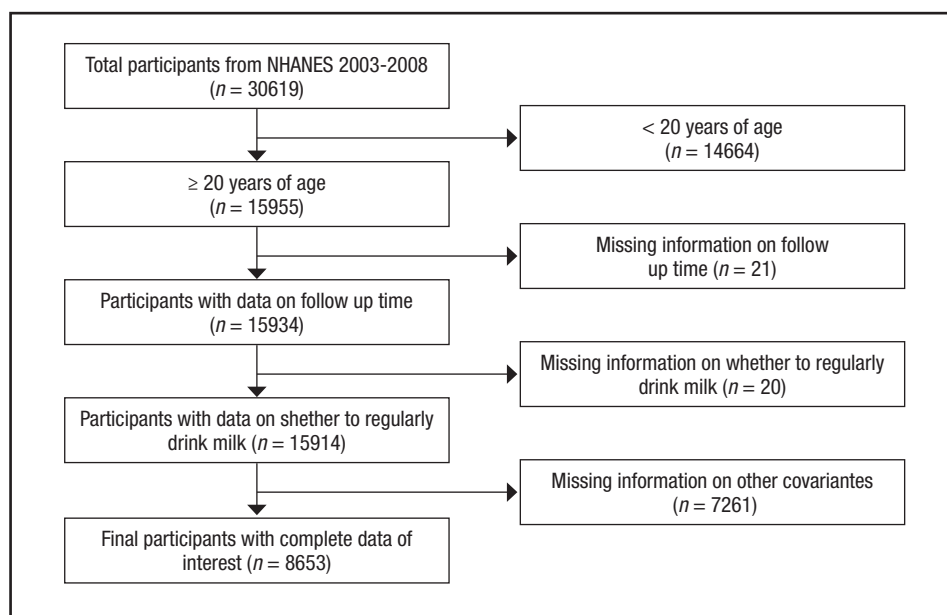


Figure 1.
Flowchart of the study population selection process.

1. Demographic information: age, gender (male, female), race/ethnicity (Mexican American, non-Hispanic Black, non-Hispanic White, other races), poverty income ratio (PIR; ≤ 1 , > 1 – ≤ 3 , or > 3), and educational level (below high school, high school, or above high school).
2. Health status: health status was assessed based on body mass index (BMI; < 25 , ≥ 25 – < 30 , or ≥ 30 kg/m²), history of diabetes (categorized as yes, no, or borderline), hypertension (yes or no), CVD (yes or no), chronic obstructive pulmonary disease (COPD; yes or no), chronic kidney disease (yes or no), and cancer (yes or no). Information was collected through self-reported physician diagnoses, medication use, and/or laboratory-measured biochemical markers.
3. Lifestyle factors: smoking status (never, former, or current), alcohol drinking (never, former, light/moderate, or heavy), and physical activity (low, medium, or high) were evaluated. The classification methods for alcohol drinking and physical activity were based on prior research (19,20).

MORTALITY ESTIMATION

The related mortality data for all participants were gathered from the National Death Index (NDI) until December 31, 2019. The leading causes of death were determined by the ICD-10. The present research concentrated on three important mortality outcomes: CVD mortality (codes I00-I9, I11, I13, and I20-I51), cancer mortality (codes C00-C97), and all-cause mortality.

STATISTICAL ANALYSIS

To investigate participants' baseline features, categorical data were analyzed using the Chi-square test to discern any significant differences among various groups. To explore the link of

RMD with mortality outcomes, it was attempted to employ Cox proportional hazards regression models. The analysis accounted for the complex survey design and weighting of the NHANES dataset. Four distinct models were developed for each relationship analysis:

- Model 1: adjusted for age.
- Model 2: Model 1 + gender, race/ethnicity, PIR, educational level, BMI.
- Model 3: Model 2 + smoking status, alcohol drinking, physical activity.
- Model 4: Model 3 + diabetes, hypertension, CVD, COPD, chronic kidney disease, cancer.

Sensitivity analysis was conducted by excluding participants categorized as sometimes-RMD. Cox regression analysis was performed to compare all-cause mortality between RMD and non-RMD cases. However, CVD or cancer mortality comparisons were not included in the sensitivity and subgroup analyses. Subgroup analysis was performed to assess potential effect modification by various factors. All variables, except the grouping variable, were adjusted in the models. Interaction terms between RMD and each factor were included in the Cox models. Factors considered for subgroup analysis included age, gender, race/ethnicity, PIR, educational level, BMI, smoking status, alcohol use, physical activity, diabetes, hypertension, CVD, COPD, chronic kidney disease, and cancer. Statistical analysis was conducted using R 4.0.1 software, and statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS

This analysis comprised 8,653 cases. By the end of the survey day on December 31, 2019, 1,464 cases were deceased (mean

follow-up: 160.59 (SD = 0.96) months), involving 374 (25.5 %) CVD cases and 355 (24.2 %) cancer cases.

The baseline data for RDM participants are accessible in table I. RDM participants were predominantly male, non-Hispanic white, and well-educated. The lack of significant differences in BMI, smoking status, alcohol drinking, physical activity, diabetes, hypertension, CVD, COPD, chronic kidney disease, and cancer was noteworthy ($p > 0.05$).

RMD AND MORTALITY

In general, RMD was linked to an elevated risk of all-cause and cancer mortality, rather than CVD mortality (Table II). In the model with all variables adjusted, the multivariable-adjusted HRs (95 % CIs) in the three categories of RMD were 1.00 (reference), 1.26 (0.96, 1.65), and 1.27 (1.03, 1.56) for all-cause mortality, 1.00 (reference), 1.30 (0.90, 1.90),

and 1.03 (0.73, 1.44) for CVD mortality, and 1.00 (reference), 1.47 (0.96, 2.26), and 1.53 (1.06, 2.21) for cancer mortality, respectively.

SENSITIVITY AND STRATIFIED ANALYSES

In sensitivity analysis excluding sometimes-RMD patients ($n = 3057$), the link of RMD with the escalated risk of all-cause mortality was confirmed (Fig. 2). Positive associations persisted after stratifying by gender (female or male), age (20-39, 40-59, or ≥ 60 years), ethnicity/race (non-Hispanic white or other), PIR, educational level, BMI, smoking status, alcohol drinking, physical activity, diabetes, hypertension, CVD, COPD, chronic kidney disease, and cancer. Notably, the linkages became unremarkable at certain levels. Of note, aside from the variable hypertension (yes or no), there were no significant interactions between RMD and the stratification factors.

Table I. Baseline characteristics of study participants by regular milk drinking status in NHANES 2003-2008

Characteristic	Non-RMD (<i>n</i> = 1869)	Sometimes-RMD (<i>n</i> = 3057)	RMD (<i>n</i> = 3727)	<i>p</i> value
<i>Age (years), n (%)</i>				
20-39	667 (38.4)	1060 (38.2)	1352 (39.8)	0.005
40-59	628 (41.8)	1115 (44.0)	1157 (38.7)	
≥ 60	574 (19.8)	882 (17.7)	1218 (21.5)	
<i>Gender, n (%)</i>				
Male	887 (42.2)	1649 (51.9)	2146 (55.9)	< 0.0001
Female	982 (57.8)	1408 (48.1)	1581 (44.1)	
<i>Race/ethnicity, n (%)</i>				
Mexican American	337 (7.4)	544 (7.0)	581 (6.2)	< 0.0001
Non-Hispanic Black	406 (11.)	598 (9.5)	627 (8.2)	
Non-Hispanic White	943 (71.6)	1588 (73.4)	2216 (79.2)	
Other races	183 (9.8)	327 (10.1)	303 (6.4)	
<i>Poverty income ratio, n (%)</i>				
≤ 1	362 (13.0)	470 (9.8)	605 (10.9)	0.001
> 1- ≤ 3	748 (33.1)	1189 (31.9)	1540 (35.1)	
> 3	759 (53.8)	1398 (58.3)	1582 (54)	
<i>Education level, n (%)</i>				
Below high school	518 (18.0)	656 (13.0)	835 (14.22)	< 0.0001
High school	477 (26.3)	690 (22.2)	942 (25.6)	
Above high school	874 (55.74)	1711 (64.81)	1950 (60.27)	
<i>Body mass index, n (%)</i>				
< 25	593 (34.1)	897 (32.2)	1164 (33.1)	0.78
≥ 25 -< 30	655 (34.5)	1095 (35)	1331 (35.11)	
≥ 30	621 (31.4)	1065 (32.8)	1232 (31.8)	

(Continues on next page)

Table 1 (cont.). Baseline characteristics of study participants by regular milk drinking status in NHANES 2003-2008

Characteristic	Non-RMD	Sometimes-RMD	RMD	<i>p</i> value
	(<i>n</i> = 1869)	(<i>n</i> = 3057)	(<i>n</i> = 3727)	
<i>Smoking status, n (%)</i>				0.12
Never smoker	922 (48.4)	1515 (50.3)	1945 (52.2)	
Former smoker	500 (26)	848 (26.8)	939 (24.4)	
Current smoker	447 (25.7)	694 (22.9)	843 (23.8)	
<i>Alcohol drinking, n (%)</i>				0.43
Never	237 (9.8)	323 (8.9)	443 (9.8)	
Former	361 (16.9)	574 (14.9)	699 (15.3)	
Light/moderate	871 (51.0)	1529 (54.5)	1862 (53.9)	
Heavy	400 (22.2)	631 (21.7)	723 (21.0)	
<i>Physical activity, n (%)</i>				0.6
Low	824 (44.4)	1406 (47.2)	1664 (46.2)	
Medium	295 (17)	500 (16.9)	587 (16.2)	
High	750 (38.6)	1151 (35.9)	1476 (37.6)	
<i>Diabetes, n (%)</i>				0.8
No	1471 (83.8)	2401 (83.7)	2920 (82.7)	
Yes	254 (9.3)	416 (9.5)	508 (10.2)	
Borderline	144 (6.9)	240 (6.9)	299 (7.1)	
<i>Hypertension, n (%)</i>				0.65
No	1114 (65)	1839 (64.7)	2279 (65.8)	
Yes	755 (35.1)	1218 (35.3)	1448 (34.2)	
<i>Cardiovascular disease, n (%)</i>				0.68
No	1692 (93.5)	2774 (93.2)	3364 (92.9)	
Yes	177 (6.5)	283 (6.8)	363 (7.1)	
<i>COPD, n (%)</i>				0.14
No	1781 (95.5)	2918 (96)	3576 (96.5)	
Yes	88 (4.5)	139 (4.0)	151 (3.5)	
<i>Chronic kidney disease, n (%)</i>				0.22
No	1562 (87.3)	2582 (88.8)	3119 (88.3)	
Yes	307 (12.8)	475 (11.2)	608 (11.8)	
<i>Cancer, n (%)</i>				0.87
No	1714 (92.1)	2796 (91.9)	3374 (91.7)	
Yes	155 (7.9)	261 (8.1)	353 (8.3)	

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; %: weighted percentage; RMD: regular milk drinking.

Table II. Hazard ratios for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality associated with regular milk drinking among participants in NHANES 2003-2008

	Non-RMD	Sometimes-RMD	RMD	p for trend
All-cause mortality				
Deaths, No. (%)	284 (9.93)	478 (10.69)	702 (12.59)	0.004
Unadjusted	1 [Reference]	1.07 (0.88, 1.32)	1.26 (1.07, 1.48)	0.004
Model 1	1 [Reference]	1.16 (0.94, 1.43)	1.22 (1.05, 1.43)	0.01
Model 2	1 [Reference]	1.23 (0.99, 1.54)	1.22 (1.05, 1.43)	0.02
Model 3	1 [Reference]	1.25 (0.99, 1.58)	1.24 (1.04, 1.47)	0.02
Model 4	1 [Reference]	1.26 (0.96, 1.65)	1.27 (1.03, 1.56)	0.03
CVD mortality				
Deaths, No. (%)	74 (2.58)	134 (2.81)	166 (2.70)	0.88
Unadjusted	1 [Reference]	1.08 (0.76, 1.55)	1.04 (0.72, 1.49)	0.92
Model 1	1 [Reference]	1.19 (0.85, 1.67)	1.00 (0.72, 1.39)	0.77
Model 2	1 [Reference]	1.26 (0.91, 1.75)	0.99 (0.70, 1.40)	0.66
Model 3	1 [Reference]	1.28 (0.92, 1.79)	1.01 (0.72, 1.43)	0.76
Model 4	1 [Reference]	1.30 (0.90, 1.90)	1.03 (0.73, 1.44)	0.78
Cancer mortality				
Deaths, No. (%)	62 (2.08)	113 (2.81)	180 (3.35)	0.02
Unadjusted	1 [Reference]	1.35 (0.92, 1.98)	1.61 (1.08, 2.39)	0.02
Model 1	1 [Reference]	1.43 (0.98, 2.10)	1.58 (1.08, 2.29)	0.02
Model 2	1 [Reference]	1.46 (0.98, 2.18)	1.49 (1.02, 2.18)	0.06
Model 3	1 [Reference]	1.47 (0.98, 2.21)	1.50 (1.00, 2.24)	0.08
Model 4	1 [Reference]	1.47 (0.96, 2.26)	1.53 (1.01, 2.32)	0.06

The data are given as hazard ratios with 95 % confidence intervals. Model 1: adjusted for age. Model 2: Model 1 + gender, race/ethnicity, poverty income ratio, education level, body mass index. Model 3: Model 2 + smoking status, alcohol drinking, physical activity. Model 4: Model 3 + diabetes, hypertension, CVD, COPD, chronic kidney disease, cancer. %: weighted percentage; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; CVD: cardiovascular disease; RMD: regular milk drinking.

DISCUSSION

The present investigation, using data from NHANES 2003-2008 with follow-up until December 31, 2019, revealed the link of RMD with a remarkably escalated risk of all-cause and cancer mortality, rather than with CVD mortality. These associations persisted even after adjusting for a broad range of demographic, health status, and lifestyle factors. Sensitivity and subgroup analyses further confirmed these findings, suggesting the link of RMD with the escalated all-cause mortality risk.

The link of milk consumption with mortality has been examined in prior studies with varied results (15-18). Some research has linked milk consumption with lower mortality rates, whereas others have suggested an elevated risk. These inconsistencies might be attributed to differences in study populations, methods of measuring milk consumption, and adjustment for potential confounders. Our study contributes to this body of knowledge by providing evidence from a nationally representative sample of American adults and employing statistical methods to account for various confounding factors.

Our results align with those of some previous studies, suggesting potential adverse health effects of high milk consumption. For

instance, studies have reported that high milk intake increases the risk of developing cancer (18,21,22). A dose-response meta-analysis found that milk consumption exceeding 450 g/day was associated with a 30% increased risk of breast cancer (23). Additionally, a meta-analysis of 17 studies involving 32,690 cases (milk intake range: 0-840 g/day) identified a nonlinear dose-response relationship between total milk consumption and prostate cancer risk. Specifically, at lower intake levels (≤ 300 g/day), prostate cancer risk increased by 2 % per 200 g/day increment in milk consumption. However, this association plateaued at higher intake levels, as milk consumption beyond 400 g/day was no longer significantly associated with increased risk (24). These associations may be mediated by molecular mechanisms related to milk components, particularly insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Milk consumption has been shown to elevate IGF-1 levels, which are linked to an increased risk of breast and prostate cancers (25). IGF-1 promotes cancer cell proliferation and plays a critical role in malignant transformation, as its inhibition can prevent oncogene-induced tumorigenesis. Recombinant bovine growth hormone (rBGH), commonly administered to dairy cows to boost milk production, further elevates IGF-1 concentrations in milk. Importantly, IGF-1 is not eliminated during pasteuriza-

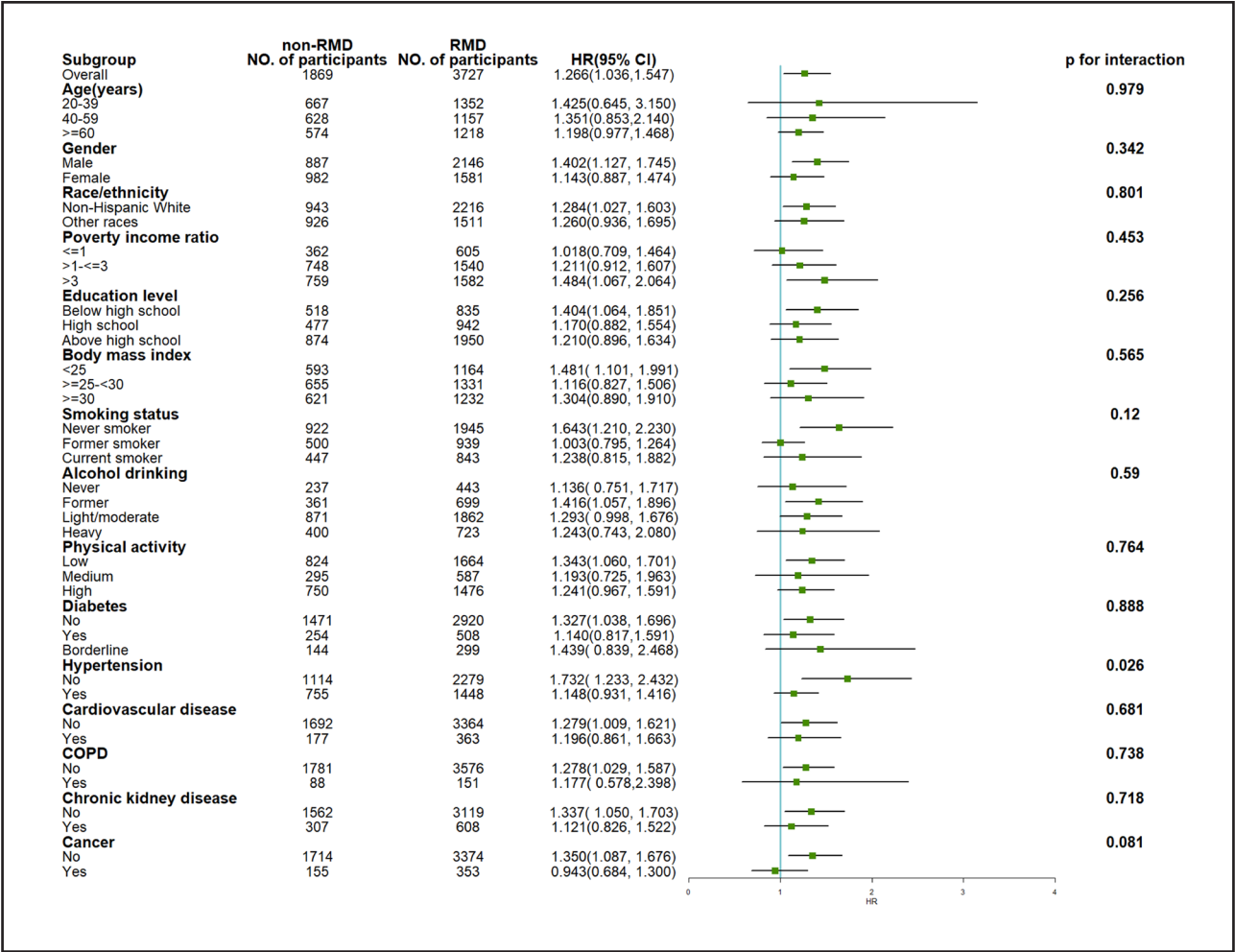


Figure 2. Forest plots summarizing hazard ratios of RMD in subgroup analyses (RMD: regular milk drinking).

tion, raising concerns that it may persist through digestion in the gastrointestinal tract and exert biological effects in humans (26).

In contrast, the present study found no noticeable link of RMD with CVD mortality. However, it was frequently suggested that drinking milk could diminish the probability of CVD and death (15,16). Calcium, magnesium, and potassium in milk may have a counterbalancing impact, lowering CVD risk (25). However, additional research is essential to comprehend the complex interplay of these nutrients with other dietary factors.

The findings of the present study underwent sensitivity and subgroup analyses, exhibiting consistent associations across various demographic and health-related strata. Noticeably, the absence of significant interactions between RMD and most stratum variables, except for hypertension, was confirmed. This suggests the link of RMD with mortality that might be modified by the presence of hypertension, highlighting the need for more targeted research in this subgroup.

The present investigation has outstanding advantages, including the utilization of a sample that is large and representa-

tive nationally and extensive correction for a variety of possible confounders. The use of NHANES data, with its rigorous data collection methods and linkage to the NDI, provides high-quality information for our analysis. However, deficiencies of this investigation should be pointed out. This study's observational nature limits making causal assumptions. Although various factors were controlled, residual confounding cannot be completely eliminated. Furthermore, milk intake was self-reported, which might result in memory bias. Milk drinkers are classified based on their self-reported behaviors across their lifetime, resulting in possible misclassification bias. A significant limitation is the lack of detailed data on the type of milk consumed, particularly regarding fat content. Different types of milk and their fat composition might have distinct health effects, potentially influencing our results.

Future research should aim to explore the mechanisms underlying the observed associations, particularly concentrating on the biological pathways linking milk consumption with cancer mortality. Longitudinal studies with detailed dietary assessments

and biomarkers of milk intake will provide more novel insights. Furthermore, future research that distinguishes between milk types and fat content could provide more precise insights into the health impacts of milk consumption.

CONCLUSIONS

In conclusion, this prospective cohort study found the link of RMD with a remarkably escalated risk of all-cause and cancer mortality in a nationally representative sample of American adults. These findings highlight the importance of considering the potential long-term health influences of regular milk consumption in dietary guidelines and public health recommendations. Future research should aim to elucidate the underlying mechanisms and explore the differential effects of various types of milk on health outcomes.

REFERENCES

1. Willett WC, Ludwig DS. Milk and Health. *N Engl J Med* 2020;382(7):644-54. DOI: 10.1056/NEJMr1903547
2. Ratajczak AE, Zawada A, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Milk and Dairy Products: Good or Bad for Human Bone? Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Osteoporosis. *Nutrients* 2021;13(4):1329. DOI: 10.3390/nu13041329
3. Jia F, Ma Y, Liu Y. Association of milk consumption with the incidence of cholelithiasis disease in the US adult population. *BMC Public Health* 2023;23(1):1639. DOI: 10.1186/s12889-023-16615-6. Retraction in: *BMC Public Health* 2024;24(1):2423. DOI: 10.1186/s12889-024-19943-3
4. Xu J, Lao J, Jiang Q, Lin W, Chen X, Zhu C, et al. Associations between Milk Intake and Sleep Disorders in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2023;15(18):4079. DOI: 10.3390/nu15184079
5. Zhang Z, Wang M, Yuan S, Liu X. Alcohol, Coffee, and Milk Intake in Relation to Epilepsy Risk. *Nutrients* 2022;14(6):1153. DOI: 10.3390/nu14061153
6. Tanno K, Yonekura Y, Okuda N, Kuribayashi T, Yabe E, Tsubota-Utsugi M, et al. Association between Milk Intake and Incident Stroke among Japanese Community Dwellers: The Iwate-KENCO Study. *Nutrients* 2021;13(11):3781. DOI: 10.3390/nu13113781
7. Wang XY, Liu FC, Yang XL, Li JX, Cao J, Lu XF, et al. Association of cardiovascular diseases with milk intake among general Chinese adults. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(10):1144-54. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000786
8. Zhang S, Meng G, Zhang Q, Liu L, Wu H, Gu Y, et al. Dairy intake and risk of type 2 diabetes: results of a large prospective cohort. *Food Funct* 2023;14(21):9695-706. DOI: 10.1039/d3fo02023a
9. Olsson E, Byberg L, Höjjer J, Kilander L, Larsson SC. Milk and Fermented Milk Intake and Parkinson's Disease: Cohort Study. *Nutrients* 2020;12(9):2763. DOI: 10.3390/nu12092763
10. Van Parys A, Sæle J, Puaschitz NG, Anfinssen ÅM, Karlsson T, Olsen T, et al. The association between dairy intake and risk of cardiovascular disease and mortality in patients with stable angina pectoris. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30(3):219-29. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac217
11. Sargsyan A, Dubasi HB. Milk Consumption and Prostate Cancer: A Systematic Review. *World J Mens Health* 2021;39(3):419-28. DOI: 10.5534/wjmh.200051
12. Takata Y, Yang JJ, Yu D, Smith-Warner SA, Blot WJ, White E, et al. Calcium Intake and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis of 12 Prospective Cohort Studies. *J Nutr* 2023;153(7):2051-60. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.03.011
13. He J, Bundy JD, Geng S, Tian L, He H, Li X, et al. Social, Behavioral, and Metabolic Risk Factors and Racial Disparities in Cardiovascular Disease Mortality in U.S. Adults: An Observational Study. *Ann Intern Med* 2023;176(9):1200-8. DOI: 10.7326/M23-050
14. Zhang H, Tian W, Qi G, Zhou B, Sun Y. Interactive association of the dietary oxidative balance score and cardiovascular disease with mortality in older adults: evidence from NHANES. *Food Funct* 2024;15(11):6164-73. DOI: 10.1039/d4fo01515k
15. Ge S, Zha L, Sobue T, Kitamura T, Iso H, Ishihara J, et al. Associations between dairy intake and mortality due to all-cause and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Eur J Nutr* 2023;62(5):2087-104. DOI: 10.1007/s00394-023-03116-w
16. Zhou J, Wu Z, Lin Z, Wang W, Wan R, Liu T. Association of milk consumption with all-cause mortality and cardiovascular outcomes: a UK Biobank based large population cohort study. *J Transl Med* 2023;21(1):130. DOI: 10.1186/s12967-023-03980-4
17. Sonestedt E, Borné Y, Wirfält E, Ericson U. Dairy Consumption, Lactase Persistence, and Mortality Risk in a Cohort From Southern Sweden. *Front Nutr* 2021;8:779034. DOI: 10.3389/fnut.2021.779034
18. Jin S, Je Y. Dairy Consumption and Total Cancer and Cancer-Specific Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr* 2022;13(4):1063-82. DOI: 10.1093/advances/nmab135
19. Rattan P, Penrice DD, Ahn JC, Ferrer A, Patnaik M, Shah VH, et al. Inverse Association of Telomere Length With Liver Disease and Mortality in the US Population. *Hepatol Commun* 2022;6(2):399-410. DOI: 10.1002/hep4.1803
20. Wang W, Yang J, Wang K, Niu J, Wang J, Luo Z, et al. Association between self-reported sleep duration, physical activity and the risk of all cause and cardiovascular diseases mortality from the NHANES database. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23(1):467. DOI: 10.1186/s12872-023-03499-y
21. Mikami K, Ozasa K, Miki T, Watanabe Y, Mori M, Kubo T, et al. Dairy products and the risk of developing prostate cancer: A large-scale cohort study (JACC Study) in Japan. *Cancer Med* 2021;10(20):7298-307. DOI: 10.1002/cam4.4233
22. Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L, Leitzmann C, Weiskirchen R, et al. The Role of Cow's Milk Consumption in Breast Cancer Initiation and Progression. *Curr Nutr Rep* 2023;12(1):122-40. DOI: 10.1007/s13668-023-00457-0
23. Kazemi A, Barati-Boldaji R, Soltani S, Mohammadipoor N, Esmaeilinezhad Z, Clark CCT, et al. Intake of Various Food Groups and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr* 2021;12(3):809-49. DOI: 10.1093/advances/nmaa147
24. Zhao Z, Wu D, Gao S, Zhou D, Zeng X, Yao Y, et al. The association between dairy products consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2023;129(10):1714-31. DOI: 10.1017/S0007114522002380
25. Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition* 2014;30(6):619-27. DOI: 10.1016/j.nut.2013.10.011
26. Arafat HM, Omar J, Shafii N, Naser IA, Al Laham NA, Muhamad R, et al. The association between breast cancer and consumption of dairy products: a systematic review. *Ann Med* 2023;55(1):2198256. DOI: 10.1080/07853890.2023.2198256



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Causal relationship between tea intake and bone mineral density at different ages – A Mendelian randomization study

Relación causal entre la ingesta de té y la densidad mineral ósea a diferentes edades: un estudio de aleatorización mendeliana

Ting Shen¹, Yining Guan¹, Jiaru Cai¹, Yizhou Jin¹, Yixin Jiang¹, Jiaying Lin¹, Chenxin Yan¹, Jiawei Sun²

¹Clinical Medicine; ²Teaching and Research Section of Medicine, Basic Sciences. Shulan International Medical College. Zhejiang Shuren University. Hangzhou, Zhejiang, People's Republic of China

Abstract

Introduction: bone mineral density (BMD) is strongly associated with the risk of osteoporosis and fractures. Furthermore, dietary tea consumption also has a great impact on the variation in BMD. The pathway mechanisms from tea consumption to BMD are not well known. Therefore, we applied a two-sample Mendelian randomization (MR) approach in an attempt to explore the causality between tea consumption and BMD. And then examine whether the effects of tea intake on BMD are specific across different age groups.

Methods: we investigated the relationship between tea consumption and BMD using a two-sample Mendelian randomization analysis, utilizing 31 single nucleotide polymorphisms (SNPs) related to tea intake from pooled data from a gene-wide association study (GWAS) of 447,485 British Biobank of European Origin participants, with BMD derived from a meta-analysis of total body BMD and age-specific effects in the Lifelong Genetic Cohort Study ($n = 66,628$). Causal analysis between tea intake and BMD was performed using MR-Egger, inverse variance weighting (IVW), weighted median, and weighted mode.

Results: in IVW, tea consumption has a positive causal effect on total body BMD. However, in different age groups, BMD has a positive effect only within the 45-60-year group. There is no genetic pleiotropy effect of tea intake can have an effect on systemic BMD or among the five different age groups. The Cochran Q statistic and MR-Egger regression were applied to calculate heterogeneity in the IVW method, and no significant heterogeneity was indicated.

Conclusions: the results of the MR analysis showed a positive causal effect of tea intake on total body BMD, whereas among the different age groups, tea intake positively affected BMD only in the 45-60 age group, which implies that tea is beneficial in maintaining or increasing BMD in this age group and may reduce osteoporosis and fracture risk.

Keywords:

Mendelian randomization.
Tea intake. Bone mineral density.

Received: 11/12/2024 • Accepted: 13/03/2025

Jiawei Sun is the correspondence author of this article.

Funding: This study was supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LQ23H030001), the Science and Technology Innovation Project for College Students in Zhejiang Province (2023R420028).

Authors' contributions: J. S. conceived and designed the study. T. S., and YG: writing-original draft and formal analysis; visualization, software, data curation and methodology. The remaining team members participated in validation, data curation and methodology; J. S. reviewed the manuscript. J. S. provided the funding support. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Availability of data and materials: The datasets analyzed during the current study are available in the open gwas repository (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>).

Acknowledgements: We acknowledge all the genetics consortiums for making the GWAS summary data publicly available.

Conflicts of interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Shen T, Guan Y, Cai J, Jin Y, Jiang Y, Lin J, Yan C, Sun J. Causal relationship between tea intake and bone mineral density at different ages – A Mendelian randomization study. *Nutr Hosp* 2025;42(3):544-554
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05661>

Correspondence:

Jiawei Sun. Teaching and Research Section of Medicine, Basic Sciences. Shulan International Medical College. Zhejiang Shuren University. Hangzhou, 310000 Zhejiang, People's Republic of China
e-mail: 3120101106@zju.edu.cn

Resumen

Introducción: la densidad mineral ósea (DMO) está fuertemente asociada con el riesgo de osteoporosis y fracturas. Además, el consumo de té dietético también tiene un gran impacto en la variación de la DMO. Los mecanismos de la vía desde el consumo de té hasta la DMO no son bien conocidos. Por lo tanto, aplicamos un enfoque de aleatorización mendeliana (RM) de dos muestras en un intento de explorar la causalidad entre el consumo de té y la DMO. Y luego examinar si los efectos de la ingesta de té en la DMO son específicos en diferentes grupos de edad.

Métodos: investigamos la relación entre el consumo de té y la DMO utilizando un análisis de aleatorización mendeliana de dos muestras, utilizando 31 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) relacionados con la ingesta de té a partir de datos agrupados de un estudio de asociación de genes (GWAS) de 447.485 participantes del Biobanco Británico de Origen Europeo, con la DMO derivada de un metaanálisis de la DMO corporal total y los efectos específicos de la edad del Estudio de Cohorte Genética de por Vida ($n = 66\,628$). El análisis causal entre la ingesta de té y la DMO se realizó mediante RM-Egger, ponderación de varianza inversa (IVW), mediana ponderada y modo ponderado.

Resultados: en IVW, el consumo de té tiene un efecto causal positivo sobre la DMO corporal total. Sin embargo, entre los diferentes grupos de edad, la DMO tiene un efecto positivo solo en el grupo de 45 a 60 años. No existe un efecto de pleiotropía genética de la ingesta de té que pueda tener un efecto sobre la DMO sistémica o entre los cinco grupos de edad diferentes. Se aplicaron el estadístico Q de Cochran y la regresión MR-Egger para calcular la heterogeneidad en el método IVW, y no se indicó ninguna heterogeneidad significativa.

Conclusiones: los resultados del análisis de RM mostraron un efecto causal positivo del consumo de té sobre la DMO corporal total, mientras que, entre los diferentes grupos de edad, el consumo de té afectó positivamente la DMO solo en el grupo de 45-60 años, lo que implica que el té es beneficioso para mantener o aumentar la DMO en este grupo de edad y puede reducir el riesgo de osteoporosis y fractura.

Palabras clave:

Aleatorización mendeliana.
Ingesta de té. Densidad mineral ósea.

INTRODUCTION

Bone mineral density (BMD) is closely related to human health, especially its decline, which leads to osteoporosis and further increases the risk of fracture. Based on the Centers for Disease Control's NHANES data from 2005-2010, it is estimated that more than 9.9 million Americans have been diagnosed with osteoporosis, and 43.1 million have low BMD (1). Patients with osteoporosis are at a 40 % risk of fracture, which results in limited mobility and a severely degraded quality of life (2,3). With increasing age, bone mineral density generally tends to decline, while the prevalence of osteoporosis is estimated at 58 % in men aged over 64 years and 50 % in postmenopausal women (4). Low BMD is a key preventable risk factor for fracture (5). Although BMD is highly heritable (6) and the decline in BMD due to aging appears to be beyond our ability to alter, lifestyle factors can be modified to optimize BMD and reduce the fracture risk (7).

Daily dietary habits play a significant role in the alterations of bone mineral density, with tea consumption being a notable factor. Tea contains various beneficial active substances, including tea polyphenols, caffeine, theanine, theanosine, and thean polysaccharides (8). Several studies have demonstrated that moderate tea consumption is advantageous for bone health (9,10), with tea polyphenols promoting skeletal well-being through direct antioxidant effects (11). Additionally, the ellagic acid present in tea counteracts some of the deleterious changes in bone caused by Cd and Pb in a dose-dependent manner by reducing exposure (12). However, studies assessing the association between tea consumption and BMD have yielded inconsistent results (13). One meta-analysis did not support this causal relationship (14), and some studies suggest that caffeine may have biological effects that adversely affect BMD (15). Therefore, the impact of tea consumption on bone health requires further in-depth exploration, including investigations into the underlying mechanisms, the quantity of tea consumed, and the duration of consumption.

Mendelian randomization (MR) is an approach that uses genetic variation as an instrumental variable to investigate causal relationships between modifiable risk factors and outcomes of interest. One

of the main strengths of MR is its ability to overcome confounding and reverse causation, which is a common problem in observational studies (16). In this study, we adopted a two-sample Mendelian randomization approach using genome-wide association study (GWAS) summary statistics to investigate the relationship between tea intake and total body bone mineral density (TB-BMD), and further explore the causal relationship with BMD in different age groups (0-15; 15-30; 30-45; 45-60; over 60).

METHODS

STUDY DESIGN

This study employed two-sample MR to explore the relationship between tea intake and BMD, utilizing genome-wide association study (GWAS) summary statistics. In the MR analysis, tea intake was selected as the risk factor, while total body bone mineral density and changes in BMD at different ages were chosen as outcomes (Fig. 1). The study aimed to assess the causal relationship between tea intake and changes in BMD, as well as the specificity of different age groups. No ethical approval was required because publicly available data were used.

DATA SOURCES

Summary statistics of exposures and outcomes were obtained from the MRC IEU OpenGWAS database (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), which provides access to data through R packages for Mendelian randomization, genetic colocalization analyses, genetic correlations, and motif visualization (17). The GWAS dataset of exposure factor tea intake (ukb-b-6066) was obtained from the UK Biobank, which included sample sizes of 9,851,867 SNPs and 447,485 European pedigrees, with summary data on endpoints taken from the meta-analysis of the Whole Life Genetic Association Study on Whole Body BMD and the Age-Specific Effectiveness evaluation (18), this analysis included 56,284 individuals from European populations, and the five age groups

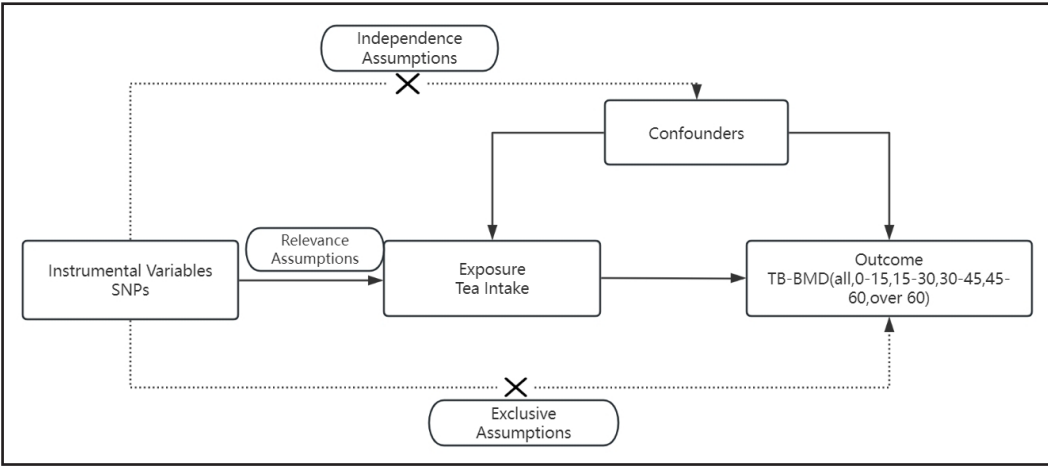


Figure 1.

Table I. Summary information of GWAS database study data

Traits	GWAS ID	Year	Sample size	Total number of SNPs tested	Population studied
Tea intake	ukb-b-6066	2018	447485	9851867	European
Total body bone mineral density	ebi-a-GCST00534	2018	56284	16162733	European
Total body bone mineral density (age 0-15)	ebi-a-GCST005345	2018	11807	9351693	European, American, Australian
Total body bone mineral density (age 15-30)	ebi-a-GCST005344	2018	4180	8509502	European, American, Australian
Total body bone mineral density (age 30-45)	ebi-a-GCST005346	2018	10062	9656698	European, American, Australian
Total body bone mineral density (age 45-60)	ebi-a-GCST005350	2018	18805	10304110	European
Total body bone mineral density (age over 60)	ebi-a-GCST005349	2018	22504	11932096	European, American, Australian

SNP: single nucleotide polymorphisms; beta: the size of the effect of SNP on phenotype; SE: standard error of beta value; OR: odds ratio; CI: confidence interval; forest plot of MR studies using genetically predicted tea intake with BMD at different ages. IVW, MR-Egger, Weighted median, and Weighted mode were used in this study.

comprised 66,628 individuals, predominantly Europeans (86 %), with a small proportion from US-Australian populations (14 %) (0-15 years: $n = 11,807$; 15-30 years: $n = 4,108$; 30-45 years: $n = 10,062$; 45-60 years: $n = 18,805$; 60 years and above: $n = 22,504$). A summary of the datasets used in this study is detailed in table I. In clinical practice, regional bone mineral densities (aBMD) such as lumbar spine, total hip, femoral neck, and spine are commonly measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (19) to assess the skeletal status of patients with or without osteoporotic fracture (20). The DXA measurement of TB-BMD is also used as a surrogate indicator of hip and spine BMD to draw conclusions about fracture risk (21). To comprehensively explore the overall effect of tea on human BMD, this study used TB-BMD as an analytical index, rather than limiting the analysis to specific sites like the hip and spine.

STATISTICAL ANALYSIS

Selection of instrumental variables

In this study, we carefully selected instrumental variables (IVs) based on strict criteria, and the selected SNPs had to fulfill three indispensable assumptions: association, independence, and exclusivity (Fig. 1). SNPs were considered valid IVs if they showed a significant genome-wide association with exposure ($p < 5e-8$). Removing SNPs with an r^2 greater than 0.001 linkage disequilibrium (LD) with the most significant SNP in the 10,000 kb range. We obtained summary statistics for 41 single nucleotide polymorphisms (SNPs).

The proportion of explained by each SNP was calculated, and the F statistic was computed to assess the strength of the IV (22). $F > 10$ indicates that the assumption of association is met,

meaning the selected genetic variant is not a weak instrumental variable and there is no bias in the results. The F statistic was computed using the formula:

$$F = \frac{(N - k - 1)}{k} \times \frac{R^2}{(1 - R^2)}$$

where k denotes the number of SNPs used in the analyses. The r^2 reflects the proportion of variance in the exposed variable that can be explained by the SNPs. The R^2 was calculated using a formula:

$$R^2 = \frac{2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF)}{2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF) + 2 \times SE^2 \times N \times EAF \times (1 - EAF)}$$

where β denotes the effect size of the SNP, EAF denotes the minor allele frequency, SE^2 denotes the standard error of the effect size, and N denotes the total number of individuals in the GWAS study (23).

MR analysis

We investigated the causal relationship between tea intake and BMD at different ages using several different MR methods. Inverse variance weighting (IVW) was the most widely used method in MR analysis with random and fixed effects, and MR-Egger, weighted median, and weighted mode were also applied to assess the level multivariate validity of selected SNPs. A p -value of less than 0.05 was considered significant for the causal effect of exposure on the outcome, as well as for calculating the effect estimates reported in thermodynamics (OR) and the corresponding 95 % confidence interval (CI). Associations were considered statistically significant if all p -values for IVW were less than 0.05, and the results of the MR-Egger, Weighted median, and Weighted mode methods were consistent with IVW. R (version 4.3.1) and the R package “TwoSampleMR” were used for all statistical analyses in the MR analysis.

Heterogeneity analyses were performed using MR-Egger and IVW methods to calculate Cochran's Q statistic. p -values > 0.05 indicated no heterogeneous associations. Leave-one-out analyses were performed to assess the effect of individual SNPs on the causal effect of exposure on outcome. In the presence of heterogeneity, causality was estimated using a random-effects IVW approach. The MR-Egger method was used to test for pleiotropic effects in sensitivity analyses, and directional pleiotropy was assessed by estimating the deviation of the MR-Egger intercept from zero, $p > 0.05$ indicating that there was no potential for pleiotropy in IV (24). If horizontal pleiotropy was present, the causal effect was adjusted using the Causal Analysis Using Summary Effect (CAUSE) package to remove SNPs with horizontal multiplicity (25).

RESULTS

INSTRUMENTAL VARIABLE

We identified a total of 41 SNPs associated with tea intake through the MR analysis process, and supplementary table I

lists detailed information about each SNP, including chromosomal location, effector allele (EA) and effector allele frequency (EAF) (<https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8956/ADMA1-05661-02.xlsx>). Estimates of the association of each SNP with tea intake and BMD at each age are also shown, including β -values, standard errors (SE) and p -values. After excluding 10 SNPs associated with confounders (hypertension, BMI, smoking) using the Phenoscanner database, we ultimately included 31 SNPs as instrumental variables (Supplementary Table II - <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8956/ADMA1-05661-02.xlsx>). SNPs that did not meet the inclusion criteria were excluded at all ages, and the remaining IVs obtained, without the effect of linkage disequilibrium ($r^2 = 0.001$, $kb = 10,000$), reached the genome-wide significance level ($p < 5e-8$), with all F statistics > 10 and no weak instrumental variable bias.

MENDELIAN RANDOMIZATION RESULTS

We carried out two-sample MR across different age groups, from IVW, there was a positive causal effect between genetically predicted tea intake and TB-BMD, with a positive effect of ($p = 0.018$) seen as shown in table II. During the age-specific effect of BMD, according to the IVW analysis, it has been shown that there was no statistically significant causal relationship of tea intake on BMD in most of the considered age groups with OR greater than 1. Only the age group 45-60 years showed significant effect ($p = 0.011$), remaining groups didn't show the statistically significant evidence of effect on BMD. Similar results were observed in the MR-Egger, weighted median, and weighted mode analyses (Table II, Fig. 2), and a scatter plot of these results is shown in figure 3.

HETEROGENEITY TEST AND PLEIOTROPY ANALYSIS

In exploring the causal relationship between tea intake and TB-BMD, the MR-Egger and IVW methods, according to Cochran's Q test, showed $p > 0.05$, indicating no heterogeneity among SNPs and no possibility of genetic pleiotropy. In MR-Egger regression, the intercept term indicated no horizontal pleiotropy (Egger Intercept: 0.002, p -value: 0.673). The funnel plot (Fig. 4) was visually symmetrical, also indicating that pleiotropy had not been established. There was no heterogeneity in the Cochran's Q test across different age groups ($p > 0.05$). All tests of MR-Egger and leave-one-out analyses were negative (p -value of MR-Egger intercept > 0.05) (Table II), indicating that our MR results were not biased by horizontal pleiotropy. Using the leave-one-out test (Fig. 5), the overall error line did not change significantly after excluding each SNP, and the overall risk estimate was not significantly affected by any single SNP. This suggests that there were no unusual significant SNPs, the choice of instrumental variables in this study was justified.

Table II. Summary of MR analysis results

Exposures	Outcomes (BMD by age)	No. of SNPs	Method	Beta (SE)	OR (95 % CI)	p	Heterogeneity test		Pleiotropy test	
							Cochran's Q	p-value	Egger intercept	p-value
Tea intake	Total body bone mineral density	40	MR Egger	0.095 (0.210)	1.100 (0.729, 1.658)	0.652	99.44	2.119e-7	0.00066	0.866
		40	Weighted median	0.164 (0.092)	1.179 (0.984, 1.412)	0.074				
		40	Inverse variance weighted	0.127 (0.090)	1.136 (0.953, 1.354)	0.155	99.52	3.418e-7		
		40	Weighted mode	0.167 (0.097)	1.181 (0.977, 1.428)	0.094				
	15 or less	39	MR Egger	-0.179 (0.303)	0.836 (0.462, 1.514)	0.558	37.8	0.433	0.0074	0.191
		39	Weighted median	0.108 (0.187)	1.114 (0.772, 1.607)	0.564				
		39	Inverse variance weighted	0.185 (0.131)	1.203 (0.931, 1.555)	0.157	39.61	0.398		
		39	Weighted mode	0.085 (0.205)	1.089 (0.728, 1.627)	0.68				
	15-30	40	MR Egger	0.144 (0.566)	1.155 (0.381, 3.502)	0.8	41.14	0.335	-0.003	0.77
		40	Weighted median	0.247 (0.363)	1.28 (0.628, 2.608)	0.497				
		40	Inverse variance weighted	-0.007 (0.234)	0.993 (0.628, 1.571)	0.977	41.24	0.373		
		40	Weighted mode	0.297 (0.525)	1.346 (0.481, 3.766)	0.575				
	30-45	39	MR Egger	0.391 (0.42)	1.478 (0.649, 3.368)	0.358	54.61	0.031	-0.0046	0.56
		39	Weighted median	0.385 (0.216)	1.47 (0.962, 2.244)	0.075				
		39	Inverse variance weighted	0.168 (0.179)	1.183 (0.833, 1.68)	0.347	55.12	0.036		
		39	Weighted mode	0.505 (0.293)	1.657 (0.933, 2.943)	0.092				
	45-60	39	MR Egger	0.257 (0.262)	1.293 (0.774, 2.161)	0.333	44.24	0.193	0.0011	0.831
		39	Weighted median	0.358 (0.16)	1.43 (1.045, 1.957)	0.025				
		39	Inverse variance weighted	0.308 (0.114)	1.361 (1.088, 1.701)	0.007	44.29	0.223		
		39	Weighted mode	0.329 (0.173)	1.39 (0.99, 1.95)	0.064				
	60 or more	40	MR Egger	0.082 (0.287)	1.085 (0.618, 1.905)	0.778	66.16	0.003	-0.0026	0.628
		40	Weighted median	-0.015 (0.145)	0.985 (0.741, 1.309)	0.92				
		40	Inverse variance weighted	-0.044 (0.124)	0.957 (0.75, 1.22)	0.72	66.58	0.004		
		40	Weighted mode	-0.06 (0.164)	0.942 (0.683, 1.299)	0.714				

SNP: single nucleotide polymorphisms; beta: the size of the effect of SNP on phenotype; SE: standard error of beta value; OR: odds ratio; CI: confidence interval; forest plot of MR studies using genetically predicted tea intake with BMD at different ages. IVW, MR-Egger, Weighted median, and Weighted mode were used in this study.

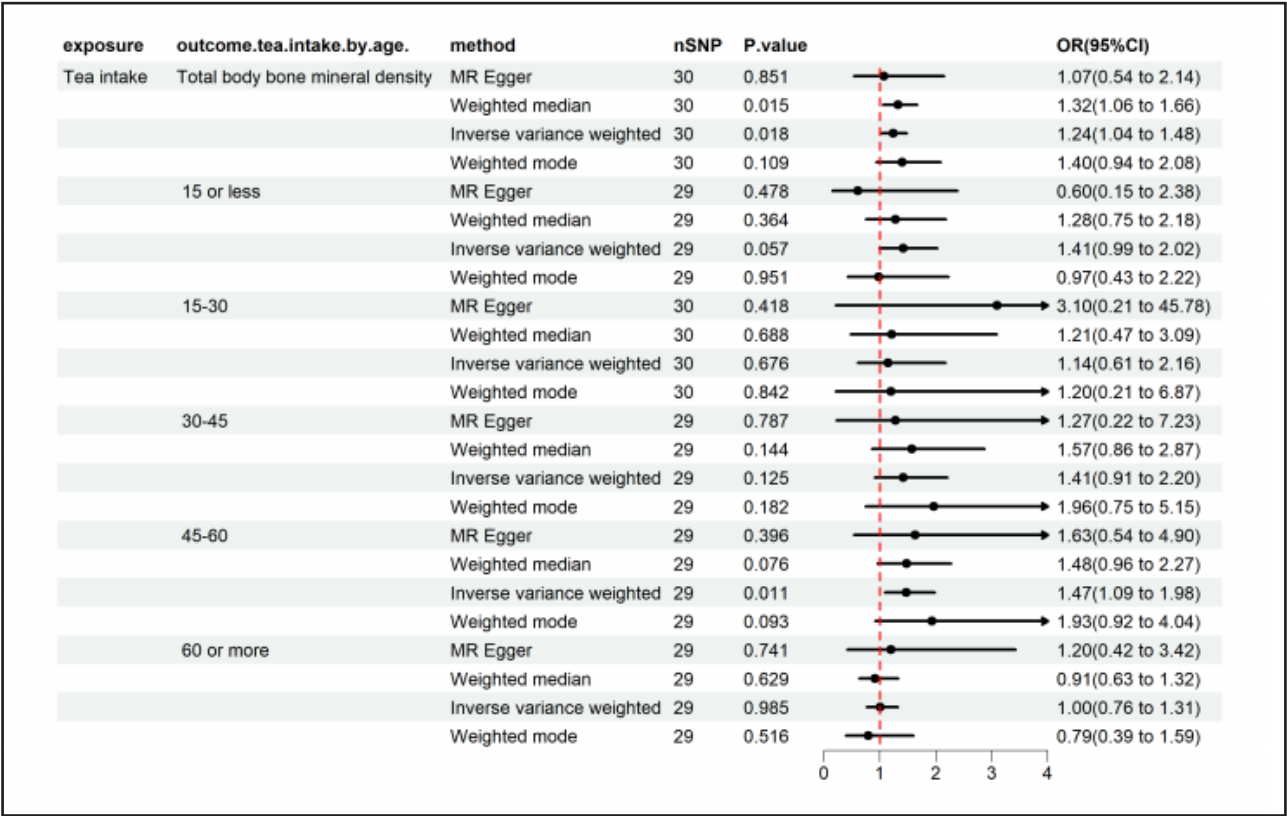


Figure 2.
Forest plot of the MR analysis results.

DISCUSSION

In the present study, we investigated the effect of tea intake on TB-BMD by using a two-sample MR analysis with large-scale GWAS pooled data and further explored whether the effect was age-specific. Our findings indicated that genetically predicted increases in tea intake were positively correlated with increases in TB-BMD. This suggests that perhaps a trend exists in which the consumption of tea has a beneficial effect on BMD, and the average BMD of the tea drinkers was about 5 % higher compared to that of the non-tea drinkers (26). In looking at age group specificity more in-depth, our study showed a significantly positive causal relationship between levels of tea intake and BMD in people aged 45 to 60 years. This means that the increased intake of tea is in favor of maintaining or increasing BMD within this age group, and that this positive relationship might extend to a protective relationship of tea against fracture risk. However, this was not statistically significant in other age groups.

Our findings are in agreement with many previous studies (27) in that tea consumption has a positive effect on bone mineral density. Tea is rich in polyphenols, flavonoids, and alkaloids, which may improve the antioxidant capability of the body, re-

duce oxidative stress damage, and exert positive effects on bone metabolism (25). Tea polyphenols promote osteoclastogenesis and inhibit osteoclast formation by modulating growth factors, cytokines, chemokines, and their receptors, and moderate intake of tea polyphenols can reduce bone loss and prevent microstructural deterioration, hence benefiting bone health (28). Flavonoids and catechins are the main constituents of tea polyphenols, and evidence suggests that flavonoid-rich foods may be associated with bone loss and fracture outcomes, with women with the highest flavonoid intake having the lowest risk of osteoporotic and hip fractures (29). Catechins exhibit a unique and powerful role in neutralizing free nitrogen and oxygen radicals owing to their antioxidant properties, scavenging a variety of reactive oxygen species, and inhibiting the generation of free radicals and lipid peroxidation, thus exerting a protective effect under a variety of physiological conditions (30). The effect of caffeine in tea on BMD remains controversial, with one cross-sectional study suggesting that caffeine intake may be beneficial for lumbar spine BMD in women aged 30-39 years (31). However, in a prospective cohort study of Swedish women aged 40-75 years it was noted that caffeine-containing tea was not significantly associated with fracture risk (32).

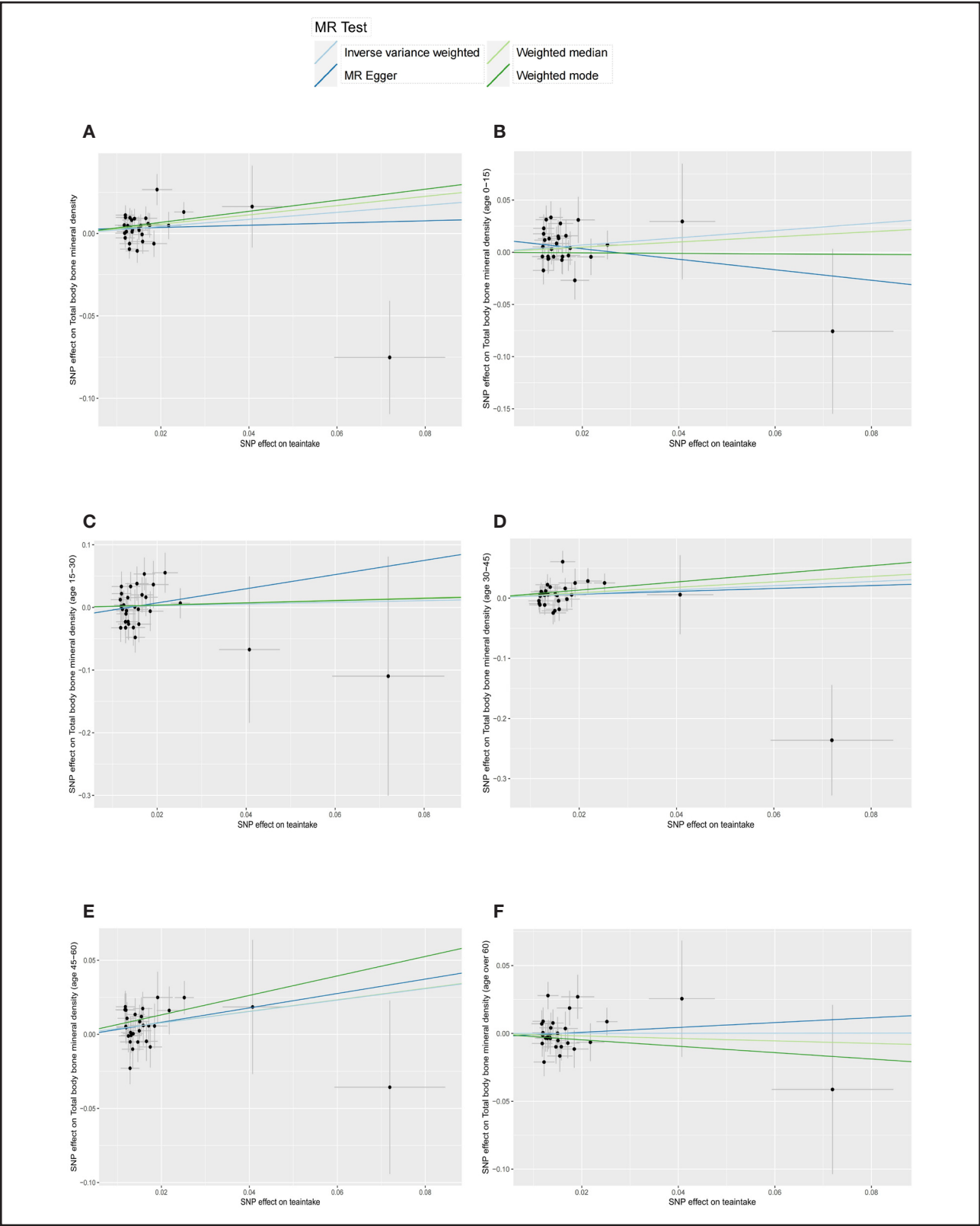


Figure 3. Scatter plot of genetic associations comparing tea intake to the genetic associations with total body bone mineral density. A. Total body bone mineral density. B. Total body bone mineral density (age, 0-15). C. Total body bone mineral density (age, 15-30). D. Total body bone mineral density (age, 30-45). E. Total body bone mineral density (age, 45-60). F. Total body bone mineral density (age over 60).

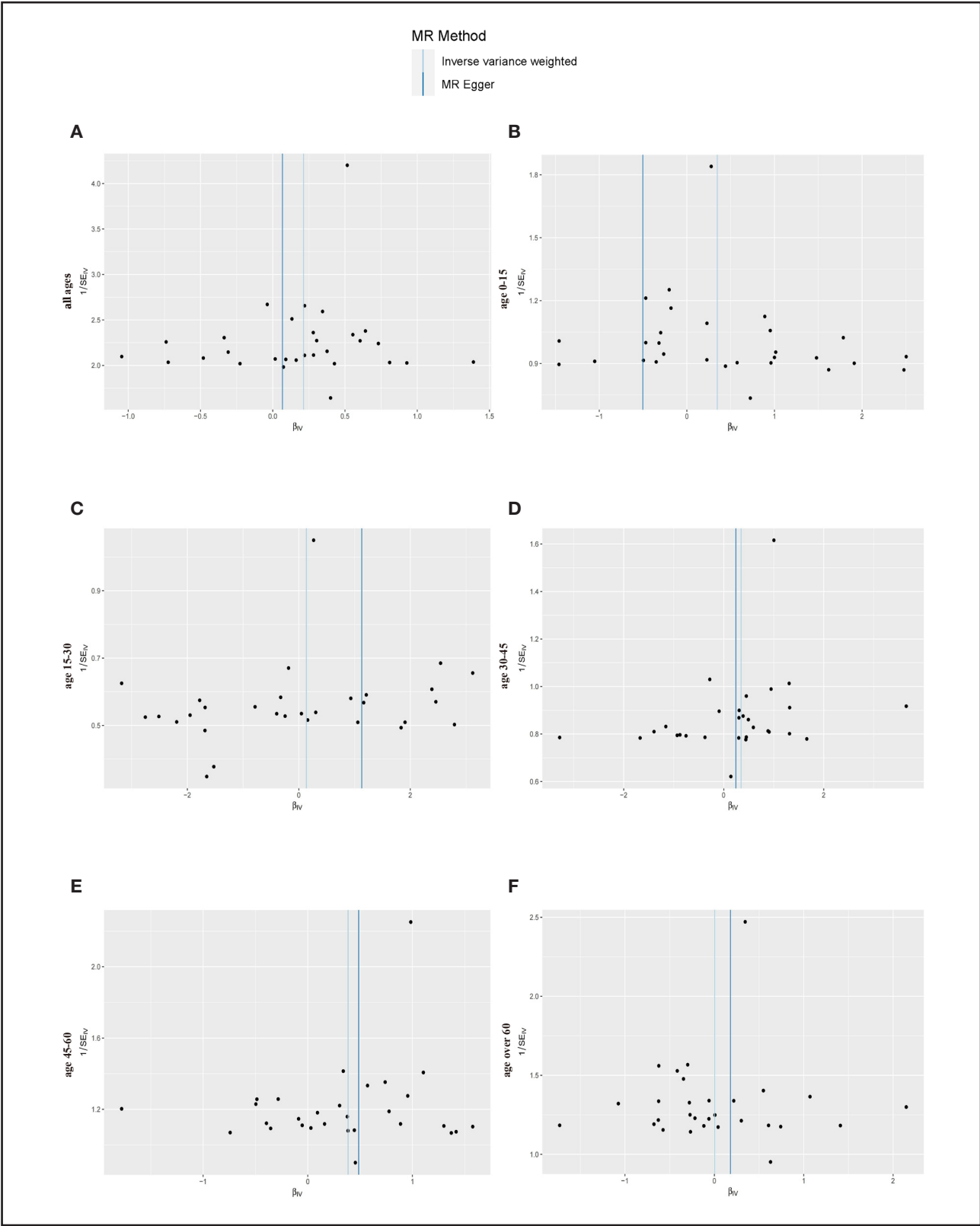


Figure 4. Funnel plot of individual causal effect between tea intake and total body bone mineral density. A. Total body bone mineral density. B. Total body bone mineral density (age, 0-15). C. Total body bone mineral density (age, 15-30). D. Total body bone mineral density (age, 30-45). E. Total body bone mineral density (age, 45-60). F. Total body bone mineral density (age over 60).

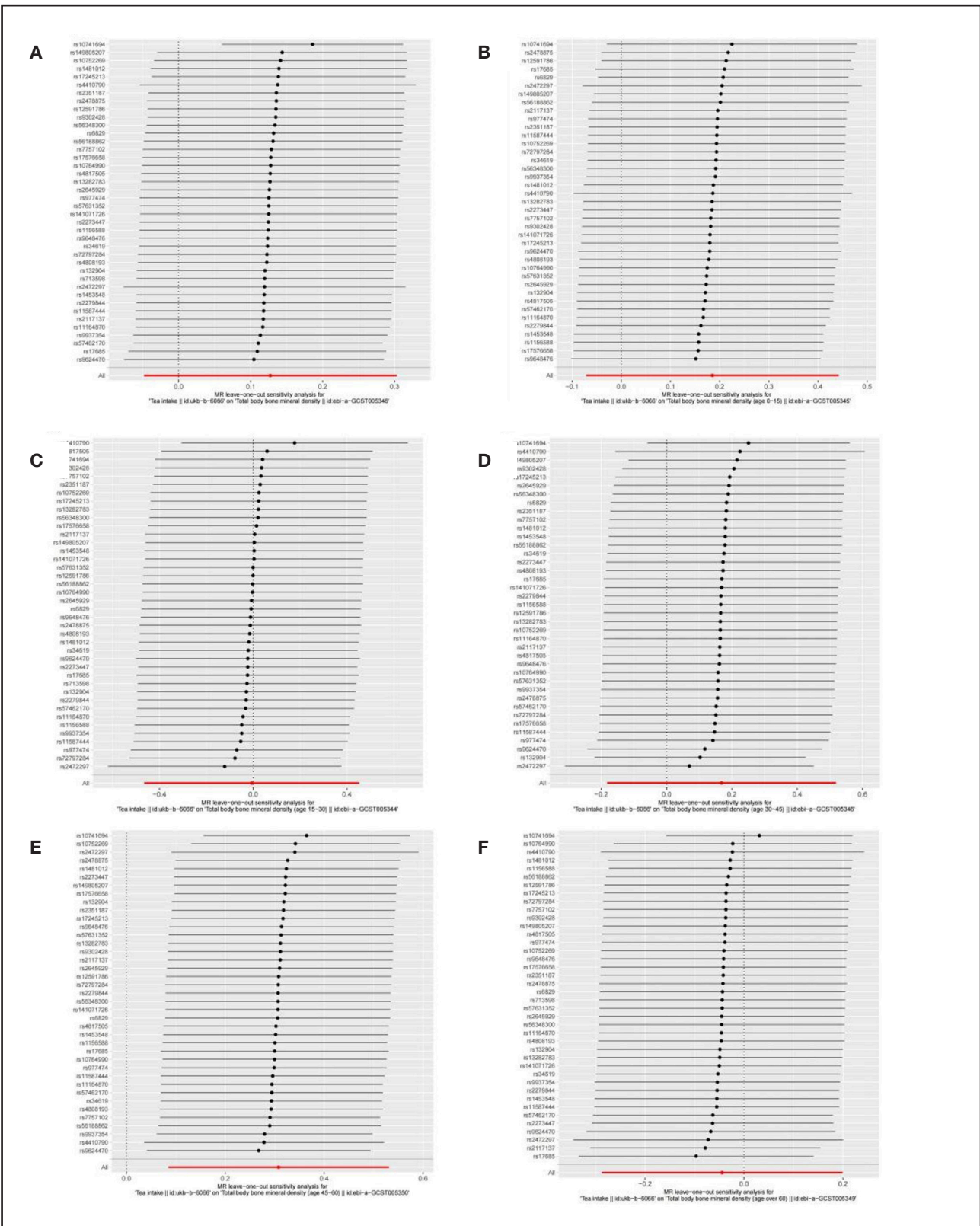


Figure 5. Leave-one-out sensitivity analysis for tea intake on total body bone mineral density. A. Total body bone mineral density. B. Total body bone mineral density (age, 0-15). C. Total body bone mineral density (age, 15-30). D. Total body bone mineral density (age, 30-45). E. Total body bone mineral density (age, 45-60). F. Total body bone mineral density (age over 60).

Caffeine may also attenuate the benefits of other bioactive components in tea (33). The pharmacological relationship between caffeine and BMD is through nonspecific antagonism of adenosine receptors, which stimulate adenosine A2A and A2B receptors to activate osteoblasts and inhibit osteoclast differentiation to induce bone formation. Thus, competitive inhibition of adenosine A2 caffeine receptors inhibits bone formation and promotes bone resorption. However, antagonism of adenosine A1 receptors may have the opposite effect. Caffeine may also affect BMD through disturbances in calcium metabolism, altered vitamin D responses, and other mechanisms (34). Inconsistent findings may be due to individual differences in the response to caffeine; therefore, caffeine intake in the diet should be carefully considered in light of individual health and genetic factors.

This study possesses several strengths. First, the MR study design minimizes residual confounding and reverse causation, which can exist in traditional observational studies. Second, using summary-level data and a sufficient number of cases, along with funnel plots and MR-Egger to test for potential horizontal pleiotropy and outliers, greatly improved the statistical power to detect causal effects. Third, all studies were genome-controlled, indicating that the results are less likely to be affected by genome inflation. Fourth, while previous studies focused on older age groups, our study targeted the entire age range. These results contribute to a better understanding of the role of tea intake in BMD research progression, facilitating future clinical trials for treating osteoporosis and providing lifestyle advice for the general public.

First and most important, the low statistical power in analyzing the effect of exposure factors on BMD across different age groups is the biggest limitation of the study. Without information on different types of tea, for example, it was impossible to know if these might have different effects. Third, though tea intake showed a positive effect on BMD across the entire population, it was statistically significant only for the 40–65 age group. Thus, the specific effect of tea intake on BMD requires further investigation. Fourth, most of the analysis in this study was based on available summary statistics; thus, it was not possible to stratify by gender, which might make it hard to draw any direct influence of gender on the causal relationship between tea intake and whole-body BMD. Besides, because of the lack of individual information, it was impossible to estimate the accurate sample overlap between exposure and outcome.

In conclusion, MR analysis showed that tea intake is positively associated with BMD in the overall population and especially in the age group of 45–60 years in our study. It may be useful to resolve some of the problems with a decrease in BMD in the middle-aged and aged populations. Our study also has limitations, and further studies need to be done to observe the association in other age groups.

REFERENCES

- Berman NK, Honig S, Cronstein BN, Pillinger MH. The effects of caffeine on bone mineral density and fracture risk. *Osteoporos Int* 2022;33(6):1235–41. DOI: 10.1007/s00198-021-05972-w
- Al-Daghri NM, Sabico S, Al-Saleh Y, Sulimani R, Aljohani NJ, Sheshah E, et al. The application of FRAX in Saudi Arabia. *Arch Osteoporos* 2021;16(1):166. DOI: 10.1007/s11657-021-01024-2
- Al-Daghri NM, Hussain SD, Alnaami AM, Aljohani N, Sabico S. Dietary Calcium Intake and Osteoporosis Risk in Arab Adults. *Nutrients* 2023;15(13):2829. DOI: 10.3390/nu15132829
- Sadat-Ali M, AlZamami JF, AlNaimi SN, Al-Noaimi DA, AlDakheel DA, AlSayed HN, et al. Osteoporosis: Is the prevalence increasing in Saudi Arabia. *Ann Afr Med* 2022;21(1):54–7. DOI: 10.4103/aam.aam_79_2
- Sánchez-Riera L, Wilson N. Fragility Fractures & Their Impact on Older People. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(2):169–91. DOI: 10.1016/j.berh.2017.10.001
- Zheng HF, Forgetta V, Hsu YH, Estrada K, Rosello-Diez A, Leo PJ, et al. Whole-genome sequencing identifies EN1 as a determinant of bone density and fracture. *Nature* 2015;526(7571):112–7. DOI: 10.1038/nature14878
- Wilson-Barnes SL, Lanham-New SA, Lambert H. Modifiable risk factors for bone health & fragility fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022;36(3):101758. DOI: 10.1016/j.berh.2022.101758
- Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules* 2022;27(12):3909. DOI: 10.3390/molecules27123909
- Rizzoli R, Chevalley T. Bone health: biology and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2024;27(1):24–30. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000988
- Ni S, Wang L, Wang G, Lin J, Ma Y, Zhao X, et al. Drinking tea before menopause is associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2021;75(10):1454–64. DOI: 10.1038/s41430-021-00856-y
- Dew T, Day A, Morgan M. Bone mineral density, polyphenols and caffeine: A reassessment. *Nutrition Research Reviews* 2007;20(1):89–105. DOI: 10.1017/S0954422407738805
- Tomaszewska E, Dobrowolski P, Winiarska-Mieczan A, Kwiecień M, Muszyński S, Tomczyk A. The effect of tannic acid on bone mechanical and geometric properties, bone density, and trabecular histomorphometry as well as the morphology of articular and growth cartilages in rats co-exposed to cadmium and lead is dose dependent. *Toxicol Ind Health* 2017;33(11):855–66. DOI: 10.1177/0748233717718973
- Zhou F, Wang T, Li L, Yu J, Liu Z, Zhang J, et al. Tea consumption and risk of bone health: an updated systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab* 2024;42(1):99–114. DOI: 10.1007/s00774-023-01479-y
- Chen CC, Shen YM, Li SB, Huang SW, Kuo YJ, Chen YP. Association of Coffee and Tea Intake with Bone Mineral Density and Hip Fracture: A Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(6):1177. DOI: 10.3390/medicina59061177
- Berman NK, Honig S, Cronstein BN, Pillinger MH. The effects of caffeine on bone mineral density and fracture risk. *Osteoporos Int* 2022;33(6):1235–41. DOI: 10.1007/s00198-021-05972-w
- Liang X, Cai J, Fan Y. Causal association between tea intake and risk for gout: a Mendelian randomization study. *Front Genet* 2023;14:1220931. DOI: 10.3389/fgene.2023.1220931
- Lyon MS, Andrews SJ, Elsworth B, Gaunt TR, Hemani G, Marcora E. The variant call format provides efficient and robust storage of GWAS summary statistics. *Genome Biol* 2021;22(1):32. DOI: 10.1186/s13059-020-02248-0
- Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan J, Chesi A, Ahluwalia TS, et al. Life-course genome-wide association study meta-analysis of total body BMD and assessment of age-specific effects. *Am J Hum Genet* 2018;102(1):88–102. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.005
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022;33(10):2049–102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y. Erratum in: *Osteoporos Int* 2022;33(10):2243. DOI: 10.1007/s00198-022-06479-8
- Lespessailles E, Cortet B, Legrand E, Guggenbuhl P, Roux C. Low-trauma fractures without osteoporosis. *Osteoporos Int* 2017;28(6):1771–8. DOI: 10.1007/s00198-017-3921-7
- Jain RK, Vokes T. BMDs Derived From Total Body DXA are Strongly Correlated With Dedicated Hip and Spine BMD and are Associated With Prior Fractures in NHANES. *J Clin Densitom* 2022;25(3):349–56. DOI: 10.1016/j.jocd.2021.11.013
- Burgess S, Thompson SG; CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):755–64. DOI: 10.1093/ije/dyr036
- Papadimitriou N, Dimou N, Tsilidis KK, Banbury B, Martin RM, Lewis SJ, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: A mendelian randomisation analysis. *Nat Commun* 2020;11(1):597. DOI: 10.1038/s41467-020-14389-8

24. He Y, Zheng C, He MH, Huang JR. The Causal Relationship Between Body Mass Index and the Risk of Osteoarthritis. *Int J Gen Med* 2021;14:2227-37. DOI: 10.2147/IJGM.S314180
25. Pu B, Gu P, Zheng C, Ma L, Zheng X, Zeng Z. Self-reported and genetically predicted effects of coffee intake on rheumatoid arthritis: Epidemiological studies and Mendelian randomization analysis. *Front Nutr* 2022;9:926190. DOI: 10.3389/fnut.2022.926190
26. Hegarty VM, May HM, Khaw KT. Tea drinking and bone mineral density in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):1003-7. DOI: 10.1093/ajcn/71.4.1003
27. Nash LA, Ward WE. Tea and bone health: Findings from human studies, potential mechanisms, and identification of knowledge gaps. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(8):1603-17. DOI: 10.1080/10408398.2014.1001019
28. Shen CL, Chyu MC, Wang JS. Tea and bone health: steps forward in translational nutrition. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6 Suppl):1694S-9S. DOI: 10.3945/ajcn.113.058255
29. Myers G, Prince RL, Kerr DA, Devine A, Woodman RJ, Lewis JR, et al. Tea and flavonoid intake predict osteoporotic fracture risk in elderly Australian women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2015;102(4):958-65. DOI: 10.3945/ajcn.115.109892
30. Li Y, Li L, Li X, Luo B, Ye Q, Wang H, et al. A mechanistic review of chinese medicine polyphenols on bone formation and resorption. *Front Pharmacol* 2022;13:1017538. DOI: 10.3389/fphar.2022.1017538
31. Wang G, Fang ZB, Liu DL, Chu SF, Li HL, Zhao HX. Association between caffeine intake and lumbar spine bone mineral density in adults aged 20-49: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1008275. DOI: 10.3389/fendo.2022.1008275
32. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int* 2006;17(7):1055-64. DOI: 10.1007/s00198-006-0109-y
33. Devine A, Hodgson JM, Dick IM, Prince RL. Tea drinking is associated with benefits on bone density in older women. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1243-7. DOI: 10.1093/ajcn/86.4.1243
34. Berman NK, Honig S, Cronstein BN, Pillinger MH. The effects of caffeine on bone mineral density and fracture risk. *Osteoporos Int* 2022;33(6):1235-41. DOI: 10.1007/s00198-021-05972-w



Trabajo Original

Otros

Capacidad de atrapamiento de radicales libres de la comida tradicional mexicana *Free radical scavenging capacity of traditional Mexican food*

María Teresa Sumaya-Martínez¹, Edgar Iván Jiménez-Ruiz¹, Marcela Robles-Machuca¹, Cristian Guillermo Valencia-Jurado²,
María Merced Romero-Chávez^{1*}

¹Unidad de Tecnología de Alimentos. Secretaría de Investigación y Posgrado. Universidad Autónoma de Nayarit. Tepic, Nayarit. México. ²Antropología Social. Escuela Nacional de Antropología e Historia. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: la actividad antioxidante total (CAT) de frutas, verduras, granos y plantas en crudo, así como de platillos y bebidas preparadas confirma la capacidad de los alimentos para neutralizar radicales *in vitro*. Diversos reportes han relacionado el consumo de antioxidantes con una disminución en el riesgo de padecer enfermedades crónico degenerativas. De ahí la importancia de incrementar la información sobre la CAT de alimentos comúnmente consumidos en México.

Objetivo y metodología: determinar la CAT de diversos alimentos preparados tradicionalmente en México. La CAT fue determinada por el ensayo de capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC), del radical ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS) y 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH). Además, se determinó la capacidad de las muestras para reducir el ion férrico al ion ferroso (FRAP).

Resultados: la CAT de alimentos y bebidas preparadas varió de 6 a 102 $\mu\text{mol ET/g}$ en ORAC, destacando las pastas para moles con los valores más altos. Las bebidas se ubicaron entre 0 y 25 $\mu\text{mol ET/g}$ en ORAC. Frente al ABTS fue de 21-342 mg EAA/g, 0 a 297 $\mu\text{mol ET/g}$ con DPPH y de 11-298 mg EAA/g en FRAP. Alimentos como el atún a la plancha, pimiento con cebolla, mole rojo, huitlacoche guisado, frijoles negros refritos, rajas con crema y elote mostraron los valores más altos.

Conclusiones: los alimentos y bebidas utilizados en esta investigación una importante CAT, la cual es atribuida tanto a los ingredientes (pimientos, jitomates, especias ajo, pimienta, cilantro, limón) como a los métodos de preparación.

Palabras clave:

Actividad antioxidante.
Alimentos mexicanos.
Tradicionales. Estrés oxidativo.

Abstract

Introduction: the total antioxidant capacity (TAC) of raw fruits, vegetables, grains, and plants, as well as prepared dishes and beverages, confirms the ability of these foods to neutralize radicals *in vitro*. Several studies have related antioxidant intake to decrease risk of suffering chronic degenerative diseases. This underscores the importance of expanding knowledge on the TAC of foods commonly consumed in Mexico.

Objective and methodology: the aim of this research was to determine the TAC of foods traditionally prepared in Mexico. TAC was assessed using the oxygen radical absorbance capacity (ORAC) assay, the 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radical (ABTS), and 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) assays. Additionally, the capacity of the samples to reduce ferric ions to ferrous ions (FRAP) was measured.

Results: the TAC of prepared foods and beverages ranged from 6 to 102 $\mu\text{mol ET/g}$ in the ORAC assay, with mole pastes showing the highest values. Beverages ranged from 0 to 25 $\mu\text{mol ET/g}$ in ORAC. For the ABTS assay, values ranged from 21-342 mg EAA/g, from 0 to 297 $\mu\text{mol ET/g}$ with DPPH, and from 11-298 mg EAA/g in FRAP. Foods such as grilled tuna, bell peppers with onions, red mole, stewed huitlacoche, refried black beans, rajas with cream, and corn exhibited the highest values.

Conclusions: the foods and beverages examined in this study exhibited significant TAC, which can be attributed to both: the ingredients (e.g., peppers, tomatoes, spices such as garlic, pepper, cilantro, and lemon) and methods of preparation.

Keywords:

Antioxidant activity.
Mexican food. Traditional.
Oxidative stress.

Recibido: 11/11/2024 • Aceptado: 06/04/2025

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Sumaya-Martínez MT, Jiménez-Ruiz EI, Robles-Machuca M, Valencia-Jurado CG, Romero-Chávez MM. Capacidad de atrapamiento de radicales libres de la comida tradicional mexicana. Nutr Hosp 2025;42(3):555-562
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05613>

Correspondencia:

María Merced Romero-Chávez. Unidad de Tecnología de Alimentos. Secretaría de Investigación y Posgrado. Universidad Autónoma de Nayarit. Ciudad de la Cultura, s/n. C.P. 63000 Tepic, Nayarit. México
e-mail: maromerochavez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de dos décadas se ha reportado la actividad antioxidante de frutas, verduras, granos, vegetales y algunos alimentos procesados (1); esta información es de utilidad en la toma de decisiones para incrementar la capacidad antioxidante total (CAT) en la dieta diaria, tanto para pacientes con alguna enfermedad crónico-degenerativa como en personas sanas que desean mantener un sistema redox adecuado para prevenir enfermedades (2,3). Sin embargo, poco se ha reportado sobre la CAT de platillos cocinados y bebidas preparadas tradicionalmente; la actividad antioxidante de dichos alimentos dependerá de la región donde sean cultivados los ingredientes de los cuales se compone, ya que el tipo de suelo influye en la naturaleza y cantidad de metabolitos secundarios (compuestos fenólicos, vitaminas, flavonoides, etc.) que contiene una planta (4); y del tipo de cocción al cual fue expuesto para su consumo, ya que las altas temperaturas y tiempos largos de cocción pueden afectar la disponibilidad de nutrimentos con actividad antioxidante o formar productos de la reacción de Maillard como melanoidinas con actividad antioxidante (5).

Aun cuando existe la posibilidad de incorporar alimentos con actividad antioxidante de manera cotidiana en la dieta, son escasos los reportes sobre dicha actividad de la comida tradicional, siendo las mayores fuentes de antioxidantes las bebidas de té y café (38,6 %), los vegetales (21,9 %), cereales y granos (18,8 %), y las frutas y jugos de frutas (12,4 %), representando todo ellos un poco más del 91 % de la actividad antioxidante total de la dieta (6).

El exceso de radicales libres daña los lípidos, carbohidratos, proteínas y el ADN celular, inhibiendo su función normal. En los lípidos ocurre principalmente la oxidación de ácidos grasos de las membranas, en las proteínas se promueve la oxidación de los grupos sulfhidrilos dañando proteínas estructurales y/o inactivando enzimas, en los carbohidratos se promueve la despolimerización de los polisacáridos y en los ácidos nucleicos ocurre la hidroxilación de las bases, el entrecruzamiento y la rotura del ADN, lo cual produce mutaciones e inhibición de la síntesis de proteínas. Lo anterior se relaciona con el agravamiento de diversas enfermedades, de ahí la importancia de mantener un adecuado sistema antioxidante que neutralice los radicales libres. La exposición de un organismo a sustancias oxidantes, provenientes ya sea del metabolismo interno o del ambiente, genera especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno, lo cual puede producir estrés oxidativo, fenómeno donde el incremento en la producción de radicales libres decrece la cantidad de antioxidantes o disminuye la actividad de las enzimas responsables de la neutralización de los radicales libres, lo cual puede resultar en una ineficiente eliminación de dichos radicales libres, provocando daño celular (7).

En condiciones de homeostasis hay un equilibrio entre la formación de radicales libres y su neutralización. Los seres vivos han desarrollado un sistema antioxidante endógeno para protegerse de los radicales libres, integrado por defensas enzimáticas y no enzimáticas. Además, el sistema antioxidante exógeno está

integrado por sustancias antioxidantes obtenidas de la dieta (por ejemplo, vitaminas C y E, flavonoides, carotenoides, etc.). Las defensas antioxidantes se complementan entre sí ya que actúan contra diferentes especies reactivas en los compartimientos celulares para neutralizar o minimizar las alteraciones causadas por los radicales libres. La vitamina E es el principal antioxidante que neutraliza los radicales peróxido en los lípidos biológicos, como las membranas celulares y las lipoproteínas de baja densidad. Por su parte, el ácido ascórbico (vitamina C), soluble en agua, plasma y tejidos, puede reducir el radical tocoperóxido y es un cofactor de diversas reacciones enzimáticas. Los carotenoides pueden tener función antioxidante en las fases lipídicas y estimulan la respuesta inmunológica. Las terapias con antioxidantes naturales se basan en el hecho de disminuir el estrés oxidativo y el daño que este genera. Se ha reportado el uso de antioxidantes para retardar los efectos del envejecimiento, proceso que se relaciona con una disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes del sistema endógeno (catalasa, superóxido-dismutasa, glutatión-transferasa y glutatión-peroxidasa). Por lo tanto, incorporar antioxidantes de fuentes externas ayuda a mantener un sistema antioxidante saludable y, con ello, a reducir el proceso metabólico del envejecimiento (8).

Las terapias antioxidantes se han utilizado en el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas; por ejemplo, incluir 100 mg diarios de vitamina E por dos años demostró una reducción del 40 % en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en hombres y mujeres (9,10). Adicionalmente, se ha demostrado que la administración oral de 240 mg diarios por tres meses de un antioxidante estabiliza el desarrollo cognitivo y retarda los síntomas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (16-18). La dieta es la principal fuente de antioxidantes exógenos y se clasifican en tres categorías: a) minerales como selenio, hierro y cobre; b) carotenos, vitamina E y vitamina C; y c) fitoquímicos/fitonutrientes como flavonoles, isoflavonas, flavononas y ácidos fenólicos (11).

Diversos grupos de investigación han relacionado el estrés oxidativo con el agravamiento de enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes y enfermedades cardiovasculares y neurológicas (Alzheimer, Parkinson, Huntington, epilepsia y migraña, entre otras) (12,13). Este desequilibrio, junto con el grado del proceso inflamatorio, se encuentra limitado por el sistema de defensa antioxidante del cuerpo humano. En pacientes enfermos gravemente, tanto la actividad antioxidante como la concentración de nutrimentos y vitaminas en el suero decae significativamente y, en estas circunstancias, el consumo de antioxidantes y nutrientes antiinflamatorios puede ayudar a reducir el estrés oxidativo y mejorar la condición de los pacientes críticamente enfermos (14,15).

Los antioxidantes fenólicos pertenecen a un diverso grupo de micronutrientes presentes en las plantas y pueden actuar por diferentes mecanismos: la captura de electrones desapareados de los radicales libres, la interrupción de las reacciones en cadena de la oxidación, desactivan el oxígeno singlete, reducen el estrés nitrosativo, activan enzimas antioxidantes e inhiben enzimas oxidativas (16). Los antioxidantes de origen fenólico que provienen

de los alimentos tradicionales mexicanos contribuyen de manera positiva al estatus de salud y lo anterior depende tanto de las enfermedades que padezca el consumidor como de la edad y el sexo (17).

Los beneficios para la salud de las dietas ricas en compuestos antioxidantes son claros y están relacionados con el consumo de las comidas completas tradicionales y no solamente con la ingesta de suplementos antioxidantes (18). El objetivo del presente trabajo es el análisis de la capacidad antioxidante, determinada por los métodos de ORAC, ABTS, DPPH y FRAP, de una serie de diferentes bebidas y alimentos mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los reactivos utilizados para determinar la capacidad antioxidante se compraron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Las muestras se licuaron en un procesador de alimentos (Osterizer Galaxie 869-16 g) y se sometieron a un baño ultrasónico en un H&B-Luxuries Digital Ultrasonic Cleaner. Las distintas mezclas se centrifugaron en una HERMLE Labortechnik GmbH (Z326K) y la absorbancia se determinó en un lector de microplacas Biotek Powerwave XS.

SELECCIÓN DE ALIMENTOS

Los alimentos se seleccionaron de acuerdo con sus propiedades nutricionales; dicha información se obtuvo del Sistema Digital de Alimentos de México, recurso que proporciona datos detallados sobre la composición de las dietas comunes de la población mexicana (19). Se utilizaron frutas y verduras de calidad comercial según señales visuales de color y textura. Los métodos de preparación se muestran en la tabla suplementaria I (<https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8953/ADMA1-05613-02.pdf>) de información suplementaria.

OBTENCIÓN DE EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS

El proceso se inició con la trituration de la muestra en un procesador de alimentos; enseguida se pesaron 5 g de la muestra y se colocaron en 20 mL del medio de extracción (etanol 70 %, agua 29,5 % y ácido acético 0,5 %, pH = 4). La mezcla se agitó vigorosamente en vórtex durante un minuto, luego se colocó en un baño ultrasónico por 8 minutos y finalmente se procesó con otro minuto de agitación vigorosa; este proceso se realizó dos veces. Después, las muestras se centrifugaron por 15 minutos a 4000 rpm y a 22 ± 2 °C, y el sobrenadante se recuperó por filtración. Para las muestras líquidas se tomaron 20 mL de cada una y se llevaron directo a centrifugación durante 20 minutos a 4000 rpm y a 22 ± 2 °C. El sobrenadante se recuperó por filtración (20).

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

Las concentraciones y el procedimiento utilizado en cada técnica se detallan en la información suplementaria (<https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8953/ADMA1-05613-02.pdf>).

ENSAYO DE CAPACIDAD DE ABSORCIÓN DE RADICALES DE OXÍGENO (ORAC)

ORAC es un ensayo basado en el mecanismo de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT) y mide la inhibición de la oxidación de la fluoresceína inducida por radicales peróxido. Los resultados se expresaron en micromoles equivalentes de trólox sobre gramo de muestra ($\mu\text{mol ET/g}$ de muestra) (20).

ENSAYO DE CAPACIDAD DE ATRAPAMIENTO DEL RADICAL LIBRE DPPH

El mecanismo de reacción del DPPH involucra tanto la transferencia de átomos de hidrógeno como la transferencia de un electrón simple (SET). Los resultados se expresaron en micromoles equivalentes de trólox sobre gramo de muestra ($\mu\text{mol ET/g}$ de muestra) (21).

ENSAYO DE CAPACIDAD DE ATRAPAMIENTO DEL RADICAL LIBRE ABTS

El ensayo del ABTS se basa en cuantificar la pérdida de color del catión radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ mediante la SET. Como referencia se utilizó el ácido ascórbico y los resultados se expresaron en miligramos equivalentes de ácido ascórbico por gramo de muestra (mg EAA/g de muestra) (21).

ENSAYO DE CAPACIDAD ANTIOXIDANTE REDUCTORA DEL IÓN FÉRRICO (FRAP)

El método FRAP mide la capacidad de un antioxidante para reducir el ion férrico al ion ferroso ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$) en medio ácido y se basa en un mecanismo de transferencia de electrón simple (SET). Como referencia se utilizó el ácido ascórbico y los resultados se expresaron en miligramos equivalentes de ácido ascórbico por gramo de muestra (mg EAA/g de muestra) (22).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las muestras se analizaron por triplicado y los resultados se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE). Los datos se evaluaron mediante ANOVA de una vía con un $\alpha = 0,05$, utilizando Rstudio (versión 4.1.4). Además, se aplicó la prueba HSD de Tukey (*honestly-significant-difference*). Un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados referentes a la actividad antioxidante de las bebidas y alimentos cocinados se presentan en las tablas I y II. El mecanismo antioxidante de una sustancia depende tanto de la naturaleza del radical como del impedimento estérico y las condiciones de la reacción, es decir, la capacidad antioxidante es la respuesta de la fuente de radicales utilizada al interactuar con la variabilidad de los compuestos antioxidantes (21). Por ello se recomienda el uso de radicales relevantes para el organismo dentro del análisis de alimentos. Las especies reactivas de oxígeno están presentes en el cuerpo humano, siendo el radical peróxido el más común y el mismo que utiliza el método ORAC. Existen otros radicales que, aunque ajenos a la biología, permiten medir la capacidad reductora de una muestra por donación de electrones (DPPH, ABTS y FRAP) o átomos de hidrógeno (DPPH).

La capacidad antioxidante de los diferentes licuados, tés y cafés se determinó por el método ORAC, con resultados entre 0,27 y 24,73 $\mu\text{mol ET/g}$. La combinación de mayor actividad fue la de manzana verde, apio, jengibre, cilantro y limón, seguida de la de guayaba, fresa, limón y avena. En esta última, el cambio de la naranja por el limón incrementó los valores desde 2,05 hasta 15,71 $\mu\text{mol ET/g}$. Aunque el jugo de naranja tiene mayor cantidad de vitamina C y flavonoides y mayor capacidad antioxidante total que el jugo de limón, el efecto observado se puede relacionar con el proceso de oxidación de la mezcla. Dicho proceso

se puede lentificar con el aumento de la acidez del limón, ya que se inactivan las enzimas polifenol-oxidasas responsables del oscurecimiento enzimático de las frutas (23). Por otro lado, en la cocina tradicional mexicana se utilizan mucho las hojas de cilantro, el apio y el jengibre en licuados, ensaladas, salsas, sopas y moles, tratándose de alimentos reconocidos por su importante actividad antioxidante (24). Además, tanto las bebidas de café (16,15-22,09 $\mu\text{mol ET/g}$) como el té de hoja de guayabo (12,14 $\mu\text{mol ET/g}$) presentaron el mayor efecto contra los radicales peróxido, lo que coincide con lo encontrado en otras investigaciones (1,25).

Se analizó la capacidad antioxidante por diferentes métodos de una selección de 50 alimentos cocinados. Los resultados mostraron rangos variables: ORAC: 0,3-109,40 $\mu\text{mol ET/g}$, ABTS: 21-341,9 mg EAA/g, DPPH: 0-296,8 $\mu\text{mol ET/g}$ y FRAP: 11,2-297,8 mg EAA/g. Durante la preparación, el uso de especias es común; si bien es difícil estimar las cantidades consumidas, estas se consideran ingredientes importantes en recetas y formulaciones. Las especias aportan distintos tipos de antioxidantes a la dieta, principalmente derivados del ácido fenólico o cinámico (1,26). Además, se ha comprobado la capacidad de neutralizar radicales por el método ORAC en especias secas como ajo, pimienta, chile, cúrcuma, orégano, jengibre y canela, entre otros. Dicha capacidad se relaciona con la presencia de sustancias antioxidantes como el ácido rosmarínico del orégano, el eugenol, timol y alcohol bencílico del clavo, y las proantocianidinas y compuestos fenólicos de la canela (1,26,27).

Tabla I. Actividad antioxidante de bebidas tradicionales

Licuados con agua	ORAC $\mu\text{mol ET/ml}$	Cafés y tés	ORAC $\mu\text{mol ET/mL}$
Manzana verde, apio, jengibre, cilantro, limón	24,73 $\pm$ 1,24	Café americano OXXO	22,09 $\pm$ 0,4
Guayaba, fresa, limón, avena	15,71 $\pm$ 0,42	Café capuchino OXXO	18,63 $\pm$ 0,8
Manzana verde, jengibre, canela, avena	10,67 $\pm$ 0,67	Café de olla casero	16,53 $\pm$ 0,2
Piña, nopal, perejil, apio, naranja, avena	9,84 $\pm$ 1,1	Café americano Starbucks	16,15 $\pm$ 0,84
Manzana verde, pepino, espinacas, perejil, limón	9,18 $\pm$ 1,8	Té de hojas de guayabo	12,14 $\pm$ 0,32
Jugo de zanahoria	9,08 $\pm$ 0,28	Té verde	7,92 $\pm$ 0,33
Jugo de Naranja	9,02 $\pm$ 0,14	Té de menta	7,20 $\pm$ 0,25
Chía, aloe vera, naranja, pepino, guayaba	7,09 $\pm$ 0,22	Té verde con mango	5,32 $\pm$ 0,06
Limón, perejil, avena	5,79 $\pm$ 0,7	Matcha Starbucks	4,95 $\pm$ 0,12
Manzana verde, zanahoria, espinacas, limón	5,54 $\pm$ 0,23	Té de limón	2,43 $\pm$ 0,06
Arándano, fresa, avena, canela	5,45 $\pm$ 0,09	Té de hierbabuena	2,36 $\pm$ 0,07
Zanahoria, naranja, jengibre, avena	4,38 $\pm$ 0,15	Té verde con canela y manzana	2,30 $\pm$ 0,04
Manzana verde, piña, naranja, chia	4,24 $\pm$ 0,45	Té de abango	2,29 $\pm$ 0,03
Manzana verde, papaya, pepino, jengibre, canela	3,87 $\pm$ 0,34	Té de bugambilia morada	0,87 $\pm$ 0,01
Guayaba, zanahoria, piña, naranja	3,79 $\pm$ 0,01	Té de aniz	0,27 $\pm$ 0,06
Zanahoria, espinaca, apio, pepino	3,56 $\pm$ 0,05		
Manzana roja, papaya, avena, canela	3,12 $\pm$ 0,15		
Chia, Aloe vera, naranja, pepino, canela	2,83 $\pm$ 0,18		
Manzana verde, aloe vera, pepino, espinacas, cilantro, limón	2,30 $\pm$ 0,08		
Manzana roja, platano, avena, canela	2,32 $\pm$ 0,07		
Guayaba, fresa, naranja, avena	2,05 $\pm$ 0,04		

Tabla II. Actividad antioxidante de alimentos tradicionales de origen mexicano por el método de ORAC, ABTS, DPPH y FRAP

Alimentos cocinados	ORAC μmol ET/g	ABTS mg EAA/g	DPPH μmol ET/g	FRAP mg EAA/ g
Atún a la plancha	109,40 ± 2,04	263,65 ± 16,73	214,10 ± 14,73	293,19 ± 6,86
Pollo en salsa verde	88,87 ± 7,98	98,75 ± 7,87	150,77 ± 13,87	122,08 ± 6,38
Pimiento con cebolla	88,87 ± 4,51	225,62 ± 28,32	281,43 ± 2,08	163,45 ± 13,15
Frijoles refritos naturales	78,93 ± 2,6	163,66 ± 1,97	211,43 ± 5,77	90,17 ± 6,14
Queso panela light	74,3 ± 6,48	226,60 ± 2,95	NP	45,29 ± 4,82
Pollo con espinacas	65,29 ± 4,17	169,89 ± 4,43	105,77 ± 8,50	81,05 ± 2,63
Nopales guisados	64,75 ± 4,10	297,61 ± 22,34	NP	171,28 ± 2,09
Mole rojo (MIC)	62,77 ± 5,29	180,38 ± 2,95	237,10 ± 7,00	145,57 ± 11,76
Albóndigas de res	61,84 ± 3,0	73,83 ± 8,87	155,10 ± 15,10	84,91 ± 2,13
Huitlacoche guisado	59,38 ± 4,30	341,87 ± 31,52	291,65 ± 12,49	238,87 ± 4,49
Pollo frito	52,97 ± 1,5	158,25 ± 1,50	74,60 ± 5	91,05 ± 3,64
Caldo de pollo	52,83 ± 4,17	48,59 ± 4,92	40,43 ± 3,51	59,14 ± 3,08
Rajas con crema y elote	51,91 ± 7,16	169,89 ± 2,05	183,10 ± 8,72	134,53 ± 3,04
Aguachile de chayote	51,11 ± 4,23	44,98 ± 10,33	186,10 ± 10,82	63,52 ± 1,09
Tinga de pollo	50,45 ± 1,5	109,89 ± 3,16	77,77 ± 10,02	101,21 ± 4,77
Tilapia al mojo de ajo	36,01 ± 2,28	85,63 ± 3,72	77,10 ± 9,00	58,44 ± 4,31
Picadillo	30,67 ± 0,64	113,17 ± 10,88	136,43 ± 1,53	189,75 ± 7,39
Avena cocida	29,12 ± 3,11	54,68 ± 2,21	4,69 ± 0,14	11,15 ± 0,46
Ceviche de soya	29,08 ± 1,26	128,25 ± 10,95	256,77 ± 10,50	106,47 ± 7,39
Coctel de camarón	28,23 ± 6,10	21,05 ± 4,92	130,77 ± 10	53,70 ± 4,31
Ensalada de atún	24,47 ± 3,02	84,65 ± 5,42	31,10 ± 3,61	121,55 ± 3,97
Sope de pollo	24,34 ± 0,83	147,59 ± 3,45	239,43 ± 23,69	113,31 ± 6,32
Frijoles bayos refritos	23,92 ± 1,11	168,25 ± 13,64	292,10 ± 2,65	132,60 ± 7,29
Carne con puré de tomate	22,78 ± 0,08	162,68 ± 4,65	185,60 ± 7,77	153,81 ± 13,62
Lentejas cocidas	21,63 ± 2,28	200,38 ± 2,48	128,77 ± 2,08	183,79 ± 16,78
Chicharrón de pescado	21,3 ± 1,65	229,55 ± 10,82	181,43 ± 9,45	297,75 ± 16,33
Enchilada roja	21,14 ± 0,72	180,71 ± 7,95	182,43 ± 7,77	113,31 ± 9,77
Guacamole	21,03 ± 2,41	34,52 ± 0,65	12,44 ± 0,76	22,28 ± 0,86
Ensalada de pollo	20,28 ± 1,68	59,73 ± 4,09	47,10 ± 5,00	100,16 ± 4,97
Menudo	20,23 ± 0,57	30,88 ± 4,29	12,43 ± 2,08	35,47 ± 6,28
Enchilada suiza	20,19 ± 0,44	146,94 ± 15,46	147,10 ± 11,53	88,24 ± 6,14
Salsa roja picante	20,0 ± 2,77	53,47 ± 9,10	17,55 ± 11,82	39,04 ± 0,66
Carne a la mexicana	19,41 ± 0,28	124,32 ± 3,93	105,10 ± 2,00	132,77 ± 4,02
Tostada de pollo	17,49 ± 1,04	225,62 ± 5,93	163,60 ± 5,69	174,32 ± 2,37
Salsa roja no picante	17,47 ± 2,51	33,87 ± 2,85	43,28 ± 3,27	21,58 ± 0,47
Frijoles negros refritos	17,45 ± 0,95	177,43 ± 9,84	296,77 ± 4,73	165,38 ± 0,30
Pozole	17,4 ± 0,14	41,70 ± 0,98	252,43 ± 5,69	93,32 ± 3,42
Frijoles claros	17,01 ± 2,96	220,38 ± 17,21	240,10 ± 7,94	97,53 ± 2,65
Consomé de camarón	16,13 ± 1,55	157,10 ± 7,38	83,77 ± 12,58	68,25 ± 1,69
Ceviche de cueritos	16,04 ± 0,14	85,63 ± 18,25	10,10 ± 2,00	29,51 ± 1,39
Marlín en escabeche	15,58 ± 4,43	112,52 ± 8,85	174,77 ± 8,33	118,75 ± 3,50

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (cont.). Actividad antioxidante de alimentos tradicionales de origen mexicano por el método de ORAC, ABTS, DPPH y FRAP

Alimentos cocinados	ORAC μmol ET/g	ABTS mg EAA/g	DPPH μmol ET/g	FRAP mg EAA/ g
Ensalada mexicana	14,26 ± 2,92	27,28 ± 3,45	73,10 ± 4,58	58,08 ± 1,69
Ceviche de camarón	13,71 ± 0,55	26,62 ± 15,28	234,77 ± 2,89	155,74 ± 8,69
Tamal dorado de pollo	12,83 ± 3,06	147,59 ± 1,50	109,10 ± 4,00	146,45 ± 7,06
Tortilla de maíz	12,51 ± 1,66	245,95 ± 4,54	69,77 ± 11,50	144,52 ± 11,59
Huitlacoche con huevo	12,19 ± 1,50	61,83 ± 5,17	78,55 ± 1,00	45,26 ± 0,26
Ceviche de pescado	9,76 ± 1,19	24,98 ± 4,09	NE	77,55 ± 2,19
Tamal s/dorar de pollo	9,54 ± 0,83	140,05 ± 4,29	148,10 ± 12,50	111,56 ± 3,28
Papas fritas	8,18 ± 1,21	213,82 ± 23,61	170,10 ± 11,93	116,47 ± 2,19
Arroz rojo	6,11 ± 1,10	29,37 ± 2,96	173,13 ± 14,50	26,15 ± 2,59

NE: no evaluado; NP: no presentó; MIC: mole instantáneo comercial listo para servir (Doña María®).

Los extractos de mayor capacidad antioxidante en los distintos métodos fueron aquellos obtenidos del atún a la plancha, el pimiento con cebolla, el mole rojo (MIC), el huitlacoche guisado, los frijoles negros refritos y las rajas con crema y elote. En ORAC se ubican en un rango de 17-110 μmol ET/g, en ABTS: 169-342 mg EAA/g, en DPPH: 180-297 μmol ET/g y en FRAP: 130-298 mg EAA/g. Se observó que el extracto de atún a la plancha fue el alimento con el valor más alto en ORAC y presentó valores superiores a 200 en los métodos ABTS, DPPH y FRAP (Tabla II). Lo anterior es atribuido a la mezcla de compuestos de ingredientes como el aceite de oliva y la pimienta, además del contenido de vitamina E, enzimas, péptidos y aminoácidos con actividad antioxidante en el músculo del atún, así como las melanoidinas formadas en la superficie del filete de atún, producto de la reacción de Maillard (5,28).

Las frutas y los vegetales cocinados aportan a la dieta importantes cantidades de vitamina C y compuestos fenólicos. Se han reportado para aguacate, chile, nopal y tomate mexicano valores mayores a 220 mg de vitamina C por gramo de porción comestible en crudo (29,30). Las ensaladas y salsas evaluadas en este trabajo mostraron valores de 13-52 μmol ET/g en ORAC; ABTS: 26-86 mg EAA/g, DPPH: 10-234 μmol ET/g y FRAP: 21-156 mg EAA/g, destacándose los extractos obtenidos del aguachile de chayote, el ceviche de soja y el ceviche de camarón. Estas preparaciones contienen ingredientes como manzana verde, cilantro, jitomate, cebolla, pimienta y limón, que aportan cantidades importantes de antioxidantes. La sustitución del camarón por soja favorece la actividad frente a los radicales peróxido, ABTS y DPPH, esto puede relacionarse con la presencia de polifenoles en la soja, como isoflavonas, ácido cafeico y ácido ferúlico, capaces de donar tanto hidrógenos como electrones. Respecto a las salsas, se encontró que la adición de chile seco aumentó la capacidad antioxidante en ORAC, ABTS y FRAP.

El huitlacoche es un hongo de consumo tradicional en México que se caracteriza por su contenido de proteína, fibra, fenoles solubles, antocianinas, taninos y actividad antioxidante en crudo (31).

En el presente análisis, este alimento cocinado mostró una importante capacidad de neutralizar radicales, con el valor más alto en ABTS (341,87 mg EAA/g) y actividad reductora en DPPH y FRAP > 230. Se observó que, al incrementar los tiempos de cocción por la adición de huevo, se redujo la actividad antioxidante en todos los métodos evaluados. El procesamiento térmico se ha relacionado con cambios en los valores nutricionales y las propiedades antioxidantes de un alimento, ya que este puede modificar las estructuras moleculares de los compuestos en diferentes grados (32).

Los alimentos preparados con pollo, res y cerdo presentaron importante actividad antioxidante por los diferentes métodos evaluados. Los tejidos animales almacenan la vitamina A en forma de ésteres de ácidos, un potente antioxidante presente en concentraciones más altas en hígado, riñón y leche. Además, la carne y la leche contienen hierro y selenio, minerales clave en el funcionamiento del sistema antioxidante enzimático (10,33,34). Se observó mayor actividad en aquellos platillos cuya preparación contenía distintas especias, vegetales, salsas verdes o rojas. Los extractos de mayor actividad frente a radicales peróxido fueron a base de pollo, en salsa verde (88,87 μmol ET/g) y con espinacas (65,29 μmol ET/g), los cuales mostraron valores entre 80 y 170 en el resto de métodos. Esta actividad se relaciona con ingredientes como el tomate verde, el cilantro, la pimienta, el orégano y el ajo, que han demostrado propiedades antioxidantes por separado (35,36). En cambio, aquellas preparaciones cárnicas sin vegetales y con tiempos de cocción superiores a las 3 h (menudo y pozole) mostraron menor capacidad de neutralizar radicales.

En adición, la capacidad antioxidante total de la leche y los productos lácteos se ha atribuido a la presencia de péptidos bioactivos, carotenoides, tocoferoles, ascorbato, urato y enzimas como la glutatión-peroxidasa, que previenen la peroxidación lipídica y con ello favorecen la calidad y mantenimiento de la leche. Revilla y cols., en 2015, comprobaron la actividad antioxidante de distintas muestras de queso y encontraron una rela-

ción positiva con el contenido total de antioxidantes, así como de proteínas, grasa, minerales y retinol. Además, dicha actividad se correlacionó con la temporada de fabricación y el tiempo de maduración, pero no con la especie animal (37). El queso panela es uno de los tres quesos más consumidos en México; es fresco y no fermentado. En el estudio de López-Villafaña y cols., (2023) tanto el queso panela de cabra como el de vaca presentaron capacidad de neutralizar el radical DPPH (38). En la presente investigación, el queso panela mostró actividad frente a los radicales peroxilo (74,3 $\mu\text{mol ET/g}$) y capacidad de neutralizar el ABTS (226,6 mg EAA/g) y reducir el ion férrico FRAP (45,29 mg EAA/g). Este comportamiento indica que la mezcla favorece tanto la donación de átomos de hidrógeno como de electrones para estabilizar los radicales.

Por otra parte, se determinó la capacidad antioxidante ORAC de cinco moles: uno instantáneo comercial (MIC) listo para servir (Doña María®), dos crudos en pasta pipián (MP) y rojo (MR), que se utilizaron para cocinar mole pipián (MPC) y mole rojo (MRC), respectivamente (Fig. 1). En la preparación de los moles se integran nueces, cacahuates y diversas semillas (pimienta, ajonjolí, cacao, entre otras) que presentan actividad antioxidante (1,34,39). Muchas de estas semillas, pimientos y otros ingredientes como tortillas y pan se tuestan o doran, siendo esto lo que puede aumentar su actividad antioxidante debido a la reacción de Maillard que sucede en estos procesos térmicos (5). Además, en los moles se utiliza como base la mezcla de varios tipos de chiles (*Capsicum spp*) que presentan actividad antioxidante, tanto en crudo como después de deshidratarse. Campos-Montiel y cols. (2022) reportaron las propiedades nutricionales y nutracéuticas de diversos moles de la comida tradicional mexicana, y en este estudio se encontró un mayor contenido de compuestos fenólicos en los moles rojos que en los verdes, lo cual se atribuye al uso de mezclas de chiles rojos secos en lugar de chile jalapeño fresco (40). Estas frutas aportan a la dieta vitamina C, ácidos grasos *n*-3, hierro y selenio, sustancias reconocidas por su papel en los mecanismos antioxidantes (39). Los extractos con mayor capacidad de reaccionar frente a los radicales peroxilo fueron las pastas, con valores superiores a los 120 $\mu\text{mol ET/g}$. El resto de

formulaciones mostraron valores inferiores a 100 $\mu\text{mol ET/g}$, lo cual puede relacionarse con el procesamiento térmico.

Es importante resaltar que la presente investigación aporta información sobre las propiedades antioxidantes y, por tanto, se requieren más estudios para conocer la composición de las muestras y así ofrecer formulaciones que cumplan con una nutrición balanceada.

CONCLUSIONES

La actividad antioxidante de un alimento o bebida tradicional será el resultado de la actividad antioxidante de cada uno de sus ingredientes, así como del tipo de cocción. Todos los alimentos analizados en este estudio presentaron actividad antioxidante en los distintos métodos, la misma que se relacionó con el uso de aceites y especias, así como con la preparación y el tipo de ingredientes. Los alimentos cocinados mostraron mayor CAT que las bebidas, resaltando los moles y aquellos a base de salsas rojas o verdes. Cabe mencionar que, a pesar de la percepción generalizada de la dieta tradicional mexicana como alta en carbohidratos y grasas, la presente investigación muestra que la dieta mexicana tiene una importante actividad antioxidante al combinar diversos platillos y bebidas ricas en ingredientes naturales, alimentos que son agradables organolépticamente, funcionales, con un gran contenido de polifenoles, que benefician la salud y son de fácil acceso para la población en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem* 2004;52(12):4026-37. DOI: 10.1021/jf049696w
2. Daneshzad E, Tehrani H, Bellissimo N, Azadbakht L. Dietary total antioxidant capacity and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *Oxid Med Cell Longev* 2020;(1):5471316. DOI: 10.1155/2020/5471316
3. Abbasalizad Farhangi M, Vajdi M. Dietary total antioxidant capacity (TAC) significantly reduces the risk of site-specific cancers: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrition Cancer* 2021;73(5):721-39. DOI: 10.1080/01635581.2020.1771385
4. Matthes A, Schmitz-Eiberger M. Polyphenol content and antioxidant capacity of apple fruit: effect of cultivar and storage conditions. *JABFQ* 2012;82(2):152-7.
5. Alves G, Xavier P, Limoeiro R, Perrone D. Contribution of melanoidins from heat-processed foods to the phenolic compound intake and antioxidant capacity of the Brazilian diet. *JFST* 2020;57:3119-31. DOI: 10.1007/s13197-020-04346-0
6. El Frakchi N, El Kinany K, El Baldi M, Saoud Y, El Rhazi K. Dietary total antioxidant capacity of Moroccan Type 2 Diabetes Mellitus patients. *Plos one* 2024;19(4):e0301805. DOI: 10.1371/journal.pone.0301805
7. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 2012;7(5):376-85. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009
8. Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants—Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3(4):228-37. DOI: 10.4161/oxim.3.4.12858
9. Martemucci G, Costagliola C, Mariano M, D'andrea L, Napolitano P, D'Alessandro AG. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen* 2022;2:48-78. DOI: 10.3390/oxygen2020006
10. Luo M, Zhou L, Huang Z, Li B, Nice EC, Xu J, Huang C. Antioxidant therapy in cancer: rationale and progress. *Antioxidants* 2022;11(6):1128. DOI: 10.3390/antiox11061128.

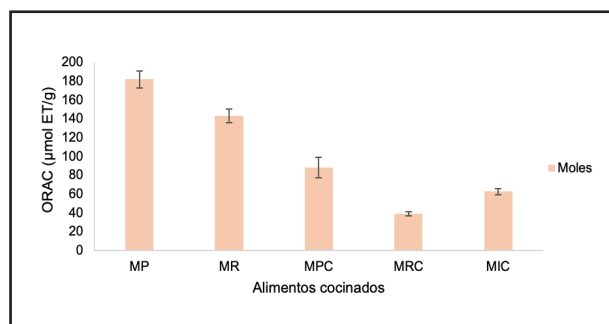


Figura 1.

Capacidad antioxidante por el método de ORAC de la pasta para mole pipián (MP) y pasta para mole rojo (MR), mole pipián cocinado (MPC), mole rojo cocinado (MRC) y mole instantáneo comercial (MIC) listo para servir (Doña María®).

11. Saha SK, Lee SB, Won J, Choi HY, Kim K, Yang G-M, et al. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *IJMS* 2017;18(7):1544. DOI: 10.3390/ijms18071544
12. Shukla V, Mishra SK, Pant HC. Oxidative stress in neurodegeneration. *Adv pharmacol pharm sci* 2011;(1):572634. DOI: 10.1155/2011/572634
13. Yang H, Jin X, Kei Lam CW, Yan SK. Oxidative stress and diabetes mellitus. *CCLM* 2011;49(11):1773-82. DOI: 10.1515/cclm.2011.250
14. Andresen M, Regueira T, Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Rev Med Chile* 2006;134(5):649-56. DOI: 10.4067/S0034-98872006000500015
15. Garnica Escamilla MA, Hernández Peña R, Sánchez Zúñiga MDJ, Tamez Coyotzin EA, Vázquez Guerra LI, Garza Carrión JA, et al. La vitamina C, implicaciones terapéuticas en el paciente con quemaduras graves. *Rev Asoc Mex Med Crit* 2023;37(2):134-40. DOI: 10.35366/110449
16. Hasler CM. Functional foods: benefits, concerns and challenges—a position paper from the American Council on Science and Health. *J Nutr* 2002;132(12):3772-81. DOI: 10.1093/jn/132.12.3772
17. Alatorre-Cruz JM, Carreño-López R, Alatorre-Cruz GC, Paredes-Esquivel LJ, Santiago-Saenz YO, Nieva-Vázquez A. Traditional Mexican Food: Phenolic Content and Public Health Relationship. *Foods* 2023;2(6):1233. DOI: 10.3390/foods12061233
18. Barrita JLS, Benavides SM, Sánchez S. Antioxidants and natural compounds in Mexican foods. In *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. Intech 2015. DOI: 10.5772/61626
19. Nutrimind. Sistema Digital de Alimentos en México (10 octubre de 2024). Tomado de <https://www.sistemadigitaldealimentos.org>
20. Greenfield H, Southgate DAT. Food Composition Data: Production, Management and Use. Food and Agricultural Organization: Rome; 2003.
21. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements, *J. Agric. Food Chem.* 2005;53:4290–4302. DOI: 10.1021/jf0502698.
22. Macías-Hernández CE, Romero-Chávez MM, Mojica-Sánchez JP, Pineda-Urbina K, Martínez SMT, Jiménez-Ruiz EI, et al. Synthesis and characterization of new monothiooxalamides containing pyridine nuclei with promising antiproliferative and antioxidant activity. *J Mol Struct* 2022;1265:133360. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133360
23. Vinson JA, Liang X, Proch J, Hontz BA, Dancel J, Sandone N. Polyphenol antioxidants in citrus juices: *in vitro* and *in vivo* studies relevant to heart disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;505:113-22. DOI: 10.1007/978-1-4757-5235-9_10
24. Ergün F. Determination of bioactive chemicals and antioxidant capacity in different plant parts of coriander (*Coriandrum sativum* L.). *JAPS* 2022;32(2):532-7. DOI: 10.36899/JAPS.2022.2.0451
25. Rautenbach F, Venter I. Hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity of commonly consumed South African fruits, vegetables, grains, legumes, fats/oils and beverages. *J Food Compos Anal* 2010;23(7):753-61. DOI: 10.1016/j.jfca.2010.03.018
26. Aggarwal BB, Ahmad N, Mukhtar H. Spices as potent antioxidants with therapeutic potential. *Oxidative Stress Dis* 2002;8(Handbook of Antioxidants):437-72.
27. Matsuura H, Chiji H, Asakawa C, Amano M, Yoshihara T, Mizutani J. DPPH radical scavengers from dried leaves of oregano (*Origanum Vulgare*). *Biosci, Biotechnol, Biochem* 2003;47:2311-6. DOI: 10.1271/bbb.67.2311
28. Hinneburg I, Dorman DHJ, Hiltunen R. Antioxidant activities of ex-tracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chem* 2006;97:122-9. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.03.028
29. Conde-Hernández LA, Ibarra-Cantún D, Luna-Vital D, Luna-Guevara JJ, Luna-Guevara ML. Functional properties of bioactive compounds contained in vegetables commonly consumed in Mexico. *Studies in Natural Products Chemistry* 2023;79:241-88. DOI: 10.1016/B978-0-443-18961-6.00016-0
30. Gómez-Maqueo A, Escobedo-Avellanea Z, Welti-Chanes J. Phenolic compounds in mesoamerican fruits—Characterization, health potential and processing with innovative technologies. *Int J Mol Sci* 2020;21:8357. DOI: 10.3390/ijms211218357
31. Beas RF, Loarca PG, Guzmán MSH, Rodríguez MG, Vasco MNL, Guevara LF. Nutraceutical potential of bioactive components present in huitlacoche from the central zone of Mexico. *Rev Mex Cienc Farm* 2011; 42:36-44.
32. Chao Z, Yuanyuan L, Shanshan L, Hui C, Yi G, Wai San C, et al. Effects of domestic cooking process on the chemical and biological properties of dietary phytochemicals. *Trends Food Sci Technol* 2019;85:55-66. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.01.004
33. Clausen MR, Connolly C, Skibsted LH, Stagsted J. Oxidative stability of bovine milk determined by individual variability in herd irrespective of selenium status. *Int Dairy J* 2010;20:507-13. DOI: 10.1016/j.idairyj.2010.02.010
34. Alvarez-Parrilla E, Mercado-Mercado G, La Rosa LAD, Díaz JAL, Wall-Medrano A, González-Aguilar GA. Antioxidant activity and prevention of pork meat lipid oxidation using traditional Mexican condiments (pasilla dry pepper, achiote, and mole sauce). *Food Sci Technol* 2014;34(2). DOI: 10.1590/fst.2014.0052
35. Shenstone E, Lippman Z, Van Eck J. A review of nutritional properties and health benefits of *Physalis* species. *Plant Foods Hum Nutr* 2020;75:316-25. DOI: 10.1007/s11130-020-00821-3
36. Gülçin I. The antioxidant and radical scavenging activities of black pepper (*Piper nigrum*) seeds. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56(7):491-9. DOI: 10.1080/09637480500450248
37. Revilla I, González-Martín MI, Vivar-Quintana AM, Blanco-López MA, Lobos-Ortega IA, Hernández-Hierro JM. Antioxidant capacity of different cheeses: Affecting factors and prediction by near infrared spectroscopy. *JDS* 2016;99(7):5074-82. DOI: 10.3168/jds.2015-10564
38. López-Villafañá BP, Rojas-González S, Elías-Román RD, Rodríguez-Hernández G. The evolution of antioxidative properties of protein-derived peptides of Mexican Panela goat and cow milk cheese during its shelf life. *CyTA J Food* 2023;21(1):57-63. DOI: 10.1080/19476337.2022.2152100
39. Carvalho AV, de Andrade MR, de Oliveira RA, de Almeida MR, Moresco KS, de Souza Oliveira TC. Bioactive compounds and antioxidant activity of pepper (*Capsicum* sp.) genotypes. *J Food Sci Technol* 2015;52:7457-64. DOI: 10.1007/s13197-015-1833-0
40. Campos-Montiel R, Medina-Pérez G, Vázquez-Núñez E, Afanador-Barajas L, Hernández-Soto I, Ahmad Nayik G, et al. Nutritional and Nutraceutical Properties of Mexican Traditional Mole Sauce. *Molecules* 2022;27(3):966. DOI: 10.3390/molecules27030966



Trabajo Original

Otros

Salud mental y estilos de alimentación: análisis comparativo de tipos de cuentas y contenido en redes sociales

Mental health and eating styles: a comparative analysis of account types and content on social media

Nelson Hun, Felipe González-Fernández, Víctor Sepúlveda

Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Antofagasta, Chile

Resumen

Introducción: el uso de redes sociales como Instagram y TikTok ha aumentado exponencialmente. El tipo de cuentas y de contenido seguido puede afectar negativamente los estilos de alimentación y salud mental de los adultos jóvenes.

Objetivos: comparar los estilos de alimentación restrictiva y emocional, junto con los niveles de estrés y ansiedad, según los tipos de cuentas y contenido seguido en redes sociales por adultos de 18 a 35 años en Chile.

Métodos: se realizó un estudio transversal y comparativo con 549 participantes de 18 a 35 años, quienes completaron cuestionarios de autorreporte para evaluar la ansiedad, el estrés y los estilos de alimentación. El tipo de contenido se clasificó en dos; A) recetas y B) recomendaciones de pérdida de peso y *fitness*. Las cuentas seguidas se clasificaron en tres; A) profesionales, B) mixtas y C) origen desconocido.

Resultados: las mujeres usuarias de Instagram mostraron mayores niveles de alimentación restrictiva ($M = 2,61$, $DE = 1,00$) y emocional ($M = 2,45$, $DE = 1,12$), estrés ($M = 20,53$, $DE = 10,57$) y ansiedad ($M = 15,77$, $DE = 11,32$) en comparación con los hombres. El contenido orientado a la pérdida de peso presentó niveles significativamente mayores de alimentación restrictiva en las mujeres. Las cuentas de profesionales capacitados mostraron menores niveles de estrés y ansiedad para ambos sexos.

Conclusiones: el uso de redes sociales afecta los estilos de alimentación y salud mental, especialmente en las mujeres. Seguir cuentas profesionales evidenció menores niveles en todos los indicadores, destacando la necesidad de regular el contenido en redes sociales y garantizar que la información sobre salud y nutrición sea comunicada por profesionales capacitados.

Palabras clave:

Redes sociales. Salud mental. Alimentación emocional. Alimentación restrictiva. Instagram. TikTok.

Recibido: 19/11/2024 • Aceptado: 22/03/2025

Financiación: esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Disponibilidad de datos: los datos estarán disponibles bajo solicitud.

Agradecimientos: al observatorio de la Alimentación ODA360 por su apoyo en la difusión del proyecto y recolección de datos.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Hun N, González-Fernández F, Sepúlveda V. Salud mental y estilos de alimentación: análisis comparativo de tipos de cuentas y contenido en redes sociales. *Nutr Hosp* 2025;42(3):563-571
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05620>

Correspondencia:

Felipe González-Fernández. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Avenida Iquique. 3991 Antofagasta, Chile
e-mail: fgonzalez56@santotomas.cl

Abstract

Introduction: the use of social media platforms like Instagram and TikTok has grown exponentially. The types of accounts and content followed may negatively affect eating styles and mental health in young adults.

Objectives: to compare restrictive and emotional eating styles, as well as stress and anxiety levels, based on the types of accounts and content followed on social media by adults aged 18 to 35 in Chile.

Methods: a cross-sectional, comparative study was conducted with 549 participants aged 18 to 35, who completed self-report questionnaires to assess anxiety, stress, and eating styles. Content type was classified into two categories: A) recipes and B) weight loss and fitness recommendations. Accounts followed were grouped into three types: A) professional, B) mixed, and C) unknown origin.

Results: female Instagram users showed higher levels of restrictive eating ($M = 2.61$, $SD = 1.00$) and emotional eating ($M = 2.45$, $SD = 1.12$), stress ($M = 20.53$, $SD = 10.57$), and anxiety ($M = 15.77$, $SD = 11.32$) compared to male users. Weight loss-oriented content was associated with significantly higher restrictive eating levels in women. Accounts managed by trained professionals were linked to lower stress and anxiety levels for both sexes.

Conclusions: social media usage influences eating styles and mental health, especially among women. Following professional accounts was associated with lower levels across all indicators, highlighting the need to regulate social media content and ensure that health and nutrition information is communicated by qualified professionals.

Keywords:

Social media. Mental health. Emotional eating. Restrictive eating. Instagram. TikTok.

INTRODUCCIÓN

El uso de redes sociales (RRSS), especialmente el de plataformas como Instagram y TikTok, ha experimentado un crecimiento acelerado en los últimos años, incrementándose significativamente durante la pandemia de COVID-19, cuando estas se consolidaron como la principal vía de interacción social (1). Actualmente se estima que ambas plataformas cuentan con casi 3 mil millones de usuarios activos en todo el mundo (2,3), muchos de los cuales recurren a las RRSS para buscar información sobre diversos temas, destacando aquellos relacionados con la alimentación, la nutrición y el *fitness* (4,5).

Dentro de este contexto han emergido los llamados “influencers” o influenciadores, personas o perfiles de RRSS con gran cantidad de seguidores que, a través de la comunicación de información, ideas y opiniones, son capaces de inducir comportamientos o actitudes en sus audiencias (6). Sin embargo, investigaciones recientes han cuestionado la precisión y calidad de la información proporcionada por estos influenciadores. Una reciente investigación evidenció que la calidad de la información sobre salud y ejercicio compartida por los *influencers* brasileños más populares es baja, y que solo el 13 % de sus publicaciones incluía referencias que respaldaran los datos. Además, encontraron una correlación inversa entre el número de seguidores y el nivel educativo de los *influencers*, factores que pueden contribuir a la diseminación de mensajes erróneos a millones de personas (7).

En un estudio similar se evaluó la calidad y precisión de las publicaciones en cuentas de Instagram australianas con más de 100.000 seguidores, hallando que el 93,8 % de las publicaciones eran de calidad mediocre o baja y que el 44,7 % contenían imprecisiones. Además, identificaron diferencias significativas según el autor: las publicaciones realizadas por nutricionistas tenían una calidad y precisión significativamente superiores en comparación con las de *influencers* de estilo de vida y *fitness*, lo que pone en evidencia el impacto —positivo o negativo— de seguir determinadas cuentas (8). El impacto de los *influencers* sobre la salud sigue siendo incierto ya que se observan tanto efectos positivos como negativos. Sin embargo, en lo relativo a la imagen corporal y la insatisfacción con esta, los estudios

coinciden en señalar efectos perjudiciales que pueden influir en los hábitos alimentarios y fomentar estilos de alimentación poco saludables entre los usuarios (9).

Entre los estilos de alimentación más estudiados se encuentran la alimentación restrictiva (AR) y la alimentación emocional (AE) (10). La AR se presenta cuando las personas restringen intencionalmente su ingesta de alimentos con el fin de perder peso o mejorar su salud; esta práctica puede llevar a deficiencias de macro y micronutrientes, afectando la salud tanto física como mental (11-13). Por otro lado, la AE se define como la tendencia a comer en respuesta a emociones negativas, sin necesariamente experimentar hambre (14), y se utiliza frecuentemente como mecanismo compensatorio para manejar el estrés y la ansiedad.

Diversas investigaciones han demostrado que el uso excesivo de RRSS puede fomentar estados emocionales negativos y estilos de alimentación. Se han detectado correlaciones positivas con el deseo de un cuerpo más delgado, menores niveles de autoestima, mayor número de cuentas seguidas, tiempo de conexión prolongado y una mayor importancia otorgada a las RRSS, estableciéndose que las conductas alimentarias de riesgo están estrechamente relacionadas con el uso de RRSS (15). En esta línea se ha establecido la existencia de asociaciones significativas entre la adicción a las RRSS y comportamientos como la sobrealimentación emocional y el deseo de comer en ausencia de hambre, relaciones mediadas posiblemente por la alta exposición a cuerpos delgados y tonificados (16). Estos hallazgos son coherentes con otras investigaciones que reportan una relación significativa entre el uso excesivo de RRSS y mayores niveles de alimentación emocional (17,18).

Además, el uso frecuente y prolongado de RRSS, especialmente durante la noche, se ha asociado con alteraciones de los ritmos circadianos, fenómeno conocido como cronodisrupción (19,20). Esta alteración afecta la regulación del apetito y podría aumentar la producción de hormonas relacionadas con el estrés, como el cortisol y la ghrelina, favoreciendo patrones de alimentación disfuncionales (21,22). En este sentido se ha comprobado que el nivel de estrés predice la adicción a las RRSS (1) y que tan solo 20 minutos de uso continuo de estas redes son suficientes para elevar los marcadores sanguíneos de estrés, como la al-

fa-amilasa y el cortisol (23). Estos biomarcadores, junto con la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, reflejan la activación del sistema simpático-adreno-medular, responsable de la respuesta fisiológica al estrés (24).

De manera similar, el uso de RRSS se asocia con un incremento de los síntomas de ansiedad en proporción directa al tiempo dedicado a estas plataformas (25,26). En este sentido, una pausa de tan solo una semana en el uso de RRSS es suficiente para reducir significativamente los niveles de ansiedad, en parte debido a la disminución del tiempo semanal de conexión (27).

En consecuencia, con lo anteriormente descrito, el objetivo de esta investigación es comparar los estilos de alimentación restrictiva y emocional, junto con los niveles de estrés y ansiedad, según los tipos de cuentas y contenido seguido en redes sociales por adultos de 18 a 35 años en Chile, considerando las diferencias por sexo. Se plantea la hipótesis de que los niveles de alimentación restrictiva, alimentación emocional, ansiedad y estrés son mayores en los usuarios que siguen cuentas de personas sin calificación profesional y con contenido enfocado en la pérdida de peso.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es no experimental, de tipo transversal, descriptivo y comparativo.

PARTICIPANTES

La muestra final incluyó 549 adultos chilenos de entre 18 y 35 años. De este total, 336 participantes (61,2 %) fueron mujeres y 213 (38,8 %) hombres. El grupo de edad más representado fue el de 18 a 24 años, con 342 personas (62,3 % de la muestra). En cuanto al nivel educativo, la mayoría de los participantes (392 personas o 71,4 %) contaban con estudios universitarios de pregrado. Los criterios de inclusión fueron tener entre 18 y 35 años y disponer de perfiles activos en las redes sociales Instagram y TikTok. Para más detalles sociodemográficos de la muestra, véase la tabla I.

Tabla I. Datos sociodemográficos de los participantes

	Mujeres	Hombres	Total
Edad n (%)			
18-24 años	207 (61,6)	135 (63,4)	342 (62,3)
25-30 años	70 (20,8)	42 (19,7)	112 (20,4)
31-35 años	59 (17,6)	36 (16,9)	95 (17,3)
Educación n (%)			
Educación primaria	0	1 (0,5)	1 (0,2)
Educación secundaria	27 (8,0)	16 (7,5)	43 (7,8)
Técnico profesional	48 (14,3)	49 (23,0)	97 (17,7)
Universitaria	250 (74,4)	142 (66,7)	392 (71,4)
Magíster	9 (2,7)	4 (1,9)	13 (2,4)
Doctorado	2 (0,6)	1 (0,5)	3 (0,5)
Ingreso económico* n (%)			
Menos de 535 USD	86 (25,6)	64 (30,0)	150 (27,3)
535 a 1070 USD	116 (34,5)	68 (31,9)	184 (33,5)
1070 a 1605 USD	65 (19,3)	38 (17,8)	103 (18,8)
1605 a 2140 USD	26 (7,7)	17 (8,0)	43 (7,8)
2140 a 2675 USD	21 (6,3)	12 (5,6)	33 (6,0)
2675 a 3210 USD	9 (2,7)	6 (2,8)	15 (2,7)
Más de 3210 USD	13 (3,9)	8 (3,8)	21 (3,8)
Ocupación n (%)			
Estudiantes	160 (47,6)	109 (51,2)	269 (49,0)
Trabajador dependiente	79 (23,5)	43 (20,2)	122 (22,2)
Trabajador independiente	15 (4,5)	14 (6,6)	29 (5,3)
Estudia y trabaja	63 (18,8)	45 (21,1)	108 (19,7)
Desempleado	19 (5,7)	2 (0,9)	21 (3,8)

*El valor fue convertido de pesos chilenos a dólares estadounidenses para promover la universalidad. Cabe mencionar que el salario mínimo en Chile durante 2024 fue de aproximadamente 530 USD.

INSTRUMENTOS

Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21)

Se utilizó la escala de depresión ansiedad y estrés validada en una población chilena. El instrumento original cuenta con tres subescalas; sin embargo, en el presente estudio solo se utilizaron las subescalas de ansiedad y estrés, compuestas por siete ítems cada una, con cuatro alternativas de respuesta en formato Likert que van desde 0 ("No describe nada de lo que me pasó o sentí en la semana") hasta 3 ("Sí, esto me pasó mucho o casi siempre"). El instrumento ha reportado buenos indicadores psicométricos en la población chilena (28). Cabe mencionar que, para su procesamiento, el puntaje final debe ser multiplicado por dos, de acuerdo con las recomendaciones de los autores del instrumento. El alfa de Cronbach para la subescala de ansiedad fue de 0,879 y para la subescala de estrés fue de 0,880.

Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ)

Se utilizó el cuestionario holandés de conducta alimentaria DEBQ (10), que se tradujo al español y se adaptó a Chile (29). La selección de este instrumento se basa en que se ha utilizado ampliamente en la población chilena y ha demostrado tener buenos indicadores psicométricos (30). El instrumento original está compuesto por tres subescalas; sin embargo, en el presente estudio se utilizaron solo las subescalas de alimentación emocional, compuesta por 13 ítems, y la de alimentación restrictiva, compuesta por 10 ítems. El rango de respuestas para ambas subescalas oscila entre 1 ("nunca") y 5 ("muy a menudo"). El alfa de Cronbach de la subescala emocional fue de 0,951 y el de la alimentación restrictiva fue de 0,917.

Tipo de contenido

El contenido creado por las cuentas seguidas por los participantes se clasificó en dos categorías: tipo A, que incluye publicaciones sobre recetas y preparaciones de alimentos en general, y tipo B, que abarca recomendaciones alimentario-nutricionales orientadas a la reducción de peso corporal y los estilos de vida "fitness".

Tipos de cuenta

Las cuentas de Instagram y TikTok seguidas por los participantes se clasificaron en tres categorías: cuentas de profesionales capacitados, denominadas de Tipo A, que incluyen perfiles de especialistas en salud mental y comportamiento alimentario, como psicólogos, nutricionistas y otras profesiones afines; cuentas mixtas, clasificadas como de Tipo B, que combinan contenido creado por profesionales capacitados y personas sin formación formal en estos temas; y cuentas de origen desconocido, clasifi-

cadas como de Tipo C, donde los participantes no logran determinar el nivel de capacitación de los creadores del contenido.

PROCEDIMIENTO

Este proyecto de investigación contó con la aprobación del Comité de Ética Científico de la Universidad Santo Tomás, bajo el código 46-22. La selección de participantes se realizó de forma "online", utilizando anuncios difundidos en redes sociales y correos electrónicos a nivel nacional. Los cuestionarios se digitalizaron en la aplicación Microsoft Forms y, para completarlos, los participantes debieron aceptar su participación mediante un consentimiento informado en formato digital. La recolección de datos se realizó entre mayo y agosto de 2024.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software IBM SPSS, versión 25. Dado que los datos no seguían una distribución normal, se aplicaron pruebas no paramétricas. Para comparar las medias entre grupos se utilizaron la prueba U de Mann-Whitney en el caso de dos grupos y la prueba de Kruskal-Wallis cuando se trató de tres grupos. Las diferencias estadísticas entre grupos se consideraron significativas con un valor de $p < 0,05$. El tamaño muestral fue calculado mediante el software G-Power. Para las pruebas con tres grupos se consideró un tamaño del efecto medio de 0,20, una probabilidad de error de tipo I de 0,05, una potencia estadística de 0,80 y tres grupos, lo que resultó en un mínimo de 246 participantes. Para las pruebas con dos grupos se utilizó un contraste unilateral con un tamaño del efecto medio de 0,05, una probabilidad de error de tipo I de 0,05 y una potencia estadística de 0,80, obteniéndose una muestra mínima requerida de 102 participantes.

RESULTADOS

En la tabla I se aprecia que la muestra está compuesta mayoritariamente por jóvenes adultos de entre 18 y 24 años, cursando educación universitaria y con ingresos económicos entre 535 y 1070 USD.

En la tabla II se aprecian las medias de alimentación restrictiva, emocional, estrés y ansiedad entre hombres y mujeres. Destaca que las mujeres puntúan significativamente más alto en todos los indicadores al usar Instagram con respecto a los hombres. En TikTok, aunque las mujeres también presentan un nivel de estrés significativamente más alto que el de los hombres, no se observan diferencias significativas ni en alimentación restrictiva o emocional, ni en ansiedad.

En la tabla III se presentan los niveles de alimentación restrictiva, emocional, estrés y ansiedad por tipo de contenido en Instagram y TikTok. La tabla revela que el contenido relacionado con la baja de peso y el *fitness* está asociado con mayores niveles

de alimentación restrictiva, especialmente en las mujeres que usan ambas redes sociales, siendo más pronunciado en Instagram. En los hombres, este tipo de contenido no muestra diferencias significativas en ninguno de los indicadores. En general, las mujeres parecen ser más susceptibles a las conductas alimentarias restrictivas cuando consumen este tipo de contenido, mientras que otros factores vinculados a la alimentación emocional no varían según el tipo de contenido consumido.

La tabla IV muestra que las mujeres que siguen cuentas de tipo C en redes sociales presentan mayores niveles de estrés y ansiedad en comparación con los otros grupos, además de una tendencia hacia niveles más altos de alimentación restrictiva, aunque sin ser estadísticamente significativos. En contraste,

la alimentación emocional no mostró diferencias significativas según el tipo de cuenta seguida, lo que sugiere que este factor no varía en función del contenido consumido en RRSS. Por otro lado, las mujeres que siguen cuentas de profesionales capacitados (tipo A) reportaron los niveles más bajos en todos los indicadores analizados. En los hombres no se observan diferencias significativas según el tipo de cuenta seguida.

En la tabla V se muestran las correlaciones entre alimentación restrictiva, alimentación emocional, estrés y ansiedad. Se observó que la alimentación restrictiva se asocia positivamente con la alimentación emocional, el estrés y la ansiedad. Asimismo, la alimentación emocional presentó una relación moderada con el estrés y la ansiedad.

Tabla II. Descriptivos de alimentación emocional, restrictiva, estrés y ansiedad por tipo de cuenta en Instagram y TikTok

Instagram													
	Total (n = 429)				Mujeres (n = 245)				Hombres (n = 184)				p
	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	
A Res	2,42	0,95	2,30	1,40	2,61	1,00	2,60	1,45	2,16	0,82	2,00	1,20	0,001*
A Emo	2,26	1,04	2,00	1,38	2,45	1,12	2,15	1,54	2,00	0,86	1,84	1,06	0,001*
Estrés	17,95	10,52	18,00	16,00	20,53	10,57	20,00	18,00	14,51	9,42	14,00	14,00	0,001*
Ansiedad	12,94	10,53	12,00	14,00	15,77	11,32	14,00	18,00	9,18	7,97	8,00	12,00	0,001*
TikTok													
	Total (n = 120)				Mujeres (n = 91)				Hombres (n = 29)				p
	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	
A Res	2,44	1,04	2,30	1,70	2,47	1,07	2,30	1,60	2,33	0,93	2,30	1,70	0,663
A Emo	2,36	0,99	2,15	1,37	2,38	0,96	2,23	1,38	2,33	1,08	2,00	1,54	0,585
Estrés	20,71	10,10	20,00	14,00	22,08	9,69	20,00	14,00	16,41	10,31	14,00	11,00	0,005*
Ansiedad	17,55	10,80	16,00	18,00	18,15	11,0	16,00	18,00	15,65	10,08	14,00	17,00	0,275

M: media; DE: desviación estándar; Md: mediana; RI: rango intercuartil; A Res: alimentación restrictiva; A Emo: alimentación emocional.

Tabla III. Niveles de alimentación restrictiva, emocional, estrés y ansiedad por tipo de contenido en Instagram y TikTok

Instagram muestra total									
	Contenido tipo A (n = 99)				Contenido tipo B (n = 330)				p
	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	
A Res	2,15	0,82	2,10	1,30	2,50	0,98	2,40	1,40	0,003*
A Emo	2,21	1,04	1,92	1,46	2,27	1,04	2,07	1,38	0,429
Estrés	18,74	10,47	18,00	16,00	17,71	10,53	16,00	16,00	0,384
Ansiedad	13,69	10,93	12,00	16,00	12,72	10,41	10,00	14,00	0,454

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (cont.). Niveles de alimentación restrictiva, emocional, estrés y ansiedad por tipo de contenido en Instagram y TikTok

TikTok muestra total									
	Contenido tipo A (n = 30)				Contenido tipo B (n = 90)				p
A Res	2,15	0,88	2,05	1,23	2,54	1,07	2,30	1,62	0,127
A Emo	2,28	0,90	2,26	1,42	2,39	1,01	2,15	1,38	0,755
Estrés	19,86	9,29	17,00	14,00	21,00	10,39	20,00	14,50	0,457
Ansiedad	15,20	10,32	14,00	18,50	18,33	10,90	16,00	14,50	0,191
Instagram mujeres									
	Contenido tipo A (n = 62)				Contenido tipo B (n = 183)				p
A Res	2,25	0,88	2,25	1,32	2,70	1,03	2,70	1,40	0,000*
A Emo	2,28	1,01	2,00	1,79	2,48	1,10	2,23	1,54	0,130
Estrés	21,47	10,11	21,00	18,00	20,68	10,43	20,00	16,00	0,475
Ansiedad	17,20	11,01	17,00	18,00	16,05	11,38	14,00	16,00	0,307
TikTok mujeres									
	Contenido tipo A (n = 25)				Contenido tipo B (n = 66)				p
A Res	2,32	0,90	2,10	1,20	2,71	1,05	2,30	1,70	0,002*
A Emo	2,39	1,07	2,30	1,46	2,45	1,08	2,19	1,38	0,585
Estrés	20,90	9,50	18,00	13,00	20,98	10,77	22,00	14,00	0,985
Ansiedad	15,18	11,06	12,00	15,00	17,04	11,35	20,00	16,00	0,152
Instagram hombres									
	Contenido tipo A (n = 37)				Contenido tipo B (n = 147)				p
A Res	2,12	0,90	2,00	1,20	2,21	0,82	2,00	1,10	0,368
A Emo	2,02	0,94	1,84	1,12	2,06	0,89	1,92	1,08	0,586
Estrés	15,50	9,91	14,00	12,00	14,66	9,43	14,00	14,00	0,798
Ansiedad	10,00	9,41	6,00	11,00	10,14	8,33	8,00	12,00	0,615
TikTok hombres									
	Contenido tipo A (n = 5)				Contenido tipo B (n = 24)				p
A Res	2,08	0,84	2,00	1,60	2,22	0,83	2,40	1,70	0,209
A Emo	2,01	0,87	2,23	1,65	2,06	0,91	2,00	1,60	0,741
Estrés	16,60	8,82	10,00	10,00	14,11	9,74	16,00	11,50	0,067
Ansiedad	10,89	9,31	26,00	16,00	9,77	8,25	13,00	11,00	0,543

M: media; DE: desviación estándar; Md: mediana; RI: rango intercuartil; Contenido tipo A: solo recetas de preparaciones de alimentos; Contenido tipo B: baja de peso y fitness; A Res: alimentación restrictiva; A Emo: alimentación emocional.

Tabla IV. Niveles de alimentación restrictiva, emocional, estrés y ansiedad por tipo de cuenta seguida según sexo

Total													
	Cuenta tipo A (n = 125)				Cuenta tipo B (n = 295)				Cuenta tipo C (n = 129)				p
	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	
A Res	2,30	0,93	2,20	1,40	2,50	0,96	2,40	1,30	2,36	1,01	2,20	1,35	0,074
A Emo	2,16	1,00	1,92	1,27	2,35	1,03	2,15	1,38	2,24	1,04	2,00	1,58	0,137
Estrés	16,24	10,18	16,00 ^a	16,00	18,83	10,34	18,00 ^b	14,00	20,17	10,77	20,00 ^c	17,00	0,009*
Ansiedad	11,82	10,27	10,00 ^a	14,00	13,90	10,32	12,00 ^b	14,00	16,12	11,78	14,00 ^c	18,00	0,009*

(Continúa en página siguiente)

Tabla IV (cont.). Niveles de alimentación restrictiva, emocional, estrés y ansiedad por tipo de cuenta seguida según sexo

Mujeres													
	Cuenta tipo A (n = 74)				Cuenta tipo B (n = 185)				Cuenta tipo C (n = 77)				p
	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	
A Res	2,40	0,98	2,25	1,45	2,68	0,99	2,60	1,30	2,48	1,09	2,30	1,55	0,065
A Emo	2,19	1,03	1,92	1,27	1,06	1,06	2,23	1,50	2,53	1,13	2,30	1,65	0,057
Estrés	17,10	9,82	16,00 ^a	14,50	10,12	10,12	20,00 ^a	14,00	24,25	10,29	26,00 ^c	14,00	0,000*
Ansiedad	13,08	11,49	10,00 ^a	16,00	10,53	10,53	14,00 ^b	16,00	20,38	11,72	20,00 ^c	19,00	0,000*
Hombres													
	Cuenta tipo A (n = 51)				Cuenta tipo B (n = 110)				Cuenta tipo C (n = 52)				p
	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	M	DE	Md	RI	
A Res	2,14	0,83	1,90	1,50	2,20	0,83	2,05	1,22	2,18	0,85	2,10	1,15	0,906
A Emo	2,12	0,96	1,92	1,38	2,12	0,94	2,00	1,08	1,82	0,72	1,76	0,90	0,148
Estrés	14,98	10,65	14,00	18,00	14,98	9,58	14,00	12,50	14,11	8,43	14,00	11,00	0,829
Ansiedad	10,00	7,94	8,00	12,00	10,21	8,84	8,00	12,00	9,80	8,68	8,00	9,50	0,937

M: media; DE: desviación estándar; Md: mediana; RI: rango intercuartil; Cuenta tipo A: profesionales capacitados; Cuenta Tipo B: profesionales capacitados y no capacitados; Cuenta tipo C: no sé, sigo lo que me interesa; A Res: alimentación restrictiva; A Emo: alimentación emocional.

Tabla V. Correlaciones entre alimentación restrictiva, alimentación emocional, estrés y ansiedad

	A Res	Emo	Estrés	Ansiedad
A Res	1,000	0,342*	0,217*	0,224*
A Emo	0,342	1,000	0,451*	0,420*
Estrés	0,217*	0,451*	1,000	0,769*
Ansiedad	0,224*	0,420*	0,769	1,000

*Rho Spearman $p < 0,001$; A Res: alimentación restrictiva; A Emo: alimentación emocional.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue comparar los estilos de alimentación restrictiva y emocional, junto con los niveles de estrés y ansiedad, según los tipos de cuentas y contenido seguido en RRSS por adultos de 18 a 35 años en Chile, considerando las diferencias por sexo. La hipótesis sostenía que los niveles de alimentación restrictiva, alimentación emocional, ansiedad y estrés son mayores en los usuarios que siguen cuentas de personas sin calificación profesional y con contenido enfocado en la pérdida de peso.

Los hallazgos principales sugieren que las mujeres que usan Instagram presentan puntuaciones más altas en alimentación restrictiva, alimentación emocional, estrés y ansiedad en comparación con los hombres. En TikTok se observó una tendencia similar, aunque solo se encontró una asociación significativa con el nivel de estrés en las mujeres. Se observó que el seguimiento en RRSS de contenido enfocado en la pérdida de peso y el *fitness* está asociado con niveles más altos de alimentación restrictiva, especialmente entre las mujeres usuarias de Instagram.

Estudios previos han señalado que las RRSS actúan como un espacio en el que los individuos se ven expuestos a contenido que promueve estándares estéticos y estilos de alimentación restrictivos, lo que contribuye a reforzar los comportamientos alimentarios poco saludables y a exacerbar la insatisfacción corporal (31,32). En este sentido, la exposición a RRSS podría actuar como un factor potenciador del desarrollo y mantenimiento de los trastornos de la conducta alimentaria, especialmente en los jóvenes, al incentivar la cultura de la delgadez (33).

Las mujeres, en particular, parecen ser más susceptibles a este tipo de contenido, probablemente debido a factores culturales y a expectativas de género que presionan hacia el ideal de delgadez (34). Esta tendencia se observa en otros estudios que asocian el uso de RRSS con efectos adversos en la imagen corporal y la autoestima de las mujeres, quienes tienden a comparar su apariencia con los ideales presentados en dichas plataformas (35,36).

Los resultados mostraron que las mujeres que siguen cuentas de profesionales capacitados en salud y alimentación presentan niveles más bajos de ansiedad, estrés y estilos de alimentación

poco saludables. Esto coincide con estudios previos que enfatizan el papel positivo que pueden tener las cuentas profesionales en la difusión de información adecuada y en la promoción de conductas saludables (8). Por otro lado, seguir cuentas de *influencers* sin formación profesional en temas de salud está asociado con mayores niveles de ansiedad y estrés en las mujeres. La literatura indica que este tipo de cuentas puede fomentar actitudes poco realistas hacia la alimentación y el ejercicio, al promover mensajes no basados en la evidencia que aumentan la presión social para alcanzar ciertos estándares de apariencia física (6,7).

Estudios previos han encontrado asociaciones similares entre el uso de RRSS y la aparición de síntomas de ansiedad, estrés y comportamientos de alimentación emocional (1,18). El uso excesivo de estas plataformas ha mostrado correlacionarse con emociones negativas y conductas alimentarias de riesgo en parte debido a la exposición constante a contenido que promueve cuerpos delgados y tonificados (15,16). Esto es especialmente relevante en el caso de las mujeres, quienes presentaron mayores niveles de insatisfacción corporal y deseo de perder peso, elementos asociados con conductas de restricción alimentaria (37). Además, se ha documentado la relación entre insatisfacción corporal, ansiedad y conductas de control del peso en adolescentes con sobrepeso, donde la ansiedad funciona como un mediador parcial y secuencial, modulando el efecto de la insatisfacción corporal sobre las conductas alimentarias (38). Estas observaciones sugieren que los factores culturales y las normas sociales en Chile pueden jugar un papel fundamental en cómo las mujeres y los hombres perciben y responden a la información alimentaria y nutricional en las RRSS.

La relación entre los contenidos de RRSS orientados al *fitness* y la restricción alimentaria también ha sido respaldada por estudios longitudinales, en los que se observa que las mujeres expuestas a este tipo de contenido en Instagram tienden a reportar mayores niveles de restricción dietética, en especial cuando presentan una imagen corporal negativa (36). Este hallazgo destaca el papel que puede tener la percepción de la imagen corporal en la relación entre el uso de RRSS y los comportamientos alimentarios, como también lo han documentado otros estudios que relacionan la exposición a contenido vinculado con la imagen corporal con mayores niveles de insatisfacción corporal y elecciones alimentarias poco saludables (31). Asimismo, la evidencia indica que los patrones de alimentación no saludable están significativamente relacionados con la presencia de ansiedad, estrés y depresión en los adultos jóvenes, particularmente en la población universitaria, donde el consumo excesivo de alimentos ultraprocesados y la falta de una dieta equilibrada se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de estos trastornos (39).

Del mismo modo, la literatura ha evidenciado que Instagram y otras RRSS se asocian con conductas de vigilancia corporal, comparaciones sociales y síntomas de ortorexia, lo cual puede intensificar la presión por alcanzar ciertos ideales de delgadez (34,35). Estas presiones afectan particularmente a las mujeres, quienes tienden a seguir contenido centrado en la pérdida de

peso y dietas restrictivas promovidas por perfiles no profesionales, mientras que los hombres suelen seguir cuentas orientadas hacia el aumento de masa muscular, como las de atletas y culturistas (40). Estas diferencias de género en el consumo de contenido podrían explicar, en parte, los efectos observados en la relación entre redes sociales y comportamientos alimentarios, donde las mujeres parecen estar más afectadas por el contenido relacionado con la apariencia y la delgadez.

No obstante, es importante señalar que el uso de RRSS no tiene un impacto exclusivamente negativo. Algunos estudios han demostrado que cuando se emplean con fines educativos, las RRSS pueden ser herramientas efectivas para promover comportamientos saludables y mejorar el conocimiento en nutrición, siempre y cuando el contenido esté basado en la evidencia y provenga de fuentes confiables (4). Esto subraya la importancia de la educación y la regulación del contenido en redes sociales para mitigar sus efectos perjudiciales y potenciar sus beneficios en términos de salud pública.

Finalmente, este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. Al tratarse de un diseño transversal, no es posible establecer relaciones causales entre el uso de RRSS, los estilos de alimentación y los niveles de estrés y ansiedad. Además, el muestreo no probabilístico limita la representatividad de los resultados, reduciendo la posibilidad de generalizar los hallazgos a otras regiones y contextos culturales de Chile. En futuros estudios sería beneficioso emplear un diseño longitudinal y un muestreo probabilístico para mejorar la representatividad y profundizar en los efectos a largo plazo del uso de las RRSS en los comportamientos alimentarios y la salud mental. También sería relevante evaluar la interacción de los usuarios con diferentes tipos de contenido en las redes sociales, lo cual permitiría obtener una comprensión más completa del impacto del contenido sobre la salud mental y los comportamientos alimentarios.

CONCLUSIÓN

Este estudio evidenció que las mujeres presentan mayores niveles de alimentación restrictiva, alimentación emocional, estrés y ansiedad, especialmente al consumir contenido sobre pérdida de peso y *fitness* en Instagram, mientras que seguir cuentas de profesionales capacitados se asocia con menores niveles en estos indicadores. Estos hallazgos sugieren que las normas de género en Chile influyen en el impacto de las RRSS sobre la salud mental y los comportamientos alimentarios, resaltando la importancia de la educación y la regulación del contenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannito L, Annunzi E, Viganò C, Dell'Osso B, Vismara M, Sacco PL, et al. The Role of Stress and Cognitive Absorption in Predicting Social Network Addiction. *Brain Sci* 2022;12(5):643. DOI: 10.3390/brainsci12050643
2. Zenone M, Ow N, Barbic S. TikTok and public health: a proposed research agenda. *BMJ Glob Health* 2021;6(11):e007648. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007648

3. Ares G, Natero V, Gugliucci V, Machín L, Alcaire F, de León C, et al. Health-Washing of Ultraprocessed Products on Instagram: Prevalence and Strategies in an Emerging Market. *J Nutr Educ Behav* 2023;55(11):815-22. DOI: 10.1016/j.jneb.2023.09.001
4. Chau MM, Burgermaster M, Marykina L. The use of social media in nutrition interventions for adolescents and young adults — A systematic review. *Int J Med Inform* 2018;120:77-91. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2018.10.001
5. Kreft M, Smith B, Hopwood D, Blaauw R. The use of social media as a source of nutrition information. *South Afr J Clin Nutr* 2023;36:162-8. DOI: 10.1080/16070658.2023.2175518
6. Gammoudi F, Sendi M, Omri MN. A Survey on Social Media Influence Environment and Influencers Identification. *Soc Netw Anal Min* 2022;12(1):145. DOI: 10.1007/s13278-022-00972-y
7. Marocolo M, Meireles A, de Souza HLR, Mota GR, Oranchuk DJ, Arriel RA, et al. Is Social Media Spreading Misinformation on Exercise and Health in Brazil?. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(22):11914. DOI: 10.3390/ijerph182211914
8. Denniss E, Lindberg R, Marchese LE, McNaughton SA. #Fail: the quality and accuracy of nutrition-related information by influential Australian Instagram accounts. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2024;21(1):16. DOI: 10.1186/s12966-024-01565-y
9. Powell J, Pring T. The impact of social media influencers on health outcomes: Systematic review. *Soc Sci Med* 2024;340:116472. DOI: 10.1016/j.socscimed.2023.116472
10. Van Strien T, Frijters JE, Bergers GP, Defares PB. The Dutch eating behaviour questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behaviour. *Int J Eat Disord* 1986;5:295-315. DOI: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T
11. Romano KA, Heron KE, Amerson R, Howard LM, MacIntyre RI, Mason TB. Changes in disordered eating behaviors over 10 or more years: A meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2020;53(7):1034-55. DOI: 10.1002/eat.23288
12. Ravi S, Ihalainen JK, Taipale-Mikkonen RS, Kujala UM, Waller B, Mierlahti L, et al. Self-Reported Restrictive Eating, Eating Disorders, Menstrual Dysfunction, and Injuries in Athletes Competing at Different Levels and Sports. *Nutrients* 2021;13(9):3275. DOI: 10.3390/nu13093275
13. Datta N, Bidopia T, Datta S, Mittal G, Alphin F, Marsh EJ, et al. Meal skipping and cognition along a spectrum of restrictive eating. *Eat Behav* 2020;39:101431. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2020.101431
14. Jáuregui-Lobera I, García-Cruz P, Carbonero-Carreño R, Magallares A, Ruiz-Prieto I. Psychometric properties of Spanish version of the Three-Factor Eating Questionnaire-R18 (Tfeq-Sp) and its relationship with some eating- and body image-related variables. *Nutrients* 2014;6(12):5619-35. DOI: 10.3390/nu6125619
15. Aparicio-Martínez P, Perea-Moreno AJ, Martínez-Jiménez MP, Redel-Macías MD, Pagliari C, Vaquero-Abellan M. Social Media, Thin-Ideal, Body Dissatisfaction and Disordered Eating Attitudes: An Exploratory Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(21):4177. DOI: 10.3390/ijerph16214177
16. Karam JM, Bouteen C, Mahmoud Y, Tur JA, Bouzas C. The Relationship between Social Media Use and Body Image in Lebanese University Students. *Nutrients* 2023;15(18):3961. DOI: 10.3390/nu15183961
17. Sevim S, Gumus D, Kizil M. The relationship between social media addiction and emotional appetite: a cross-sectional study among young adults in Turkey. *Public Health Nutr* 2024;27(1):e72. DOI: 10.1017/S1368980024000466
18. Göbel P, Sanlier N, Yilmaz S, Açıkalın B, Kocabaş Ş. The Correlation between Social Media Addiction and Emotional Eating during the COVID-19 Quarantine Period. *Ecol Food Nutr* 2023;62(1-2):60-74. DOI: 10.1080/03670244.2023.2179044
19. Šmótek M, Fárková E, Manková D, Kopřivová J. Evening and night exposure to screens of media devices and its association with subjectively perceived sleep: Should "light hygiene" be given more attention? *Sleep Health* 2020;6(4):498-505. DOI: 10.1016/j.sleh.2019.11.007
20. Brosnan B, Haszard JJ, Meredith-Jones KA, Wickham SR, Galland BC, Taylor RW. Screen Use at Bedtime and Sleep Duration and Quality Among Youths. *JAMA Pediatr* 2024;178(11):1147-54. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.2914
21. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(4):604-11. DOI: 10.1038/ijo.2012.229. Erratum in: *Int J Obes (Lond)* 2013;37(4):624
22. Calvo J, Gianzo M. Los relojes biológicos de la alimentación. *Nutr Hosp* 2018;35:33-8. DOI: 10.20960/nh.212
23. Shafi RM, Nakonezny PA, Miller KA, Desai J, Almorsy AG, Ligezka AN, et al. Altered markers of stress in depressed adolescents after acute social media use. *J Psychiatr Res* 2021;136:149-56. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.01.055
24. Morera L, Tempesti T, Pérez E, Medrano L. Biomarkers in stress measurement: A systematic review. *Ansiedad y Estrés* 2019;25:49-58. DOI: 10.1016/j.anyes.2019.02.001
25. Vannucci A, Flannery KM, Ohannessian CM. Social media use and anxiety in emerging adults. *J Affect Disord* 2017;207:163-6. DOI: 10.1016/j.jad.2016.08.040
26. Berryman C, Ferguson CJ, Negy C. Social Media Use and Mental Health among Young Adults. *Psychiatr Q* 2018;89(2):307-14. DOI: 10.1007/s11126-017-9535-6
27. Lambert J, Barnstable G, Minter E, Cooper J, McEwan D. Taking a One-Week Break from Social Media Improves Well-Being, Depression, and Anxiety: A Randomized Controlled Trial. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2022;25(5):287-93. DOI: 10.1089/cyber.2021.0324
28. Román F, Santibáñez P, Vinet EV. Uso de las Escalas de Depresión Ansiedad Estrés (DASS-21) como instrumento de tamizaje en jóvenes con problemas clínicos. *API* 2016;6(1):2325-36. DOI: 10.1016/s2007-4719(16)30053-9
29. Andrés A, Oda-Montecinos C, Saldana C. Eating behaviors in a male and female community sample: Psychometric properties of the DEBQ. *Terapia Psicológica* 2017;35(2):141-51. DOI: 10.4067/s0718-48082017000200141
30. Hun N, Urzúa A, López-Espinoza A, Escobar N, Leiva, J. Comportamiento alimentario y bienestar psicológico en población universitaria en el norte de Chile. *ALAN* 2019;69(4):202-8. DOI: 10.37527/2019.69.4.001
31. Bocci Benucci S, Fioravanti G, Silvestro V, Spinelli MC, Brogioni G, Casalini A, et al. The Impact of Following Instagram Influencers on Women's Body Dissatisfaction and Eating Disorder Symptoms. *Nutrients* 2024;16(16):2730. DOI: 10.3390/nu16162730
32. Rounsefell K, Gibson S, McLean S, Blair M, Molenaar A, Brennan L, et al. Social media, body image and food choices in healthy young adults: A mixed methods systematic review. *Nutr Diet* 2020;77(1):19-40. DOI: 10.1111/1747-0080.12581
33. de Diego Díaz Plaza M, Novalbos Ruiz JP, Rodríguez Martín A, Santi Cano MJ, Belmonte Cortés S. Redes sociales y ciberacoso en los trastornos de la conducta alimentaria. *Nutr Hosp* 2022;39(Spec No2):62-7. DOI: 10.20960/nh.04180
34. Cohen R, Newton-John T, Slater A. The relationship between Facebook and Instagram appearance-focused activities and body image concerns in young women. *Body Image* 2017;23:183-7. DOI: 10.1016/j.bodyim.2017.10.002
35. García D. Influencia Del Uso De Instagram Sobre La Conducta Alimentaria Y Trastornos Emocionales. Revisión sistemática. *Rev Esp Comun Salud* 2020;11:244-54. DOI: 10.20318/recs.2020/5223
36. Linardon J. Investigating longitudinal bidirectional associations between appearance comparisons to fitspiration content on Instagram, positive and negative body image, and dietary restraint. *Eat Disord* 2023;31(5):450-63. DOI: 10.1080/10640266.2023.2190973
37. Oda-Montecinos C, Saldana C, Beyle C, Andrés A, Moya-Vergara R, Véliz-García O. Insatisfacción corporal y comportamientos alimentarios anómalos en una muestra comunitaria de adultos chilenos. *Rev Mex de Trastor Aliment* 2018;9(1):57-70. DOI: 10.22201/fesi.20071523e.2018.1.479
38. Cruz-Sáez M, Pascual A, Włodarczyk A, Polo-López R, Echeburúa E. Insatisfacción corporal y conductas de control del peso en chicas adolescentes con sobrepeso: papel mediador de la ansiedad y la depresión. *Nutr Hosp* 2016;33(4):935-40. DOI: 10.20960/nh.395
39. Ramón E, Martínez B, Granada J, Echániz E, Pellicer B, Juárez R, et al. Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. *Nutr Hosp* 2019;36(6):1339-45. DOI: 10.20960/nh.02641
40. Mayoh J, Jones I. Young People's Experiences of Engaging With Fitspiration on Instagram: Gendered Perspective. *J Med Internet Res* 2021;23(10):e17811. DOI: 10.2196/17811



Revisión

Integrase strand transfer inhibitors, their impact in adipose tissue and weight gain in people living with HIV – A narrative review

Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa, su impacto en el tejido adiposo y en el aumento de peso en personas que viven con VIH: revisión narrativa

María Magdalena Valle-Hernández^{1,2}, Elba Reyes-Maldonado², José Antonio Mata-Marín³, Mireya Núñez-Armendáriz³, Jesús E. Gaytán-Martínez³, Ericka Nelly Pompa-Mera^{1,4}

¹Biomedical Research Unit 01. Medical Research Unit in Immunology and Infectology. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social - IMSS; ²Department of Morphology. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional; ³Infectious Diseases Department. Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social - IMSS; ⁴Medical Research Unit on Infectious and Parasitic Diseases.

Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social - IMSS. Mexico City, Mexico

Abstract

Greater weight gain following initiation of antiretroviral therapy (ART) with integrase strand transfer inhibitors (INSTI) compared with that seen with other classes of antiretroviral drugs, is an increasingly recognized problem in people living with HIV (PLWH). The purpose of this narrative review is to highlight those clinical trials that have documented weight gain and associated factors among PLWH on INSTI-ART. This includes the underlying pathophysiological mechanisms, toxicity, impact on adipose tissue, and how this tissue becomes metabolically dysfunctional, contributing to the emergence of insulin resistance and other comorbidities in PLWH. Considering the impact of the modern obesogenic environment and that PLWH on INSTI-ART are living longer, a coordinated approach by infectious disease specialists and other physicians to address the metabolic complications affecting this population, is imperative. The use of new anti-obesity drugs is becoming part of co-medication to limit weight gain in this population.

Keywords:

Integrase Inhibitors. Weight gain. Adiposity. HIV.

Resumen

La mayor ganancia de peso tras el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) con inhibidores de la transferencia de la integrasa (INSTI), en comparación con la observada con otras clases de fármacos antirretrovirales, es un problema cada vez más reconocido en las personas que viven con el VIH (PVV). El propósito de esta revisión narrativa es destacar los ensayos clínicos que han documentado el aumento de peso y los factores asociados en las PVV y que reciben INSTI-TAR. Esto incluye los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la toxicidad, el impacto en el tejido adiposo y cómo este tejido se vuelve metabólicamente disfuncional, contribuyendo a la aparición de resistencia a la insulina y otras comorbilidades entre las PVV. Considerando el impacto del entorno obesógeno moderno y que las PVV que reciben INSTI-TAR viven más tiempo; es imperativo un enfoque coordinado entre especialistas en enfermedades infecciosas y otros médicos para abordar las complicaciones metabólicas que afectan a esta población. El uso de nuevos fármacos antiobesidad se está convirtiendo en la actualidad en parte de la comedición para limitar el aumento de peso en esta población.

Palabras clave:

Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa. Ganancia de peso. Adiposidad. VIH.

Received: 15/10/2024 • Accepted: 18/03/2025

Acknowledgements: V-H M.M. is a PhD student from Programa de Doctorado en Ciencias Químico-Biológicas, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional (Fellowship CONACyT No. 737407). The authors would like to thank grant CONACYT-FOSSIS-SALUD-2015-261832.

Authors' contributions: Conceptualization, P-M. E.N., M-M J.A. N-A. M.; writing, P-M. E.N. V-H. M.M.; literature review: P-M. E.N., G-M. J.E., M-M J.A. V-H. M.M.; R-M.E.: critical revision of the manuscript: all authors; supervision and editing, P-M. E.N., R-M.E.; final approval of the manuscript: all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Valle-Hernández MM, Reyes-Maldonado E, Mata-Marín JA, Núñez-Armendáriz M, Gaytán-Martínez JE, Pompa-Mera EN. Integrase strand transfer inhibitors, their impact in adipose tissue and weight gain in people living with HIV – A narrative review. *Nutr Hosp* 2025;42(3):572-578
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05562>

Correspondence:

Ericka Nelly Pompa-Mera. Medical Research Unit on Infectious and Parasitic Diseases. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social - IMSS. Av. Cuauhtémoc, 300. Col. Doctores. Cuauhtémoc. C.P. 06720. Mexico City, Mexico
e-mail: erickanelly@gmail.com

INTRODUCTION

Since 1996 the combined use of two or three active antiretroviral drugs (ARV) that interfering HIV viral lifecycle, has allowed suppression viral replication with immune restitution in people living with HIV (PLWH). This combination antiretroviral treatment (ART) has become the standard of care for PLWH, improving their morbidity and mortality (1). Currently, there are nine drug class of ARV: nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), protease Inhibitors (PI), fusion inhibitors, integrase strand transfer inhibitors (INSTI), entry inhibitors, and nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitors (NRTTI), HIV-1 attachment inhibitors and HIV-1 capsid inhibitors (2). INSTI are a class of ARV which block the integration of the viral DNA into host genome (3). Because its high genetic barrier, good tolerability, low toxicity, high potency to suppress HIV viral loads, inherent barrier to resistance, and their beneficial effects on plasma lipids; the INSTI are currently used as first-line treatment in HIV infections (4,5). Raltegravir (RAL) and elvitegravir (EVG) are the first generation of INSTI approved by FDA in 2007 and 2012 respectively (6), whereas that the second generation of INSTI, such as Dolutegravir (DTG), bicitgravir (BIC) and cabotegravir (CAB) were approved in 2013, 2018 and 2020, respectively by FDA (7). Currently, World Health Organization and international guides for HIV treatment recommend the ARV regimens based on DTG and BIC as first line of ART (8,9).

ANTIRETROVIRAL THERAPY AND TOXICITIES ON ADIPOSE TISSUE

With the introduction of combination ARTs in 1996, based on two first generation NRTIs (thymidine analogues stavudine and zidovudine) plus PI, fat partitioning disorders, such as lipoatrophy or subcutaneous fat tissue (SAT) loss, visceral fat hypertrophy with or without truncal fat accumulation (lipohypertrophy) and buffalo hump, were clinically manifest among PLWH (10). These fat partitioning disorders were not clinically isolated, because they were associated with dyslipidemia and insulin resistance (11). Lipohypertrophy involves visceral adipose tissue (VAT), whose increase in PLWH may contribute to increased inflammation and risk for cardiovascular disease (CVD) (Table I). In this context, CVD emerges as a result of persistent immune activation, endothelial dysfunction,

elevated coagulation, and dyslipidemia (12). On the other hand, the VAT of PLWH under NRTI-ART is metabolically dysfunctional and can promote mitochondrial dysfunction and thus insulin resistance (13,14). VAT also includes epicardial fat, whose accumulation is associated with a higher risk of cardiovascular events in PLWH under ART (15). Interestingly, the VAT:SAT ratio is related with coronary plaque and calcified plaque segments. In contrast, increased SAT tended to be related to reduced coronary plaque among PLWH (16).

WEIGHT GAIN WITH INSTI: EVIDENCE AND STUDIES

Current ART is based on BIC and DTG co-administered with a backbone of two NNRTIs or one NRTI. While these ART regimens have shown therapeutically an excellent efficacy and tolerability, they also have seen associated with weight gain in PLWH (17,18).

One of the first studies that documented weight gain in PLWH treated with INSTI was the metabolic substudy A5260s within the randomized study AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5257 (19). Initially, the central and peripheral fat changes from a total of 328 participants, after 96 weeks of treatment with 2 boosted PIs or with RAL as INSTI, were not different. However, a gain in central fat and VAT was observed in the INSTI arm of this study. Bhagwat et al. compared body changes at 96 weeks in 1809 PLWH randomized to 1 of 3 ART regimens: RAL; atazanavir/ritonavir (ATV/r) or darunavir/ritonavir (DRV/r), either alone or in combination with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) (20). Importantly, the increase in waist circumference was greater in the group that received RAL, compared to the group that received DRV/r as PI ($p < 0.005$) (20).

In the European Network for AIDS Treatment 022 Study (NEAT022, NCT02098837), a randomized, non-inferiority, 96-week study in 420 participants, the impact of DTG (DTG-I group) and PI boosted with ritonavir (PI/r group) on lipid parameters were compared in PLWH with potential high CVD risk. While the DTG-I group showed a significant reduction in proatherogenic lipid fractions, PLWH with a previous pharmacological history of PI/r had modest gain weight after switching to a DTG-regimen at 48 weeks (21). The weight gain was also evidenced in the NAMSAL ANRS 12313 Study (NCT02777229). In this open-label, multicenter, randomized, phase-3 non-inferiority trial in 613 participants from Cameroun, an ART regimen based on NN-

Table I. Antiretroviral therapy and toxicities on adipose tissue

Fat portioning disorder	Adipose tissue involved	Fat changes	Antiretroviral drugs
Lipoatrophy	SAT	SAT loss	NRTI (such as AZT or d4T), NNRTI (such as EFV), PI
Lipohypertrophy	VAT	Trunk fat accumulation (buffalo hump) accompanied with mitochondrial dysfunction, dyslipidemia and insulin resistance, increased inflammation, and high risk of CVD	NRTI (such as AZT or d4T), PI

AZT: zidovudine; CVD: cardiovascular disease; d4T: stavudine; EFV: efavirenz; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitors; SAT: subcutaneous fat tissue; VAT: visceral fat tissue.

RTI Efavirenz (EFV) combined with TDF and lamivudine (3TC) was compared with an INsTI DTG-regimen. Interestingly, a greater median increase in body weight was observed in the DTG group versus the EFV group. In addition, the weight gain was predominantly observed in women rather than men, and in participants from DTG group (22). The differential effects of EFV and DTG on weight gain were analyzed in a previous retrospective observational cohort study where a weight gain of +5.3 kg ($p = 0.001$) was evidenced at 18 months in 136 PLWH switched from EFV/TDF/FTC to an INsTI regimen (23).

Another pivotal study was the ADVANCED open-label, non-inferiority, phase-3 clinical trial (NCT03122262). In this study, 1053 individuals were randomized to compare noninferiority at 96 weeks between two INsTI ART regimens: DTG/TDF/FTC, and DTG/tenofovir alafenamide/emtricitabine (DTG/TAF/FTC) with the EFV/TDF/FTC regimen. Both arms of the study with INsTI DTG regimens experienced substantial weight gain in comparison to the EFV/TDF/FTC arm. The most prominent weight gain was observed in the DTG/TAF/FTC group ($7.1 \text{ kg} \pm 7.4$), showing the contribution of the INsTI and additional effect of TAF (24).

On the other hand, Sax et al. (25) analyzed 8 Gilead Sciences-sponsored trials with 5680 participants that initiated ART in 2003-2015 to identify risk factors for weight gain after the initiation of ART. Longitudinal modeling of weight gain showed that the third antiretroviral class (INsTI, NNRTI, or PI) contributed to weight gain at 96 weeks in different grades. However, participants under second generation INsTI BIC or DTG experienced the most weight gain (BIC, 4.24 kg [95 % CI, 3.71-4.78]; DTG, 4.07 kg [95 % CI, 3.51-4.62], compared with modest weight gain in the EVG group (2.72 kg [95 % CI, 2.45-3.0]). Overall, 12.8 % of participants experienced weight gain ≥ 10 % basal body weight over 48 weeks. Interestingly, the factors associated with more extreme weight gain were female gender and black ethnical group, T CD4+ counts $< 200/\mu\text{L}$, and baseline HIV RNA viral load $> 100,000$ copies/mL (25).

On the other hand, data from the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) allowed to analyze the weight changes over time, and risk factors for weight gain, among over 20,000 treatment-naïve PLWH who initiated ART — 49 % with NNRTI, 31 % with PI and 20 % with INsTI-based regimens. After following for 2 and 5 years, PLWH on INsTI-based regimens gained an estimated mean of +4.9 and +5.9 kg, respectively, compared to +4.9 and +5.5 kg among persons who received PI-based regimens, and +3.1 and +3.7 kg among NNRTI-based regimen recipients. In addition, RAL and DTG-ART regimens were associated with higher weight gain (+7.2 and 5.8 kg, respectively) than that observed in PLWH on EVG-based regimens (26). It is noteworthy that the population analyzed in the majority of the above studies were predominantly from the USA, with Hispanic and other populations underrepresented.

Coelho et al. analyzed almost 60,000 PLWH initiating ART in six countries in the Americas (Brazil, Honduras, Mexico, Peru, Haiti and USA), finding that greatest adjusted probability of becoming overweight or obese at 3-years post-ART initiation. Interestingly, 40 % of individuals with body mass index (BMI) of

30-34.9 kg/m² (obesity class 1) developed obesity class 2 (BMI, 35-39.9 kg/m²), while 16 % developed obesity class 3 (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) at 3 years post ART initiation. In addition, these percentage transitions besides lower baseline CD4 count and higher baseline HIV viral load were associated with a BMI increase over time in the adjusted model (27). The use of INsTI as the primary ART core drug constitutes the greatest risk factor for developing obesity (adjusted HR, 7.12, $p < 0.0001$) (28). While the studies described above have evidenced weight gain after ART-INsTI initiation (Table II), the body composition changes associated with the observed weight gain, in terms of increased subcutaneous fat, visceral fat, and lean mass, were not detailed.

WEIGHT GAIN AND TAF

Weight gain has also been reported in PLWH who switched from TDF to TAF-ART regimens, with a weight gain of +2.2 (IQR, -0.4 to +4.6) at week 48 (29). In addition, switching from TDF to TAF has been associated with a 0.45 kg/m^2 increase in BMI (30). On the contrary, TAF-to-TDF switching can prevent weight gain (31). However, in another study (Dutch ATHENA cohort), reversibility of weight gain of at least 7 % over the short-term was not observed after discontinuation of TAF or INsTI (32). Future studies are needed to show that TAF discontinuation may limit weight gain.

MECHANISMS UNDERLYING GAIN WEIGHT IN PLWH UNDER INsTI-ART

Body weight in PLWH is influenced by an interplay of genetic and environmental factors and progression of disease (33). Before ART initiation, PLWH often experience a wasting syndrome characterized mainly by involuntary weight loss of > 10 % of baseline body weight (34). Once initiated an effective ART, weight loss can be reversed and be viewed as beneficial after initiation of ART (34). In addition, suppression of viral replication and T CD4+ recovery allow weight regain. This condition is known as “return to health” and is a concept that describes the desirable weight gain following resolution of debilitating catabolic infection or illness that restores body fat and protein stores (35). However, it is important to distinguish the weight gain trajectories of the “return to health” phenomenon from excessive and clinically undesirable weight gain observed in PLWH with overweight and obesity, mainly characterized by central fat accumulation (36). PLWH who do not start their ART have more risk of develop adipose tissue dysfunction. In this regard, HIV viral proteins *Vpr*, *Nef*, *Tat* and *Gag* might alter adipogenesis, contributing to the onset of insulin resistance in adipocytes or inducing mitochondrial dysfunction by generation of mitochondrial reactive oxygen species (37-40). Furthermore, PLWH are prone to excess VAT accumulation in the intra-abdominal, pericardial, liver, and skeletal muscle depots (41). As was mentioned above, the VAT of PLWH under ART is metabolically dysfunctional. Adipose tissue from the SAT of PLWH receiving INsTI who underwent bariatric surgery presented perilobular and periadipocyte fibrosis and periadipocyte fibrosis in VAT. Interestingly, oxidative stress, mito-

chondrial dysfunction, and insulin resistance were also observed in the context of DTG and RAL use (42,43). In addition, adipocyte hypertrophy has been documented in the VAT of macaques treated with DTG, highlighting the plasticity of adipocytes to store caloric excess through hypertrophy and hyperplasia, and deposition of ectopic fat (42-44). INsTI-induced adipocyte hypertrophy creates a hypoxic environment, which in turn promotes fibrosis, alterations in adipokine secretion (increase in leptin and decrease in adiponectin levels) and changes in adipocyte size and numbers (45). Collectively these changes configure in the fat tissue a phenotype of aging adipose tissue (46).

Fat expansion and weight gain in PLWH under INsTI-ART are of concern, given their potential for increasing the prevalence of obesity and the risk of metabolic comorbidities and cancer. In this context, metabolic syndrome (including central obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension) occurs in 17-24 % of PLWH under ART. Considering the impact of the modern obesogenic environment, the prevalence of overweight and obesity in PLWH also will escalate at global level, contributing to morbidity and mortality through an increased risk of cardiovascular disease, diabetes, and metabolic disease as patients age (47,48). Weight gain in PLWH and high BMI are associated with an increased risk of diabetes, neurocognitive impairment, and

other comorbid conditions; therefore, the avoidance of weight gain may reduce these risks (49,50). The increase in adipose tissue led to the emergence of a phenotype known as sarcopenic obesity (51). Whether INsTI are involved in the emergence of sarcopenic obesity over time requires more investigation.

NEW ANTI-OBESITY DRUGS

The pathophysiological basis of weight gain associated with INsTI, as explained above, should be considered in the context of personalized ART. This approach could help to stratify patients according to risk, predict disease progression, and select the most appropriate treatment, minimizing adverse side effects. To date, several strategies used in the general population to manage non-communicable AIDS conditions (hypertension, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular diseases) can be take into consideration, in addition to lifestyle modification and specific drugs (52). Despite the fact that effective interventions are lacking, improvements in diet may attenuate weight gain in PLWH under INsTIs and TAF-ART (53). Recently, tesamorelin (synthetic growth hormone-releasing hormone) an FDA-approved therapy to treat abdominal fat has been used to reduce VAT (abdominal and liver

Table II. Weight gain with INsTI and TAF: evidences and studies

Study	Time frame	Participants	Antiretroviral therapy evaluated	Key findings
ACTG substudy A5257	96 weeks	328	ATV/r or DRV/r as two arms of PI compared with RAL as INsTI	Gain in central fat and VAT in INsTI arm ($p < 0.01$)
Bhagwat et al., 2018	96 weeks	1809	ATV/r/TDF/FTC or DRV/r/TDF/FTC, as two arms of PI compared with RAL as INsTI	Increase in WC was greater in the group that received RAL, compared to the group that received DRV/r as PI ($p < 0.005$). Females experienced greater increases in WC on RAL vs ATV/r than males ($p < 0.01$)
NEAT022 (NCT02098837)	96 weeks	420	Switching ATV/r or DRV/r) to DTG-regimen	Modest gain weight after switching PI/r (ATV/r or DRV/r) to DTG-regimen at 48 weeks
NAMSAL ANRS (NCT02777229)	96 weeks	613	EFV/TDF/3TC compared with DTG-regimen	Increase in body weight in INsTI arm with DTG (+5.0 kg) compared with EFV group (+3.0 kg) and incidence of obesity, 12.3 % vs. 5.4 %, respectively
ADVANCED (NCT03122262)	96 weeks	1053	DTG/TAF/FTC compared with EFV/TDF/FTC regimen	Weight gain was observed in the DTG/TAF/FTC group (+7.1 kg $\pm$ 7.4). Additional effect of TAF in terms of weight gain
Sax et al., 2021 (8 Gilead Sciences-sponsored trials)	96 weeks	5680	DTG, RAL and EVG arms	Weight gain $\geq 10\%$ basal body weight at 48 week. BIC arm showed a weight gain of +4.24 kg [95 % CI, 3.71-4.78]; DTG arm showed a weight gain of +4.07 kg [95 % CI, 3.51-4.62]; compared with modest weight gain in EVG group +2.72 kg [95 % CI, 2.45-3.0]
NA-ACCORD	5 years	20000	DTG, RAL and EVG arms	RAL-and DTG-ART regimens were associated with higher weight gain (+7.2 and 5.8 kg, respectively)
Coelho et al. 2022	3 years	60000	Any INsTI	INsTI constitutes the main risk factor for development of obesity (adjusted HR, 7.12; $p < 0.0001$)
Schafer et al. 2019	1 year	110	Switching from TDF to TAF	BMI increase in 0.45 kg/m ² ; 95 % CI, 0.14-0.76

ACTG: AIDS Clinical Trials Group; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; ATV/r: atazanavir/ritonavir; BMI: body mass index; CI: confidence interval; BIC: bictegravir; DTG: dolutegravir; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; NA-ACCORD: North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design; NCT: ClinicalTrials.gov ID; PI: protease inhibitors; RAL: raltegravir; TDF/FTC: tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine; TAF: tenofovir alafenamide; WC: waist circumference diameter.

fat accumulation) in PLWH under INStI-ART, with beneficial effects on body composition and glycemic control (54,55). On the other hand, semaglutide, a GLP-1 receptor agonist (GLP-1R), is highly effective for decreasing weight. In this regard, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase-2b clinical trial was performed in 108 PLWH (56). A decrease by 30.8 % in abdominal visceral adipose tissue, 11.2 % in abdominal subcutaneous adipose tissue, and 18.9 % in total body fat was observed in the GLP-1 arm (56). Dual agonists as tirzepatide (GLP-1-GIP) and survodutide (GLP-1R/GCGRA) have also resulted in reductions in body weight of up to -11.2 kg (57). Another treatment for obesity is the use of triple agonists including GIP/GLP-1/GCGRA or retatrutide (LY3437943), which is an agonist of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and glucagon receptors (Table IV). Retatrutide is more potent at the human GIP receptor with an efficacy in terms of body-weight reductions of 5 % or more at 48 weeks in 64 to 100 % of participants. Interestingly retatrutide 12 mg resulted in a body weight reduction of 30 % in 26 % of participants (58). While tesamorelin and GLP-1 represent a promise in the therapy of lipohypertrophy in PLWH, future studies are needed to evaluate efficacy of dual agonists (GLP-1-GIP or GLP-1R/GCGRA), and triple agonists (GIP/GLP-1/GCGRA) in body weight reduction of PLWH, as well as their tolerability and drug interactions with ART.

FUTURE CONSIDERATIONS

The effectiveness of current ART regimens based on INStI has allowed sustained and prolonged HIV viral suppression; however, their metabolic impact in terms of weight gain, adiposity and non-communicable AIDS comorbidities will continue to be a global health concern. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) has implemented the Global AIDS Strategy 95'-95'-95' aims to end the epidemic by 2030—at least 95 % of all PLWH should be diagnosed, at least 95 % of them should be on ART, and at least 95 % of those on ART should be virologically suppressed (59). Moreover, with the inclusion of a fourth 95' (quality-of-life (HRQoL)), the new strategy adopts a more holistic approach in the HIV care cascade. In this context, despite being virologically suppressed, PLWH under current ART continue to experience metabolic complications such as overweight and obesity, which impact significantly their HRQoL (60). Given that excessive weight gain and obesity can exacerbate, accelerate, or accentuate multiple comorbidities in aging PLWH, maintenance of ideal body weight is the goal for reducing cardiovascular risk and improving diabetes (50,60). Thus, special attention to metabolic complications such as overweight or obesity and their prevention must be taken into consideration to reach the fourth 95 in the era of INStI.

Table III. Mechanisms underlying in gain weight in PLWH under INStI-ART

Fat tissue	Macroscopic alteration observed	Tissue outcome
VAT	Central obesity, fat expansion, or excess of VAT accumulation in intra-abdominal, pericardial, liver, and skeletal muscle depots	VAT metabolically dysfunctional resulting in VAT fibrosis, hypertrophy, hyperplasia, and deposition of ectopic fat. Insulin resistance in adipocytes, increased risk of diabetes, cardiovascular disease, and neurocognitive impairment
	Aging adipose tissue phenotype in VAT	Adipocyte hypertrophy leading to hypoxic environment in promoting fibrosis, adipokines disturbances (leptin increase and decrease of adiponectin), changes in adipocyte size and numbers
SAT	SAT loss	Changes in adipocyte size and numbers, sarcopenic obesity

SAT: subcutaneous fat tissue; VAT: visceral fat tissue.

Table IV. Anti-obesity drugs as comedications to treat fat disorders in PLWH under INStI-ART

Anti-obesity drugs	Names	Benefits
Synthetic growth hormone-releasing hormone	Tesamorelin	Reduction of VAT (abdominal and liver fat accumulation) in PLWH under INStI-ART, with beneficial effects on body composition and glycemic control. Approved by FDA
GLP-1R agonist	Semaglutide Liraglutide	Highly effective for decreasing weight (-18.9 %) in PLWH at the expense of minor abdominal visceral adipose tissue (-30.8 %), and abdominal subcutaneous adipose tissue (-11.2 %). In addition, GLP-1R increase insulin secretion after a meal, suppresses appetite and gastric emptying. Approved by FDA
Dual agonists (GLP-1-GIP or GLP-1R/GCGRA)	Tirzepatide Surdutide	Potent weight lowering efficacy. Only tirzepatide has been approved by FDA in 2023
Triple agonists (GIP/GLP-1/GCGRA)	Retatrutide	Acts as a triple-agonist targeting three receptors: GIP, GLP-1, and glucagon. In adults with obesity, retatrutide treatment for 48 weeks resulted in substantial reductions in body weight. Currently investigated in phase II clinical trial, in participants with obesity no-HIV. Not approved by FDA

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP1R: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; GCGRA: glucagon receptor agonist; PLWH: people living with HIV; SAT: subcutaneous fat tissue; VAT: visceral fat tissue.

CONCLUSIONS

Currently, INSTI might contribute to weight gain and obesity in a low percentage of PLWH. The mechanisms involved in this weight gain include adipocyte hypertrophy, hypoxic environment and, importantly, periadipocyte fibrosis. This pro-fibrotic phenotype is associated with an insulin-resistant state in VAT, as well as altered adipokine secretion. While the success of INSTI-antiretroviral therapy has allowed sustained viral suppression, multiple interventions and a coordinated approach by infectious diseases specialists and other physicians are still required for metabolic complications.

REFERENCES

- Gibas KM, Kelly SG, Arribas JR, Cahn P, Orkin C, Daar ES, et al. Two-drug regimens for HIV treatment. *Lancet HIV* 2022;9(12):e868-83. DOI: 10.1016/S2352-3018(22)00249-1
- Cheney L, Barbaro JM, Berman JW. Antiretroviral Drugs Impact Autophagy with Toxic Outcomes. *Cells* 2021;10(4):909. DOI: 10.3390/cells10040909
- Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR Jr, Hughes SH. Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Effective Anti-HIV Drugs. *Viruses* 2021;13(2):205. DOI: 10.3390/v13020205
- Kolakowska A, Maresca AF, Collins LJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* 2019;11(4):372-87. DOI: 10.1007/s40506-019-00203-7
- Richetta C, Tu NQ, Delelis O. Different Pathways Conferring Integrase Strand-Transfer Inhibitors Resistance. *Viruses* 2022;14(12):2591. DOI: 10.3390/v14122591
- Podany AT, Scarsi KK, Pham MM, Fletcher CV. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet* 2020;59(9):1085-107. DOI: 10.1007/s40262-020-00898-8
- Mahajan PS, Burke TR Jr. Synthetic Approaches to a Key Pyridone-carboxylic Acid Precursor Common to the HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors Dolutegravir, Bictegravir, and Cabotegravir. *Org Process Res Dev* 2023;27(5):847-53. DOI: 10.1021/acs.oprd.3c00063
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2023 [Accessed on August 11, 2024]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>
- EACS Guidelines V12.0 2024 [Accessed on August 11, 2024]. Available in: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
- Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(1):48-56. DOI: 10.1097/00126334-200301010-00007
- Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard JP, Vigouroux C, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(9):829-40. DOI: 10.1080/14740338.2019.1644317
- Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, García-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:35-48. DOI: 10.2147/VHRM.S65885
- Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005;19(13):1375-83. DOI: 10.1097/01.aids.0000181011.62385.91
- Blümer RM, van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael MA, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(2):227-36. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f33557
- Lo J, Abbara S, Shurman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 2010;24(2):243-53. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328333ea9e
- Bogorodskaya M, Fitch KV, Lu M, Torriani M, Zanni MV, Looby SE, et al. Measures of Adipose Tissue Redistribution and Atherosclerotic Coronary Plaque in HIV. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(4):749-55. DOI: 10.1002/oby.22742
- Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet HIV* 2017;4(4):e154-60. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30016-4
- Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, et al. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):e471-7. DOI: 10.1093/cid/ciaa177
- McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaudo HJ, Paczuski P, Dubé MP, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):853-62. DOI: 10.1093/cid/ciw017
- Bhagwat P, Ofofokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, et al. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(11):ofy201. DOI: 10.1093/ofid/ofy201
- Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS* 2017;31(18):2503-14. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001675
- Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2019;381(9):816-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1904340
- Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, et al. Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76(5):527-31. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001525
- Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2020;7(10):e666-76. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30241-1
- Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1379-89. DOI: 10.1093/cid/ciz999
- Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc* 2020;23(4):e25484. DOI: 10.1002/jia2.25484
- Coelho LE, Jenkins CA, Shepherd BE, Pape JW, Mejia Cordero F, Padgett D, et al. Weight gain post-ART in HIV+ Latinos/as differs in the USA, Haiti, and Latin America. *Lancet Reg Health Am* 2022;8:100173. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100173
- Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, Clark JL, De Boni RB, Cardoso SW, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(8):2177-85. DOI: 10.1093/jac/dky145
- Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, Yazdanpanah Y, Ward D, Trottier B, et al. Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2021;73(2):e485-93. DOI: 10.1093/cid/ciaa988
- Schafer JJ, Sassa KN, O'Connor JR, Shimada A, Keith SW, DeSimone JA. Changes in Body Mass Index and Atherosclerotic Disease Risk Score After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(10): ofz414. DOI: 10.1093/ofid/ofz414
- Kauppinen KJ, Aho I, Sutinen J. Switching from tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate improves lipid profile and protects from weight gain. *AIDS* 2022;36(10):1337-44. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003245
- Verburgh ML, Wit FWNM, Boyd A, Reiss P, Van der Valk M; ATHENA national observational cohort. No evidence of rapid reversibility of tenofovir alafenamide and/or integrase strand transfer inhibitor-associated weight gain. *AIDS* 2023;37(12):1843-50. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003654
- Wohl DA, Koethe JR, Sax PE, McComsey GA, Kuritzkes DR, Moyle G, et al. Antiretrovirals and Weight Change: Weighing the Evidence. *Clin Infect Dis* 2024;12:ciae191. DOI: 10.1093/cid/ciae191
- Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiret-

- roviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):836-42. DOI: 10.1086/500398
35. Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antivir Ther* 2012;17(7):1281-9. DOI: 10.3851/IMP2348
 36. Kumar S, Samaras K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:705. DOI: 10.3389/fendo.2018.00705
 37. Otake K, Omoto S, Yamamoto T, Okuyama H, Okada H, Okada N, et al. HIV-1 Nef protein in the nucleus influences adipogenesis as well as viral transcription through the peroxisome proliferator-activated receptors. *AIDS* 2004;18(2):189-98. DOI: 10.1097/00002030-200401230-00007
 38. Agarwal N, Iyer D, Patel SG, Sekhar RV, Phillips TM, Schubert U, et al. HIV-1 Vpr induces adipose dysfunction in vivo through reciprocal effects on PPAR/GR co-regulation. *Sci Transl Med* 2013;5(213):213ra164. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007148
 39. Pérez-Matute P, Pérez-Martínez L, Blanco JR, Oteo JA. Role of mitochondria in HIV infection and associated metabolic disorders: focus on nonalcoholic fatty liver disease and lipodystrophy syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:493413. DOI: 10.1155/2013/493413
 40. Gorwood J, Ejlaimesh T, Bourgeois C, Mantecon M, Rose C, Atlan M, et al. SIV Infection and the HIV Proteins Tat and Nef Induce Senescence in Adipose Tissue and Human Adipose Stem Cells, Resulting in Adipocyte Dysfunction. *Cells* 2020;9(4):854. DOI: 10.3390/cells9040854
 41. Bailin SS, Gabriel CL, Fan R, Ye F, Nair S, Terry JG, et al. Relationship of Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation-Related Gene Expression With Ectopic Lipid Deposition in Persons With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2022;90(2):175-83. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002926
 42. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, et al. The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Clin Infect Dis* 2020;71(10):e549-60. DOI: 10.1093/cid/ciaa259
 43. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20(4):242-58. DOI: 10.1038/s41580-018-0093-z
 44. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2020;17(2):138-50. DOI: 10.1007/s11904-020-00483-5
 45. Ngono Ayissi K, Gorwood J, Le Pelletier L, Bourgeois C, Beaupère C, Auclair M, et al. Inhibition of Adipose Tissue Beiging by HIV Integrase Inhibitors, Dolutegravir and Bictegravir, Is Associated with Adipocyte Hypertrophy, Hypoxia, Elevated Fibrosis, and Insulin Resistance in Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Cells* 2022;11(11):1841. DOI: 10.3390/cells11111841
 46. Ahmed B, Farb MG, Gokce N. Cardiometabolic implications of adipose tissue aging. *Obes Rev* 2024;30:e13806. DOI: 10.1111/obr.13806
 47. Zhao H, Goetz MB. Complications of HIV infection in an ageing population: challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(6):1210-4. DOI: 10.1093/jac/dkr058
 48. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2020;17(2):138-50. DOI: 10.1007/s11904-020-00483-5
 49. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, Willig AL, Mugavero MJ, Ritchie C, et al. Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(5):600-5. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31827303d5
 50. Sattler FR, He J, Letendre S, Wilson C, Sanders C, Heaton R, et al. Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68(3):281-8. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000458
 51. Milic J, Calza S, Cantergiani S, Albertini M, Gallerani A, Menozzi M, et al. Sarcopenic Obesity Phenotypes in Patients With HIV: Implications for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Can J Cardiol* 2023;39(11S):S359-67. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.08.027
 52. Capeau J, Lagathu C, Ngono Ayissi K, Fève B, Béréziat V. HIV and adipose tissue: A long history linked to therapeutic classes of antiretrovirals. *Ann Endocrinol (Paris)* 2024;85(3):255-8. DOI: 10.1016/j.ando.2024.05.005
 53. Patel YS, Doshi AD, Levesque AE, Lindor S, Moranville RD, Okere SC, et al. Weight Gain in People with HIV: The Role of Demographics, Antiretroviral Therapy, and Lifestyle Factors on Weight. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2023;39(12):652-61. DOI: 10.1089/AID.2023.0008
 54. Russo SC, Ockene MW, Arpante AK, Johnson JE, Lee H, Toribio M, et al. Efficacy and safety of tesamorelin in people with HIV on integrase inhibitors. *AIDS* 2024;38(12):1758-64. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003965
 55. Stanley TL, Feldpausch MN, Oh J, Branch KL, Lee H, Torriani M, et al. Effect of tesamorelin on visceral fat and liver fat in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(4):380-9. DOI: 10.1001/jama.2014.8334
 56. Eckard AR, Wu Q, Sattar A, Ansari-Gilani K, Labbato D, Foster T, et al. Once-weekly semaglutide in people with HIV-associated lipohypertrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b single-centre clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(8):523-34. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00150-5
 57. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(6):503-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519
 58. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023;389(6):514-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972
 59. UNAIDS. Understanding measures of progress towards the 95–95–95 HIV testing, treatment and viral suppression targets. 2024. Updated March 11, 2024 [Accessed on August 11, 2024]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/progress-towards-95-95-95_es.pdf
 60. Bavaro DF, Laghetti P, Polisenio M, De Gennaro N, Di Gennaro F, Saracino A. A Step Closer to the "Fourth 90": A Practical Narrative Review of Diagnosis and Management of Nutritional Issues of People Living with HIV. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11):2047. DOI: 10.3390/diagnostics11112047



Revisión

Prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease – A systematic review. The call for consistent nutritional assessment methods

*Prevalencia de la desnutrición en pacientes con enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática.
La necesidad de métodos consistentes para la evaluación nutricional*

Alicja Zarnowska¹, Magdalena Milewska¹, Gabriela Rokicka¹, Karolina Kacprzyk¹, Mariusz Panczyk², Marcin Folwarski³, Dorota Szostak-Węgierek¹

¹Department of Clinical Dietetics. Faculty of Health Sciences. Medical University of Warsaw. Warsaw, Poland. ²Division of Teaching and Outcomes of Education. Faculty of Health Sciences. Medical University of Warsaw. Warsaw, Poland. ³Department of Clinical Nutrition and Dietetics. Medical University of Gdansk. Gdansk, Poland

Abstract

Objectives: epidemiological data show growing numbers of patients with Alzheimer's disease. Cognitive decline and progressive swallowing impairment lead to a significant deterioration of the nutrition status in this population. Early detection and treatment of malnutrition is important for the prognosis of the disease.

Method: a systematic review was conducted. Four databases such as Cochrane, PubMed, Embase and Web of Science were searched by two independent researchers. The inclusion criteria encompass adult patients with diagnosed Alzheimer's disease, studies with screening tools for nutritional assessment such as Mini-Nutritional Assessment and body mass index. Patients without diagnosis or with possible or probable Alzheimer's disease were excluded. Finally, 36 studies with 5293 participants were included to the systematic review. PRISMA protocol was followed when writing this article. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews were used for quality assessment.

Results: 36 studies were included in this systematic review. More than half of the respondents were from Europe. According to MNA 33.97 % of participants were at risk of malnutrition, 3.74 % malnourished and more than 62 % had proper nutritional status. According to the BMI, nearly 50 % of patients were overweight or obese, 4.22 % had BMI < BMI < 18,49 kg/m². Risk of malnutrition and malnutrition was diagnosed in 53.8 % and 8.2 % of patients assessed with Mini-Nutritional Assessment - short form.

Conclusion: the risk of malnutrition in AD is high, however, significant differences between studies can be observed due to methodological differences. Large epidemiological studies are needed with unified nutritional assessment methods for patients with Alzheimer's disease.

Keywords:

Malnutrition. Alzheimer's disease. Prevalence. Systematic review.

Received: 08/11/2024 • Accepted: 21/02/2025

Authors' contributions: Conceptualization, A. Z., and M. M.; methodology, M. M., M. P., and D. S. W.; formal analysis, A. Z., M. M., G. R., K. K., M. P., and M. F.; writing-original draft, A. Z., G. R., K. K., and M. F.; writing-review and editing, A. Z., M. M., D. S. W., and M. F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

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

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Zarnowska A, Milewska M, Rokicka G, Kacprzyk K, Panczyk M, Folwarski M, Szostak-Węgierek D. Prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease – A systematic review. The call for consistent nutritional assessment methods. *Nutr Hosp* 2025;42(3):579-589
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05611>

Correspondence:

Marcin Folwarski. Department of Clinical Nutrition and Dietetics. Medical University of Gdansk. Gdansk, Poland
e-mail: marcinfo@gumed.edu.pl

Resumen

Objetivos: los datos epidemiológicos muestran un número creciente de pacientes con enfermedad de Alzheimer. El deterioro cognitivo y el deterioro progresivo de la deglución conducen a un deterioro significativo del estado nutricional en esta población. La detección temprana y el tratamiento de la desnutrición son importantes para el pronóstico de la enfermedad.

Métodos: se realizó una revisión sistemática. Dos investigadores independientes buscaron en cuatro bases de datos: Cochrane, PubMed, Embase y Web of Science. Los criterios de inclusión abarcaron pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer diagnosticada, estudios con herramientas de evaluación nutricional, como la *Mini-Nutritional Assessment* y el índice de masa corporal. Se excluyeron los pacientes sin diagnóstico o con enfermedad de Alzheimer posible o probable. Finalmente, se incluyeron 36 estudios con 5293 participantes en la revisión sistemática. Se siguió el protocolo PRISMA al redactar este artículo. Se utilizaron herramientas de evaluación crítica del JBI para la evaluación de la calidad de los estudios.

Resultados: se incluyeron 36 estudios en esta revisión sistemática. Más de la mitad de los participantes eran de Europa. Según el MNA, el 33,97 % de los participantes estaban en riesgo de desnutrición, el 3,74 % estaban desnutridos y más del 62 % tenían un estado nutricional adecuado. Según el IMC, casi el 50 % de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad, mientras que el 4,22 % tenían un IMC inferior a 18,49 kg/m². Se diagnosticó riesgo de desnutrición y desnutrición en el 53,8 % y el 8,2 % de los pacientes evaluados con la *Mini-Nutritional Assessment - short form*.

Conclusión: el riesgo de desnutrición en la EA es alto; sin embargo, se pueden observar diferencias significativas entre los estudios debido a diferencias metodológicas. Se necesitan estudios epidemiológicos amplios con métodos unificados de evaluación nutricional para pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave:

Desnutrición. Enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática.

INTRODUCTION

The buildup of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the brain characterizes Alzheimer's disease, a progressive neuro-degenerative condition. Alzheimer's disease causes most cases of dementia (1,2). Currently, all over the world, there are approximately 50 million people living with this disease (3). Because of the aging population databases show that in the United States this number will probably escalate by 35 % by 2030 and probably triple by 2050 (4).

At present, there aren't any unambiguous proven methods of therapy and treatment for Alzheimer's disease (5). Experimental studies on new treatment strategies have made little progress. These two factors with the growing number of Alzheimer's patients may have economic and social implications (6) such as direct and indirect costs. Age and family history are currently the two most important risk factors of Alzheimer's disease. However, lifestyle, diet and physical activity are also mentioned (7).

There are numerous nutritional issues seen among patients with Alzheimer's disease, these include weight loss, a lower body mass index compared to people without the disease, a loss of appetite and swallowing problems. Patients with AD can present a several problems such as mobility problems which make it impossible to properly shop, prepare and eat a meal. Memory problems can also result in skipping meals. All of these may promote disease progression, malnutrition and lower quality of life (8).

According to studies, up to 50 % of patients with AD may be malnourished. Furthermore, barely one-fifth of senior caregivers noticed dietary deficiencies in their relatives (9). There is often the endless problem that Alzheimer's disease causes malnutrition and malnutrition exacerbate Alzheimer's dementia leading to the worsening of malnutrition. For this reason, nutritional screening methods should be used in all patients with Alzheimer's disease. A serious problem often highlighted in AD patients is swallowing problems, which further affect the progression of malnutrition. Effective nutritional treatment using a texture-modified diet or artificial nutrition such as enteral or parenteral nutrition can significantly influence patient prognosis (8).

Validated methods of nutritional status assessment exist and should be used in the screening of all patients. Identifying the percentage of malnourished people is key to developing an effective strategy for the detection and treatment of nutritional disorders in patients with AD. These findings suggest that innovative theories about risk factors, as well as techniques for preventing and delaying disease progression are highly needed.

This review analyzes data on the prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease to discuss the relationship between the disease and nutritional status assessment results.

MATERIALS AND METHODS

PROTOCOL AND REGISTRATION

PRISMA the recommended reporting items for systematic reviews and meta-analyses, was followed when writing this review. The study was not registered.

ELIGIBILITY CRITERIA

The PICOS framework was adopted to specify qualifying requirements (Suppl. Table 1: <https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8923/ADMA1-05611-02.pdf>). Adult patients made up the population of interest (P). Screening tools such as Mini-Nutritional Assessment and body mass index was the exposure under consideration (I), there were no comparison (C), and the outcome of interest (O) was the prevalence of malnutrition or risk of malnutrition. Regarding the study's methodology: cross-sectional, cohort, case-control and randomized were acceptable and were divided by type. We included studies published from 2000 to 2022. The exclusion included case reports, comments, meta-analyses, retracted publications, retraction of publications, systematic reviews, reviews, editorials, letters, clinical cases and posters. Language wasn't a restriction on searching for articles.

INFORMATION SOURCES AND SEARCH STRATEGY

From October 2021 to June 2022, we were researching four databases including Cochrane, PubMed, Embase and Web of Science. Software called Rayann was used to manage all articles (<https://rayyan.ai/reviews/349032>). We included studies using MeSH terms (Medical Science Heading) shown in supplementary table II (<https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8923/ADMA1-05611-02.pdf>). We contacted with authors (with corresponding e-mail addresses and other e-mail addresses found in the internet) for additional information (Fig. 1).

Figure 1. Flowchart.

STUDY SELECTION

The *inclusion criteria* encompassed:

- Adult patients,
- Diagnosed Alzheimer's disease,
- Study had to contain information about screening tools for assessing nutritional status such as Body Mass Index, result of screening nutritional status assessment (Mini-Nutritional Assessment or Subjective Global Assessment).

The *exclusion criteria* encompassed:

- Animal research including animals such as mouse, rat, rabbit and rodent,
- Studies on cells or *in vitro*,

- Studies on patients with dementia and other neurodegenerative diseases without confirmed diagnosis,
- Studies on patients with a diagnosis of possible or probable Alzheimer's disease,
- Lack of response from the authors for 14 days to the request for additional information. We contacted with authors. In case of no answer for 14 days we wrote "nd" that means "no data" or excluded the record. Ethnicity was not a reason for exclusion.

DATA COLLECTION PROCESS

Four investigators completed literature searches and data extraction. Initially studies were included or excluded based on title or abstract. If there were any doubt, full texts were checked. Each record received two independent analyses (AZ, GR). In case of disagreements consensus has been reached after discussing the given issue or an independent researcher was asked to settle the matter (MM, KK).

The retrieved information was kept in an MS Excel spreadsheet with column titles: author, title, year of the study, population/country, type of study, number of participants (*n*), age (mean), age (standard deviation), maximum age, minimum age, number of men (*n*), number of men (%), number of women (*n*), number of women (%), the severity of the disease (scale), method (MNA, SGA, BMI, other), number of points (average), number of points (standard deviation), minimum number of points, maxi-

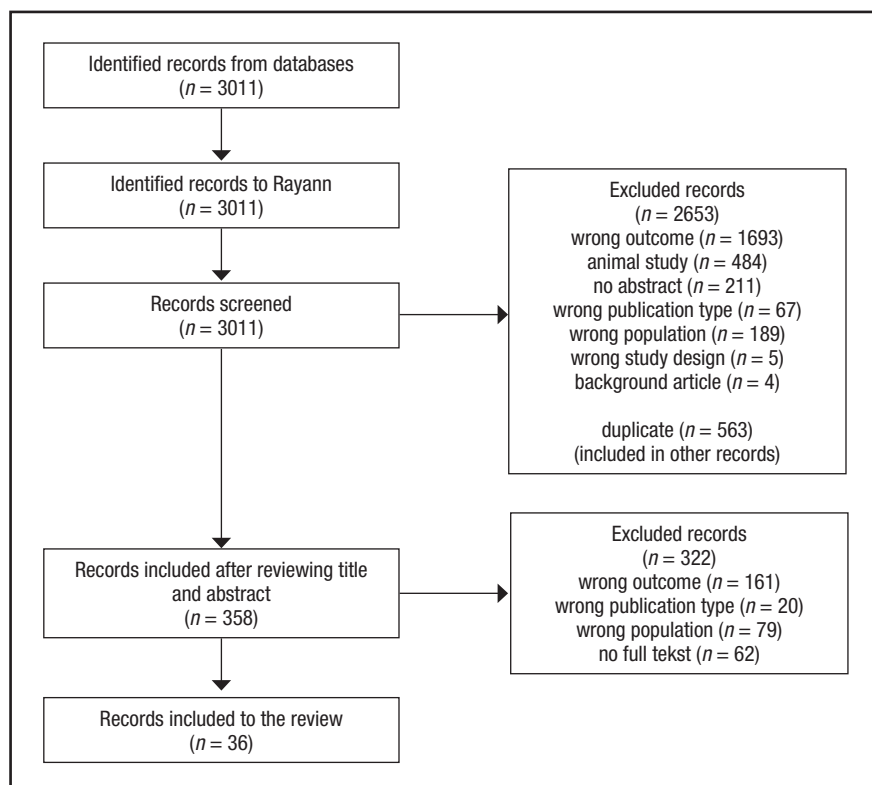


Figure 1.

Flowchart.

num number of points, number of patients at risk of malnutrition (*n*), number of patients at risk of malnutrition (%), number of malnourished patients (*n*), number of malnourished patients (%), number of patients with proper nutritional status (*n*), number of patients with proper nutritional status (%), number of overweight or obese patients (*n*), number of overweight or obese patients (%), OR, minimum CI, maximum CI.

DATA ITEMS

PICOS structure's criteria for study inclusion was shown in table I.

There were some discrepancies in interpretation of body mass index. Because of that we took the interpretation:

1. BMI < 18,49 kg/m²-malnutrition.
2. 18,5 < BMI < 24,99 kg/m²-normal weight.
3. BMI ≥ 25 kg/m²-overweight or obese.

Table I. Study group characteristics

Variable	Number <i>n</i> (%)
Total number of participants	5293
Sex	
Male	1768 (33.4 %)
Female	2473 (46.7 %)
Not given	1050 (19.8 %)
Age (years)	
Minimum age	30
Maximum age	105
Origin	
Europe	2826 (53.4 %)
Asia	959 (18.1 %)
North America	1381 (26.1 %)
South America	127 (2.4 %)
Africa	0 (0 %)

QUALITY ASSESSMENT AND STATISTICAL ANALYSIS

Quality assessment in this review was made with Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. The purpose of this is to evaluate a study's methodology and ascertain how well it has assessed the possibility of bias in its planning, execution and analysis. The analysis includes studies with quality scores greater than 50 %. The final score for each study was determined based on agreement from at least two authors. All assessments are shown in supplementary figures 1- 4 (<https://www.nutricionhospitalaria.org/files/8923/ADMA1-05611-02.pdf>).

Occurs of patients with malnutrition, risk of malnutrition, proper nutritional status and overweight or obese was estimated after combined data from included studies. Results were reported with standard deviation (SD). Data was compiled and analyzed with MS Excel program.

RESULTS

GROUP CHARACTERISTIC

In total, 5293 respondents were assessed including 46.72 % women and 33.40 % men. Gender was not provided for almost 20 % of participants. Respondents came from 4 continents, over 50 % of them were from Europe. Detailed characteristics of participants in terms of sex, age and origin were shown in table I.

NUTRITIONAL STATUS - MINI-NUTRITIONAL ASSESSMENT

Mini-Nutritional Assessment was used in 15 studies. From 1846 respondents, 627 (33.97 %) were at risk of malnutrition, 69 (3.74 %) were malnourished and 1150 (62.3 %) had proper nutritional status. The MNA score of 347 (15.82 %) individuals was not given. The minimum mean MNA result reported in studies was 8.64 and the maximum was 26.5. Prevalence of malnutrition according to MNA range from 0 % to 18.90 %. Figures and percentages are shown in table II. The detailed results from every study are shown in table III.

Table II. Number of patients with different nutritional status according to MNA score

Nutritional status	Number <i>n</i> (%)
At risk of malnutrition	627 (33.97)
Malnourished	69 (3.74)
Proper nutritional status	1150 (62.3)
Not given	347 (15.82)

NUTRITIONAL STATUS - BODY MASS INDEX

We included 32 studies with 1731 respondents that took into account body mass index in assessing nutritional status. The minimum BMI score was 12 kg/m² and maximum 47 kg/m². Seventy-three (4.22 %) subjects were malnourished, 46.04 % had proper BMI and the most respondents were overweight (49.74 %). In two studies, the mean BMI results was not reported. The division into groups depending on the nutritional status was not given in 22 studies. Minimum mean BMI result reported in studies was 21.5 kg/m² and maximum was 28.2 kg/m². Prevalence of malnutrition according to BMI ranged from 0 % to 43.7 %. The results from each study are summarized in table IV.

Table III. MNA score and number of patients malnourished, with risk of malnutrition and proper nutritional status

Study	Participants	Age ± SD (min, max)	Gender		Mean MNA score ± SD	Risk of malnutrition		Malnourished		Proper nutritional status	
			Male n (%)	Female n (%)		n	%	n	%	n	%
Marino et al. 2015 (10)	36	74.2±10.1 (54,90)	10 (27.8)	26 (72.2)	21.1 ± 2.6	nd	55.5	nd	11.1	nd	nd
Delgado et al. 2020 (11)	127	80 ± 5.9 (55,91)	35 (27.6)	92 (72.4)	25.5	35	27.6	3	1.7	89	70.1
Brockner et al. 2003 (12)	479	77.4 ± 7.1 (nd)	127 (26.5)	352 (73.5)	23.4 ± 3.2	166	34.7	22	4.6	291	60.8
Salas-Salvado et al. 2005 (13)	53	84.8 ± 6.8 (nd)	9 (17)	44 (83)	15.8 ± 4.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Pelazza et al. 2020 (14)	22	nd (60,nd)	nd	nd	22.1 ± 3.2	1	4.5	0	0	21	95.5
Sousa et al. 2020 (15)	79	nd (65,90)	32 (40)	47 (60)	nd	69	87	10	13	0	0
Zekry et al. 2008 (16)	61	86.1 ± 6 (nd)	10 (16.4)	51 (83.6)	8.6 ± 2.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Droogsma et al. 2012 (17)	312	77.6 ± 5.7 (nd)	119 (38.1)	193 (61.9)	26.5	44	14.1	0	0	268	85.9
Iwanski et al. 2018 (18)	35	78.9 ± 8.72 (nd)	13 (37.1)	22 (62.9)	17.6	25	71.4	5	14.3	5	14.3
Rocapsara-Garcia et al. 2018 (19)	111	78.5 ± 6.3 (nd)	40 (36)	71 (64)	nd	75	67.6	21	18.9	15	13.5
Saragat et al. 2012 (20)	83	79.5 ± 3.8 (66,96)	29 (34.9)	54 (65.1)	24.6 ± 3.6	35	42.1	3	3.6	45	54.2
Tang et al. 2017 (21)	103	73 ± 3.2 (nd)	nd	nd	18.2 ± 1	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Verhaar et al. 2020 (22)	129	68 ± 7.8 (nd)	67 (51.9)	62 (48.1)	25	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Suominen et al. 2015 (23)	40	78.2 ± 5.5 (64,nd)	21 (53)	19 (47)	nd	17	43	0	0	23	57
Vellas et al. 2005 (24)	523	76.3 ± 6.3 (nd)	nd	nd	nd	135	25.8	0	0	388	74.2

SD: standard deviation; nd: no data.

Table IV. BMI results and number of patients malnourished, with proper nutritional status and overweight or obese

Study	Numer of participants	Age ± SD (min, max)	Gender		Mean BMI result ± SD	Malnourished		Proper nutritional status		Overweight or obese	
			Male n (%)	Female n (%)		n	%	n	%	n	%
Marino et al. 2015 (10)	36	74.2 ± 10.1 (54,90)	20 (27.8)	26 (72.2)	24.7 ± 4.4	16	43.7	12	34.3	8	21.9
Pelazza et al. 2020 (14)	22	nd (60,nd)	nd	nd	27.5 ± 5.2	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Sousa et al. 2020 (15)	79	nd (65,90)	32 (40)	47 (60)	nd	13	17	35	44	31	39
Zekry et al. 2008 (16)	61	86.1 ± 6 (nd)	10 (16.4)	51 (83.6)	23.2 ± 4.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Droogsma et al. 2012 (17)	312	77.6 ± 5.7 (nd)	119 (38.1)	193 (61.9)	26.2 ± 4.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Ivanski et al. 2018 (18)	35	78.9 ± 8.7 (nd)	13 (37.1)	22 (62.9)	26.2	0	0	8	22.9	28	80
Rocasparra-García et al. 2018 (19)	111	78.5 ± 6.4 (nd)	40 (36)	71 (64)	26.4 ± 3.7	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Kimura et al. 2019 (25)	318	78.3 ± 5.6 (nd)	nd	nd	21.9 ± 3.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Saragat et al. 2012 (20)	83	79.5 ± 3.8 (66,96)	29 (34.9)	54 (65.1)	26.5 ± 4.5	4	5.7	31	37.3	48	57.8
Wu et al. 2020 (26)	157	79.4 ± 7.9 (nd)	52 (33.1)	105 (66.9)	24.1 ± 3.7	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Mathysa et al. 2017 (27)	16	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Martin et al. 2018 (28)	71	77.5 ± 7.7 (nd)	18 (25.4)	53 (74.6)	27.5 ± 3.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Faxen-Ivring et al. 2005 (29)	93	80.5 ± 6.8 (nd)	26 (28)	67 (72)	23 ± 4.4	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Verhaar et al. 2020 (22)	129	68 ± 7.8 (nd)	67 (51.9)	62 (48.1)	25 ± 3.7	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Droogsma et al. 2013 (30)	303	79.4 ± 5.5 (nd)	112 (37)	191 (63)	26.5 ± 4	nd	nd	nd	nd	nd	nd

(Continues on next page)

Table IV (cont.). BMI results and number of patients malnourished, with proper nutritional status and overweight or obese

Study	Number of participants	Age $\pm$ SD (min, max)	Gender		Mean BMI result $\pm$ SD	Malnourished		Proper nutritional status		Overweight or obese	
Kimura et al. 2018 (31)	205	77.2 $\pm$ 5.1 (nd)	75 (36.6)	130 (63.4)	21.9 $\pm$ 3.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Weiner et al. 2009 (32)	11	71 (61.89)	6 (54.5)	5 (45.5)	27.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Burns et al. 2011 (33)	70	74.9 $\pm$ 6.7 (nd)	nd	nd	25 $\pm$ 3.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lee et al. 2020 (34)	125	79.5 $\pm$ 7.9 (65.89)	40 (32)	85 (68)	24.1 $\pm$ 3.7	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Suominen et al. 2015 (23)	40	78.2 $\pm$ 5.5 (64,nd)	21 (53)	19 (47)	26.3 $\pm$ 3.6	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Alosco et al. 2017 (35)	986	76.1 $\pm$ 10.8 (30,105)	547 (55.5)	439 (44.5)	25.4 $\pm$ 4.5	38	3.9	406	41.2	542	55
Vidoni et al. 2011 (36)	100	75 $\pm$ 7.9 (nd)	58 (58)	42 (42)	25.6 $\pm$ 3.7	2	2	41	41	57	57
Intebi et al. 2002 (37)	15	71.3 $\pm$ 7.4 (55.82)	6 (40)	9 (60)	25.5 $\pm$ 5.1	0	0	10	66.7	5	33.3
Venturelli et al. 2016 (38)	85	76 $\pm$ 4 (nd)	27 (32)	58 (68)	23 $\pm$ 4	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Theodoropoulou et al. 2012 (39)	27	72.6 $\pm$ 4.7 (nd)	10 (37)	17 (63)	27.2 $\pm$ 7.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Wang et al. 2004 (40)	51	76.2 $\pm$ 7.4 (nd)	29 (56.9)	22 (43.1)	21.5 $\pm$ 3.6	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Noreik et al. 2015 (41)	6	69.2 $\pm$ 7.5 (57.78)	2 (33.3)	4 (66.7)	23.8 $\pm$ 2.6	0	0	5	83.3	1	16.7
Vellas et al. 2005 (24)	523	76.3 $\pm$ 6.3 (nd)	nd	nd	23.8 $\pm$ 3.8	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Pegueroles et al. 2018 (42)	162	73.3 $\pm$ 6 (56.89)	82 (50.6)	80 (49.4)	27.4 $\pm$ 4	0	0	52	32.1	110	67.9
Moody et al. 2021 (43)	52	71.9 $\pm$ 7.4 (nd)	31 (59.6)	21 (40.4)	27.9 $\pm$ 6.1	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Astrup et al. 2008 (44)	228	69.8 $\pm$ 10.1 (38.92)	125 (55)	103 (45)	25.7 $\pm$ 4.2	0	0	197	86.4	31	13.6
Cezar et al. 2021 (45)	19	79 $\pm$ 5.4 (65,nd)	10 (52.6)	9 (47.4)	26.2 $\pm$ 3.6	nd	nd	nd	nd	nd	nd

SD: standard deviation; nd: no data.

Table V. MNA-SF score and number of patients malnourished, with risk of malnutrition and proper nutritional status

Study	Participants	Age $\pm$ SD (min, max)	Gender		Mean MNA-SF score $\pm$ SD	Risk of malnutrition		Malnourished		Proper nutritional status	
			Male <i>n</i> (%)	Female <i>n</i> (%)		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Kimura et al. 2019 (25)	318	78.3 $\pm$ 5.6 (nd)	nd	nd	10.7 $\pm$ 2.1	171	53.8	26	8.2	121	38.1
Kimura et al. 2018 (31)	205	77.2 $\pm$ 5.1 (65,89)	75 (36.6)	130 (63.4)	11.7 $\pm$ 1.9	nd	nd	nd	nd	nd	nd

SD: standard deviation; nd: no data.

Table VI. m-MNA score and number of patients malnourished, with risk of malnutrition and proper nutritional status

Study	Participants	Age $\pm$ SD (min, max)	Gender		Mean MNA-SF score $\pm$ SD	Risk of malnutrition		Malnourished		Proper nutritional status	
			Male <i>n</i> (%)	Female <i>n</i> (%)		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Noreik et al. 2015 (41)	6	69.2 $\pm$ 7.5 (57,78)	2 (33.3)	4 (66.7)	13.2 $\pm$ 1.2	0	0	0	0	6	100

SD: standard deviation; nd: no data.

NUTRITIONAL STATUS - OTHER SCREENING TOOLS

In addition to Mini-Nutritional Assessment and Body Mass Index, two questionnaires were used to assess the nutritional status - Mini-Nutritional Assessment - short form (MNA-SF) and modified-Mini-Nutritional Assessment.

According to MNA-SF most of the respondents (53.8 %) were at risk of malnutrition, 8.2 % were malnourished and 38.1 % had proper nutritional status. Results are shown in table V. There was only one study in which m-MNA was used (41) and it resulted in all respondents having proper nutritional status. Detailed data from this study was shown in table VI.

DISCUSSION

The prevalence of dementia is rising and it is not a part of healthy aging. Nutritional deficiencies are a frequent problem in patients with Alzheimer's disease (46) and can lead to reduced consumption and malnutrition. At each stage of the disease, these problems may be different, but they overlap with the progression. We can observe changes in eating habits such as reduced food intake due to problems with eating (both due to motor disorders and lack of awareness of supporting techniques) and the effects of certain medications that reduce

appetite and consumption (8). Navrátilová et al. (47) study shown that even with normal voluntary calorie intake, AD patients were undernourished. It is worth emphasizing that patients may also have difficulties with shopping or preparing meals.

Swallowing disorders are a common and serious disorder in AD patients. It is estimated that it may affect 13-57 % (8) of patients and significantly influence the progression of the disease and the development of malnutrition. For this reason, all patients with AD should be screened for dysphagia with questionnaires and if necessary in-depth investigations. If swallowing disorders are diagnosed, nutritional intervention should be instituted immediately. It may consist of texture modified diet (depending on the results of the test, a safe consistency should be selected for the patient). If the consistency selected for the patient is not able to ensure an adequate energy supply, additional Food for Special Medical Purposes (FSMP) should be interpolated. If the texture-modified diet is not effective and the patient nutritional status is worsening, artificial nutrition treatments such as enteral or parenteral nutrition should be considered.

Adequate intake of energy and nutrients is crucial in the development of dementia, contributing to inflammation, oxidative stress, and vascular damage. Key ingredient deficiencies may contribute to cognitive impairment and the progression of existing dysfunction.

Due to the complex nature of Alzheimer's disease, treatment and all therapeutic methods used should be discussed and agreed in an interdisciplinary team consisting of a doctor, nurse, dietitian, psychologist, speech therapist, neurologist, and physiotherapist (8,48,49).

Malnutrition can be observed prior to the symptoms of dementia (46) and it could have a negative influence on the progression of the disease (11). All these elements contribute to the importance of the topic and increasing knowledge of malnutrition in AD patients. This review aimed to assess the prevalence of malnutrition in patients diagnosed with AD.

Prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease is a poorly understood issue and this review showed that there are few studies focusing on this area. To our knowledge this is a first qualitative review on the prevalence of malnutrition in patients with AD. The strong point of this review is the satisfactory bias assessment for the included studies. This study reported several key observations.

First, most of the studies included in this review did not look directly at prevalence of malnutrition but we extracted information about nutritional status from studies on other topics. That could be a reason for incomplete data in many studies. In studies with Mini-Nutritional Assessment, we could not evaluate nutritional status of almost 16 % of respondents because the lack of data. In studies with BMI the same problem was observed in more than 61 % of respondents.

Prevalence of malnutrition according to MNA ranged from 0 % (14,17,23,24) to 18.9 % (19). Maximum percentage of patients with risk of malnutrition was 87 % (15) and minimum was 4.5 % (14). Rocapsana- Garcia et al. (19) study showed the highest sum of patients who were malnourished or at risk of malnutrition (86.48 %). What is worth mentioning there was one study (15) with 0 % patients with proper nutritional status. On the other hand, there were four studies (14,17,23,24) that claimed none of the patients were malnourished and that patients with proper nutritional status represent 57 % to 95.5 % of respondents.

Second, when it comes to nutritional assessment based on Body Mass Index we perceived a problem with discrepancies in the interpretations, and therefore reference values were suggested in the Materials and Methods section. Currently, the GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) criteria should be used to assess the nutritional status (50), however, due to the lack of use of this method by authors in the included studies, we were not able to use it for the systematic review. The highest rate of patients with malnutrition was 43.70 % (10) but in majority of studies it was less than 5.70 % (35,36,37,41,42,44). Interestingly, some studies indicated patients with excess of body mass. The highest percentage was 80 % (18) and the lowest 16.70 % (41). However, it is not possible to interpret this data without detailed information about body composition, unintentional weight loss, reduced food consumption etc. What is worth mentioning BMI carries a high risk of underestimation, especially in the elderly so it should be used as a part of broader nutritional status assessment such as Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM).

When we compared the results from studies that measured nutritional status with both tools (MNA and BMI) occurrence of malnutrition is higher according to MNA than to BMI (18). It shows that there is a need for other tools for the evaluation of the prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease. Also, a standardized method of nutritional status assessment for a group of patients with Alzheimer's disease is required. There was a problem comparing the results with the MNA-SF due to the small number of studies using the tool included. We mentioned only two studies that evaluated nutritional status according to MNA-SF (5,25) and the prevalence of malnutrition was 8.2 %. Modified - Mini-Nutritional Assessment is a modified form of the Mini-Nutritional Assessment used in one study (41). This questionnaire consists of BMI, weight change in the last 3 months, mobility, dependence on food intake, number of main meals consumed per day, fluid intake and subjective assessment of overall health compared to healthy peers. Patients were categorized as well-nourished, at risk of malnutrition, or malnourished. According to a study using this tool, all participants were in a normal nutritional state (41). Due to only some common elements, it is impossible to clearly compare the results of modified-MNA with MNA-SF, therefore these methods can be treated as a supplement to the screening assessment of nutritional status.

This systematic review shows a high prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease. However, large diversity of used methodology and assessment methods resulted in significant differences in observed epidemiology. There is a need for a wide-spread use of unified methods for nutritional status assessment suggested by scientific societies to present real prevalence data in epidemiological studies.

LIMITATIONS

Several major limitations were noted in the development of this systematic review. There were a lot of studies that took into consideration patients without diagnosis or with possible or probable Alzheimer's disease. This group is not a representative sample of the population of patients with AD. Likewise, frequently there wasn't clear information about the diagnosis of the disease. Also, there was a lack of direct research aimed to indicate the prevalence of malnutrition in patients with Alzheimer's disease. The data about nutritional status were rather supplementary than essential in included studies. Another problem that appears is discrepancies in the interpretation of the Body Mass Index, which is implicated in difficulties in data interpretation, especially in the context of the current malnutrition diagnosis proposed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition. Finally, discrepancies in the presentation of nutritional assessment data, different outcomes indicated by the researchers, and lack of a control group in many studies indisposed to performing a meta-analysis of presented results.

One of the weak points of every review is the poor author's response indicator, which had a great impact on the decision about the exclusion study for further analysis.

CONCLUSION

In conclusion, it is difficult to clearly indicate the scale of malnutrition among patients with Alzheimer's disease, because the data range from 0 % to 43.7 % depending on the applied methods. The wide range of results illustrated how the current understanding of routine nutritional assessment is limited. There is an urgent need for a standardized protocol for the diagnosis of AD taking into account nutritional status. Due to the high prevalence and associated primary and secondary consequences of malnutrition, it seems that systematic screening of at-risk populations should be crucial to healthcare strategies especially based on the recommended current methods of nutritional assessment (e.g. GLIM) which were not used in the studies included in the review. This review also identified the gap in current research on malnutrition in Alzheimer's disease and the need for further high-quality research.

REFERENCES

- Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:524820. DOI: 10.1155/2013/524820
- Robinson N, Grabowski P, Rehman I. Alzheimer's disease pathogenesis: Is there a role for folate? *Mech Ageing Dev* 2018;174:86-94. DOI: 10.1016/j.mad.2017.10.001
- Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(16):3892. DOI: 10.3390/ijms20163892
- Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am* 2019;103(2):263-93. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.009
- Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, Saji N, Niida S, Toba K, et al. Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2019;11(8):1951. DOI: 10.3390/nu11081951
- Taylor MK, Swerdlow RH, Sullivan DK. Dietary Neuroketotherapeutics for Alzheimer's Disease: An Evidence Update and the Potential Role for Diet Quality. *Nutrients* 2019;11(8):1910. DOI: 10.3390/nu11081910
- Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014;10(4):485-502. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.05.1771
- Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr* 2015;34(6):1052-73. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.09.004
- Wang PN, Yang CL, Lin KN, Chen WT, Chwang LC, Liu HC. Weight loss, nutritional status and physical activity in patients with Alzheimer's disease. A controlled study. *J Neurol* 2004;251(3):314-20. DOI: 10.1007/s00415-004-0316-4
- Marino LV, Ramos LF, Chiarello PG. Nutritional status according to the stages of Alzheimer's disease. *Agging Clin Exp Res* 2015;27(4):507-13. DOI: 10.1007/s40520-014-0302-3
- Izquierdo Delgado E, Gutiérrez Ríos R, Andrés Calvo M, Repiso Gento I, Castrillo Sanz A, Rodríguez Herrero R, et al. Nutritional status assessment in Alzheimer disease and its influence on disease progression. *Neurologia (Engl Ed)* 2020;S0213-4853(19)30148-3. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.11.005
- Brockner P, Benhamidat T, Benoit M, Staccini P, Bertogliati C, Guérin O, et al. Etat nutritionnel et maladie d'Alzheimer: résultats préliminaires de l'étude REAL.FR [Nutritional status and Alzheimer's disease: preliminary results of the REAL.FR study]. *Rev Med Interne*. 2003;24 Suppl 3:314s-318s. French. DOI: 10.1016/s0248-8663(03)80689-6
- Salas-Salvado J, Torres M, Planas M, Altimir S, Pagan C, Gonzalez ME, et al. Effect of oral administration of a whole formula diet on nutritional and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Clin Nutr* 2005;24(3):390-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.12.006
- Pelazza B, Rosa P, Borges L, Parizotto C, Verbanek J, Silva D, et al. Nutritional profile and biochemical alterations in non-institutionalized senior citizens with Alzheimer disease: a case-control study. *Bioscience Journal* 2020;36(6):2315-29. DOI: 10.14393/BJ-v36n6a2020-49979
- de Sousa OV, Mendes J, Amaral TF. Nutritional and Functional Indicators and Their Association With Mortality Among Older Adults With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2020;35:1533317520907168. DOI: 10.1177/1533317520907168
- Zekry D, Herrmann FR, Grandjean R, Meynet MP, Michel JP, Gold G, et al. Demented versus non-demented very old inpatients: the same comorbidities but poorer functional and nutritional status. *Age Ageing* 2008;37(1):83-9. DOI: 10.1093/ageing/afm132
- Droogsma E, van Asselt DZ, Schölzel-Dorenbos CJ, van Steijn JH, van Walderveen PE, van der Hooft CS. Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer's disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2013;17(7):606-10. DOI: 10.1007/s12603-013-0032-9
- Ivanski F, Nascimento LP, Fermine BL, Bonini JS, Silva WCFND, Valério JMS, et al. Nutritional evaluation of geriatric patients with Alzheimer's disease in Southern Brazil: case-control study. *Nutr Hosp* 2018;35(3):564-9. English. DOI: 10.20960/nh.1626
- Rocaspana-García M, Blanco-Blanco J, Arias-Pastor A, Gea-Sánchez M, Piñol-Ripoll G. Study of community-living Alzheimer's patients' adherence to the Mediterranean diet and risks of malnutrition at different disease stages. *PeerJ* 2018;6:e5150. DOI: 10.7717/peerj.5150
- Saragat B, Buffa R, Mereu E, Succa V, Cabras S, Mereu RM, et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2012;16(3):231-6. DOI: 10.1007/s12603-011-0347-3
- Tang Y, Lin X, Lin XJ, Zheng W, Zheng ZK, Lin ZM, et al. Therapeutic efficacy of neuromuscular electrical stimulation and electromyographic biofeedback on Alzheimer's disease patients with dysphagia. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(36):e8008. DOI: 10.1097/MD.00000000000008008
- Verhaar BJH, de Leeuw FA, Doorduijn AS, Fieldhouse JLP, van de Rest O, Teunissen CE, et al. Nutritional status and structural brain changes in Alzheimer's disease: The NUDAD project. *Alzheimers Dement (Amst)* 2020;12(1):e12063. DOI: 10.1002/dad2.12063
- Suominen MH, Puranen TM, Jyväkorpi SK, Eloniemi-Sulkava U, Kautiainen H, Siljämäki-Ojansuu U, et al. Nutritional Guidance Improves Nutrient Intake and Quality of Life, and May Prevent Falls in Aged Persons with Alzheimer Disease Living with a Spouse (NuAD Trial). *J Nutr Health Aging* 2015;19(9):901-7. DOI: 10.1007/s12603-015-0558-0
- Vellas B, Lauque S, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cortes F, Nourhashemi F, et al. REAL.FR Group. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J Nutr Health Aging* 2005;9(2):75-80.
- Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, Saji N, Niida S, Toba K, et al. Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2019;11(8):1951. DOI: 10.3390/nu11081951
- Wu YH, Lee HN, Chang YS, Wu CH, Wang CJ. Depressive symptoms were a common risk factor for pre-frailty and frailty in patients with Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;89:104067. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104067
- Mathys J, Gholamrezaee M, Henry H, von Gunten A, Popp J. Decreasing body mass index is associated with cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's pathology in MCI and mild dementia. *Exp Gerontol* 2017;100:45-53. DOI: 10.1016/j.exger.2017.10.013
- Martín ISM, Barato VP, Oliva SL, Rodríguez M, Yurrita LC, Cabañas MJ, et al. Body Composition, Dietary, and Gustatory Function Assessment in People with Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2018;33(8):508-15. DOI: 10.1177/1533317518782173
- Faxén-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing*. 2005 Mar;34(2):136-41. DOI: 10.1093/ageing/afi023
- Droogsma E, van Asselt DZ, van Steijn JH, Schuur T, Huinink EJ. Effect of long-term treatment with galantamine on weight of patients with Alzheimer's dementia. *J Nutr Health Aging* 2013;17(5):461-5. DOI: 10.1007/s12603-012-0420-6
- Kimura A, Sugimoto T, Niida S, Toba K, Sakurai T. Association Between Appetite and Sarcopenia in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Front Nutr* 2018;5:128. DOI: 10.3389/fnut.2018.00128
- Weiner MF, de la Plata CM, Fields BA, Wornack KB, Rosenberg RN, Gong YH, et al. Brain MRI, apolipoprotein E genotype, and plasma homocysteine in Amer-

- ican Indian Alzheimer disease patients and Indian controls. *Curr Alzheimer Res* 2009;6(1):52-8. DOI: 10.2174/156720509787313952
33. Burns JM, Johnson DK, Watts A, Swerdlow RH, Brooks WM. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol* 2010;67(4):428-33. DOI: 10.1001/archneurol.2010.38
34. Lee HN, Chang YS, Wu YH, Wu CH, Wang CJ. Sarcopenia in female patients with Alzheimer's disease are more likely to have lower levels of haemoglobin and 25-hydroxyvitamin D. *Psychogeriatrics* 2020;20(6):858-64. DOI: 10.1111/psyg.12593
35. Allosco ML, Duskin J, Besser LM, Martin B, Chaisson CE, Gunstad J, et al. Modeling the Relationships Among Late-Life Body Mass Index, Cerebrovascular Disease, and Alzheimer's Disease Neuropathology in an Autopsy Sample of 1,421 Subjects from the National Alzheimer's Coordinating Center Data Set. *J Alzheimers Dis* 2017;57(3):953-68. DOI: 10.3233/JAD-161205
36. Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, Burns JM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology* 2011;77(21):1913-20. DOI: 10.1212/WNL.Ob013e318238eec1
37. Intebi AD, Garau L, Brusco I, Pagano M, Gaillard RC, Spinedi E. Alzheimer's disease patients display gender dimorphism in circulating anorectic adipokines. *Neuroimmunomodulation* 2002-2003;10(6):351-8. DOI: 10.1159/000071476
38. Venturelli M, Cè E, Limonta E, Muti E, Scarsini R, Brasioli A, et al. Possible Predictors of Involuntary Weight Loss in Patients with Alzheimer's Disease. *PLoS One* 2016;11(6):e0157384. DOI: 10.1371/journal.pone.0157384
39. Theodoropoulou A, Metallinos IC, Psyrogiannis A, Vagenakis GA, Kyriazopoulou V. Ghrelin and leptin secretion in patients with moderate Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2012;16(5):472-7. DOI: 10.1007/s12603-012-0058-4
40. Wang PN, Yang CL, Lin KN, Chen WT, Chwang LC, Liu HC. Weight loss, nutritional status and physical activity in patients with Alzheimer's disease. A controlled study. *J Neurol* 2004;251(3):314-20. DOI: 10.1007/s00415-004-0316-4
41. Noreik M, Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, Bauer A, Bührle CP, et al. Changes in Nutritional Status after Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert in Alzheimer's Disease--Results of a Phase I Study. *J Nutr Health Aging* 2015;19(8):812-8. DOI: 10.1007/s12603-015-0595-8
42. Pegueroles J, Jiménez A, Vilaplana E, Montal V, Carmona-Iragui M, Pané A, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study. *Oncotarget* 2018;9(78):34691-34698. DOI: 10.18632/oncotarget.2616
43. Moody JN, Valerio KE, Hasselbach AN, Prieto S, Logue MW, Hayes SM, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Body Mass Index and Polygenic Risk for Alzheimer's Disease Predict Conversion to Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021;76(8):1415-22. DOI: 10.1093/gerona/glab117
44. Astrup A, Meier DH, Mikkelsen BO, Villumsen JS, Larsen TM. Weight loss produced by tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheimer's disease. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(6):1363-9. DOI: 10.1038/oby.2008.56
45. Cezar NOC, Ansai JH, Oliveira MPB, da Silva DCP, Gomes WL, Barreiros BA, et al. Feasibility of improving strength and functioning and decreasing the risk of falls in older adults with Alzheimer's dementia: a randomized controlled home-based exercise trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;96:104476. DOI: 10.1016/j.archger.2021.104476
46. Sun J, Wen S, Zhou J, Ding S. Association between malnutrition and hyperhomocysteine in Alzheimer's disease patients and diet intervention of betaine. *J Clin Lab Anal* 2017;31(5):e22090. DOI: 10.1002/jcla.22090
47. Navrátilová M, Jarkovský J, Češková E, Leonard B, Sobotka L. Alzheimer Disease: Malnutrition and Nutritional Support. *Clinical and Experimental Pharmacology and Psychology* 2007;34(1):S11-S13.
48. Doorduijn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, de Leeuw FA, Hendriksen HMA, Teunissen CE, et al. Nutritional Status Is Associated with Clinical Progression in Alzheimer's Disease: The NUDAD Project. *J Am Med Dir Assoc* 2023;24(5):638-44.e1. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.10.020
49. Mira A, Gonçalves R, Rodrigues IT. Dysphagia in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2022;16(3):261-9. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2021-0073
50. Lewandowicz-Umyszkiewicz M, Wieczorowska-Tobis K. Nowe kryteria diagnozowania niedożywienia. *Geriatria* 2019;13:101-5.



Artículo Especial

XV Lección Jesús Culebras. Nutriendo en el domicilio *XV Jesús Culebras Lecture. Providing nutrition support at home*

Carmina Wanden-Berghe Lozano

Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante

Resumen

La nutrición artificial domiciliaria (NAD) en España ha experimentado un notable desarrollo a lo largo de las últimas décadas, gracias a la constante labor del grupo NADYA (Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria). Desde su fundación en 1992, este grupo ha desempeñado un papel fundamental como organismo de referencia en la recopilación de datos, la estandarización de buenas prácticas y el impulso del conocimiento en este campo terapéutico esencial.

Este artículo profundiza en la evolución y el impacto de NADYA, desglosando las diferentes etapas clave que han marcado su trayectoria. A lo largo de los años, su trabajo ha contribuido a una significativa mejora en la calidad de vida de los pacientes que requieren soporte nutricional especializado en sus hogares. Asimismo, ha favorecido la optimización de protocolos clínicos, permitiendo una mayor eficiencia y seguridad en los tratamientos.

Además de su labor investigadora y asistencial, NADYA ha jugado un papel clave en la formación de profesionales sanitarios y en la concienciación sobre la importancia de la nutrición artificial domiciliaria dentro del sistema de salud español. Su compromiso ha sido decisivo para la expansión del conocimiento y el desarrollo de estrategias que garanticen una atención integral y accesible para los pacientes.

Este artículo no solo revisa los avances logrados hasta la fecha, sino que también analiza los retos actuales y futuros en el ámbito de la NAD en España.

Palabras clave:

Nutrición artificial domiciliaria. Grupo NADYA. Calidad de vida.

Abstract

Home artificial nutrition (HAN) in Spain has undergone significant development over the past decades, largely due to the continuous efforts of the NADYA group (Home and Ambulatory Artificial Nutrition). Since its establishment in 1992, NADYA has played a crucial role as a reference organization in data collection, the standardization of best practices, and the promotion of knowledge in this essential therapeutic field.

This article explores the evolution and impact of NADYA, breaking down the key stages that have defined its trajectory. Over the years, its work has contributed to a considerable improvement in the quality of life of patients requiring specialized nutritional support at home. Additionally, it has facilitated the optimization of clinical protocols, ensuring greater efficiency and safety in treatments.

Beyond its research and clinical contributions, NADYA has been instrumental in training healthcare professionals and raising awareness about the importance of home artificial nutrition within the Spanish healthcare system. Its commitment has been essential for the expansion of knowledge and the development of strategies that ensure comprehensive and accessible patient care.

This article not only reviews the progress achieved thus far but also examines current and future challenges in the field of HAN in Spain.

Keywords:

Home artificial nutrition. NADYA group. Quality of life.

Recibido: 06/03/2025 • Aceptado: 06/03/2025

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Wanden-Berghe Lozano C. XV Lección Jesús Culebras. Nutriendo en el domicilio.
Nutr Hosp 2025;42(3):590-598
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.5818>

Correspondencia:

Carmina Wanden-Berghe Lozano.
Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital General
Universitario Dr. Balmis. Avda. Pintor Baeza, 12.
03010 Alicante
e-mail: carminaw@telefonica.net

Es un gran honor para mí dictar la XV Lección Jesús Culebras.

Quiero dar las gracias por haber sido designada, por la Junta Directiva y el Comité Científico Educativo de SENPE, para dictar la XV Lección Jesús Culebras en 2024 durante el 39.º Congreso de la Sociedad. Constituye para mí un auténtico honor y un placer rendir homenaje de esta forma a quien ha hecho tanto por la Nutrición en España. Este acto se inunda de tristeza por su reciente partida.

En la primera lección Jesús Culebras, en el congreso de Badajoz en el año 2010, el Dr. Antonio Pérez de la Cruz comentaba: “frente a lo habitual de celebrar eventos de este tipo *in memoriam*, tenemos la suerte de poder seguir contando con él, siempre joven, en activo y, con el mismo ímpetu e ilusión que le ha caracterizado durante toda su trayectoria profesional”. Él ya no está, pero les puedo asegurar que mantenía la misma ilusión que siempre le caracterizó.

Su último discurso público fue en la solemne sesión inaugural del curso académico de la universidad de Valladolid, celebrada el día 2 de febrero de 2024 (un mes antes de fallecer) en la Real Academia de Medicina y Cirugía, de donde era académico numerario. En él, repasó medio siglo de nutrición artificial, donde sin lugar a duda fue un protagonista principal. Fue un acto lleno de talento, profesionalidad y satisfacción. También, de gran preocupación de los más cercanos por su delicado estado de salud, del que Jesús era consciente y, a pesar de ello, había insistido en llegar hasta Valladolid para dictar su último discurso y compartir un tiempo, con vino de honor incluido, donde todos los asistentes, familia, amigos y colegas pudieron expresarle su cariño, respeto y admiración. Jesús estaba feliz por haber podido cumplir ese objetivo y se proponía planificar otro nuevo objetivo a corto plazo, en una negociación permanente que mantenía abierta contra lo inevitable.

Podría decir muchas cosas sobre la extraordinaria trayectoria profesional de Jesús Culebras, ya es conocida por todos y solo repetiría lo que ya se ha dicho y escrito en innumerables ocasiones. Me gustaría destacar al Jesús cotidiano que mantenía su brillantez y peculiaridad en todo lo que abordaba en su día a día, desde convertirse en un fantástico cocinero, un perfecto jardinero, magnífico anfitrión y, por supuesto, buen amigo. Continuaba preocupado y seguía atento a la evolución de su amada revista *Nutrición Hospitalaria*, planteando siempre nuevas posibles iniciativas. Inteligente, creativo, y con una gran fuerza interior que le permitía afrontar las vicisitudes de sus patologías de forma admirable.

En los últimos días, Jesús, sabedor de que no podría estar aquí dirigiendo esta Lección, como hacía todos los años, me pidió que hiciera dos cosas, que hablara bien de él y que les dijera que el epitafio que él había elegido es «Jesús Culebras hizo más bien que mal».

Cuando me llamó Jesús para darme la noticia de que me habían concedido el premio me dijo, a que sé de qué vas a hablar, de lo que has hecho toda tu vida, que te la has pasado nutriendo en el domicilio y, efectivamente, tenía razón.

NUTRIENDO EN EL DOMICILIO

Mi primer contacto con la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral, hoy Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo –SENPE– fue en 1992, movida por buscar un foro que me dirigiera a formarme adecuadamente en Nutrición Clínica, asistí a

su congreso y ya me quedé. Mi interés nacía del encargo que me había hecho mi gerente de área, el Dr. Carles Mayordomo en 1991, que en el desarrollo de sus estrategias gerenciales me había dado la responsabilidad de crear una unidad de hospitalización a domicilio en el hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, Alicante, y de que me encargara de la nutrición clínica intra y extrahospitalaria.

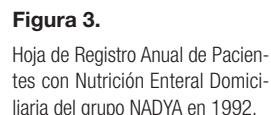
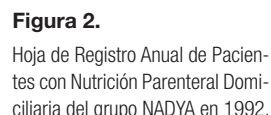
En la SENPE tuve la oportunidad de conocer a profesionales muy interesantes y valiosos que me han enseñado mucho durante mi trayectoria profesional. Entre ellos, en aquel momento, las Dras. Gómez Candela y Cos Blanco, ambas del Hospital La Paz de Madrid. Presentaban en esos momentos la iniciativa de estudiar con más detalle la nutrición domiciliaria en nuestro país y propusieron la creación de un grupo de trabajo de Nutrición Artificial Domiciliaria Y Ambulatoria –NADYA–. Este proyecto proponía la formación de los profesionales implicados en esta asistencia nutricional, también formación dirigida de los pacientes que estando en su domicilio tenían que recibir algún tipo de nutrición artificial, el desarrollo de un registro a nivel nacional que pudiera dar información de todas las características de los pacientes y de esta modalidad asistencial y, por supuesto, la difusión de los resultados no solo de los datos del registro sino también de todas las iniciativas investigadoras del grupo de trabajo. Rápidamente solicité mi inclusión en el grupo y fui aceptada empezando a trabajar activamente en él.

NADYA - ETAPA DE CREACIÓN Y DESARROLLO

Fueron las Dras. Carmen Gómez Candela y Anne Cos Blanco (Fig. 1) las que iniciaron el grupo en 1992. Formularon la propuesta de que anualmente cada centro que voluntariamente quisiera participar, recogiera una serie de datos de los pacientes que estaban con nutrición en el domicilio ya fuera enteral o parenteral. Los datos incluían: algunos datos demográficos, inicio de tratamiento, diagnóstico, vía de acceso, pauta de infusión, complicaciones, reingresos hospitalarios, motivo de la suspensión del tratamiento en el caso de que a 31 de diciembre se hubiera retirado el tratamiento, datos sobre el grado de incapacidad, la situación laboral y una evaluación de dolor (Figs. 2 y 3). Los datos recogidos se analizarían y se publicarían en la revista *Nutrición Hospitalaria* que era y es el órgano de expresión de la Sociedad.

El registro no era el único objetivo del grupo, además existía una vocación por formar a los profesionales sobre el manejo de la nutrición domiciliaria y también de proporcionar materiales formativos para entrenar a los pacientes que tenían este tipo de tratamiento para su adecuada autoadministración.

Durante esa fase se publicó el manual de *Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. Procedimientos educativos* que recogía en su anexo I el diseño del Registro Nacional de Pacientes en NADYA y en el anexo II las Recomendaciones para la Práctica de la Nutrición Domiciliaria y Ambulatoria (1). En 1997 se publicó el primer resultado del registro correspondiente al año 1994 (2), se evaluaron 399 pacientes de los que 30 habían seguido tratamiento con nutrición parenteral. Le siguieron los informes de los años 1995, 1996 y 1999, junto con un artículo conceptual y otro sobre trasplante intestinal en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria (3-8).



NADYA - ETAPA DE TRANSICIÓN

Desde 2002 a 2005, en ella confluyeron elementos de la etapa anterior y elementos de la etapa venidera. El grupo fue coordinado por la Dra. Mercè Planas Vila (Fig. 4) que como ella misma comentaba “se detectó la necesidad de actualizar los registros de los pacientes, de hacerlos más simples y dinámicos, para permitir una mayor incorporación de pacientes que pudiera reflejar mejor la realidad del país en cuanto a este tipo de tratamiento”. Una gran aportación de esta etapa fue la informatización del registro, se facilitó mucho la recogida de datos de los pacientes, facilitando también una estadística descriptiva de las variables recogidas.

Se publicaron 6 artículos en este periodo (9-14). Un manual de nutrición enteral en atención primaria que pretendía ser un suplemento a cursos básicos en nutrición enteral domiciliaria dirigidos al área de salud (15), resumiendo toda la información útil para la práctica del soporte nutricional domiciliario por parte de los profesionales de atención primaria. Además de un manual de formación del paciente en Nutrición Parenteral Domiciliaria (16) que contiene tres versiones, cada una de ellas centrada en el tipo de vía de acceso y en el tipo de administración; cíclica o continua, y un manual de formación del paciente en Nutrición Enteral Domiciliaria (17).

También se crearon en esta etapa las estructuras necesarias para elaborar una guía de nutrición parenteral domiciliaria (NPD) que se realizaría en la etapa siguiente.

Se empezaron a organizar grupos monográficos dentro de NADYA para abordar específicamente actualizaciones y proyectos, algunos en colaboración con otras entidades.

- *Home Artificial Nutrition* (NAD) en colaboración con la ESPEN.
- Sepsis por catéter en pacientes con NPD. Este grupo de trabajo elaboró y publicó el documento “Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en pacientes con NPD” (18).
- Grupo de trabajo para la elaboración de Formularios de Consentimiento Informado. Concretamente, se desarrollaron los documentos de consentimiento informado para el

tratamiento con nutrición enteral domiciliaria (NED) y con NPD; para la colocación de sonda nasogástrica, de sonda gastroeyunal, de sonda de gastrostomía y de sonda de gastroeyunostomía para alimentación.

- Trasplante intestinal en pacientes con NPD. Grupo de trabajo que desarrolló el documento sobre el “Manejo de pacientes con intestino corto en programa de NPD y posibilidad de trasplante intestinal” (19).
- Calidad de vida.
- Grupo de Pediatría con el objetivo de optimizar el registro de los pacientes pediátricos en consenso con la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
- Enfermedad ósea en pacientes con tratamiento de NPD.
- Complicaciones hepáticas en pacientes con NPD.
- Enfermos paliativos con NAD.

ETAPA DE ESTABILIZACIÓN

Desde el año 2006 al año 2008, tomó el relevo de la dirección del grupo NADYA la Dra. Cristina de la Cuerda Compes (Fig. 5).

En este periodo se continúan con los proyectos iniciados por los grupos de trabajo, fruto de estos son los consentimientos informados, aprobados en el año 2007, se publica el “Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la osteopatía metabólica en el enfermo con nutrición parenteral domiciliaria” (20).

En coordinación con el entonces denominado Ministerio de Sanidad y Consumo, se elaboró la segunda edición de la guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. La elaboración de la primera edición de la guía se había abordado en un momento en el que la nutrición enteral domiciliaria no estaba aún regulada en el Sistema Nacional de Salud; se encontraba incluida entre las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, pero hasta entonces no existía una regulación específica. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud



Figura 4.

Etapa de transición del grupo NADYA, liderado por la Dra. Mercè Planas Vila.



Figura 5.

Periodo de estabilización del grupo NADYA.

y el Ministerio de Sanidad y Consumo decidieron abordar, mediante la creación de un grupo de trabajo con el comité interterritorial, en el que intervinieron la Sociedad de Endocrinología y Nutrición, y la Sociedad de Nutrición Parenteral y Enteral, la regulación de la nutrición enteral domiciliaria y fruto de ello fue la publicación de la Orden Ministerial de 11 de junio de 1998 en la que se regula como prestación financiada por el SNS, la primera norma que establecía las patologías y las situaciones clínicas que daban lugar a la indicación de tratamientos de nutrición enteral. Asimismo, se inició la oferta de productos dietéticos susceptibles de ser financiados por el Sistema Nacional de Salud para las patologías y situaciones clínicas señaladas en dicha normativa. Ya en aquella primera edición se anticipaba que la nutrición enteral domiciliaria no debía considerarse algo estático, sino que tenía que ir adaptándose a los continuos avances científicos, “por ello las Sociedades Científicas implicadas, el Ministerio de Sanidad, los Servicios de Salud e Insalud pretendemos una permanente actualización de esta guía que permita que los tratamientos se adecuen a los conocimientos que en cada momento se dispongan sobre la materia». Se publicó la segunda edición de la guía de nutrición enteral domiciliaria en el año 2008 y en esta ocasión fue el grupo NADYA en quien se encargó de su elaboración. El paso del tiempo y los cambios en la normativa reguladora de esta prestación con la Orden SCO/3858/2006, de 5 de diciembre, por la que se regulan y concretan los aspectos relacionados con la prestación de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud, definiendo los tipos de productos que, por sus características serían susceptibles de financiación pública, de acuerdo con las patologías, situaciones clínicas y demás requisitos que regula el Real Decreto 1030/2006, llevaron a la necesidad de actualizar la guía en esa segunda edición, para que los profesiona-

les sanitarios contaran con unas recomendaciones claras sobre la indicación de la nutrición (21).

Se desarrolló y se publicó la *Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria*, publicada por el Ministerio de Sanidad y Política Social (22), así mismo se publicó como suplemento en la revista *Nutrición Hospitalaria*.

Se revisaron y se actualizaron los materiales formativos del grupo, todos los manuales de NPD en sus diferentes modalidades de administración cíclica y continua y por las diferentes vías: catéter implantado y tunelizado.

Se inició la colaboración en los grupos de *Acute Intestinal Failure* y el de *Home Nutrition de la ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)*.

También se revisaron los datos que se recogían en el registro y se actualizaron mediante el consenso del grupo y se publicaron los resultados recogidos en 5 publicaciones correspondientes a los resultados de nutrición parenteral de los años 2004 y 2005, 2006, y de 2007 a 2009, y de nutrición enteral de los años 2007 y 2008 (23-27).

ETAPA DE CONSOLIDACIÓN

Desde el año 2009 al año 2020 recayó en mi persona el honor y la responsabilidad de coordinar el grupo (Fig. 6). Me ha parecido adecuado llamar a este periodo de consolidación con la interpretación de una fase caracterizada por el afianzamiento y fortalecimiento del grupo mediada por la integración y la participación.

Uno de los principales objetivos de esta etapa fue la de conseguir que los datos recogidos por el grupo fueran más explicativos para ello modificamos la base de datos para poder relacionar las



Figura 6.

Etapas de consolidación del grupo NADYA, coordinada por la Dra. Carmina Wanden-Berghe.

variables entre sí y para que se pudiera hacer una estadística inferencial, ya que hasta el momento solo teníamos resultados descriptivos. A partir de entonces pudimos conocer datos como que la media de edad de los pacientes con sonda nasogástrica era superior a la media de edad de los pacientes con cualquier otra vía (p -valor < 0,001). Se revisaron en dos ocasiones todos los datos y por consenso se decidió sobre diagnósticos, indicaciones, vías de administración, causas de finalización, cómo organizar los datos para que fueran lo más fiables posibles.

También se actualizó la página web del grupo haciéndola más amigable, fácil de navegar y con la organización de contenidos accesible y disponible.

Otro de los objetivos realizados fue adaptar el registro a la Ley de Protección de Datos e inscribir el registro en la Agencia Española de Protección de Datos, lo que se consiguió el 24 de febrero del año 2012 (Fig. 7).

Se decidió en el grupo que debíamos buscar una mayor consolidación del registro, buscando una mayor participación de centros que todavía no incluían a sus pacientes, y una mayor estabilidad y reconocimiento a nivel del estado español. Se decidió que una buena forma sería albergar el registro bajo el paraguas institucional del Instituto Carlos III (ISCIII), iniciamos conversaciones y se dio la oportunidad de que, utilizando la infraestructura que tienen en el departamento de enfermedades raras, pudieran desarrollar un registro espejo del que se estaba utilizando en NADYA (Fig. 8). De la mano del Dr. Manuel Posada de la Paz, en aquel momento director del departamento se hizo realidad esta iniciativa con gran esfuerzo por parte de todos y nuevamente revisando todas las variables y consensuándolas con un grupo de voluntarios del grupo NADYA. Los registros están funcionando, pero no operativos ya que las

peculiaridades inherentes a la forma en que NADYA introduce los datos y las dificultades informáticas y de seguridad del ISCIII aún no se han resuelto y es un tema que está en las manos de las actuales coordinadoras del grupo.

En cuanto a los materiales formativos, además de revisar y actualizar algunos de los manuales publicados, lo que se desarrollaron fueron vídeos formativos de NPD para las diferentes vías de administración: catéter implantado, catéter tunelizado y catéter central de inserción periférica (PICC) (Fig. 9).

Se consideró importante que el grupo fuera competitivo en proyectos de investigación y se optó a convocatorias de la Sociedad, consiguiendo dos becas: Estudio epidemiológico de la prevalencia del síndrome de intestino corto en España (28) y Evaluación del impacto de la formación y monitorización de los cuidados de catéteres con realidad virtual y una *app* en pacientes adultos con nutrición parenteral domiciliaria.

Se estableció una política de difusión de resultados, decidiendo publicar anualmente el informe de NPD y cada 2 años los de NED, en total 16 artículos publicados en la revista *Nutrición Hospitalaria* (29-44).

A partir del 2021 ha tomado el relevo un nuevo equipo coordinador del grupo NADYA que probablemente configuren la etapa de "innovación"; un relevo con muchas ganas de hacer cosas y que está formado por los Dres. Cristina Campos, Gabriela Lobo y Luis Miguel Luengo.

Durante toda esta historia de lo que estamos realmente satisfechos es de que siempre se ha conseguido cumplir con los objetivos básicos del grupo: "el desarrollo del registro de nutrición domiciliaria", "la formación en nutrición domiciliaria" y "la difusión científica".

ALGUNOS RESULTADOS DEL REGISTRO NADYA DESDE SU INICIO

Los centros participantes que introducen datos de sus pacientes han ido incrementándose a lo largo de los años, no olvidemos que es un registro voluntario, inicialmente con 10 centros y con 50 en la actualidad.

El registro nos permite tener una aproximación a la prevalencia real de este tipo de tratamiento médico nutricional domiciliario en nuestro país, centrándonos en la NPD en 2021 fue de 6,1 pacientes.

Los diagnósticos que ha motivado la necesidad de NPD fundamentalmente ha sido el paciente oncológico y el motivo de la indicación el síndrome de intestino corto que se ha mantenido siempre muy por encima de otras indicaciones, en 2012 era del

40,8 %. La vía de acceso más utilizada, tradicionalmente ha sido y sigue siendo el catéter tunelizado (40 % en 2021), aunque en algún momento ha sido superada por el catéter implantado de forma puntual y observándose un aumento en la elección de los catéteres centrales de inserción periférica que se empezaron a registrar con un 6,5 % en 2011 y que en 2021 alcanza el 29,2 %.

La causa de finalización del tratamiento de NPD siempre ha sido el fallecimiento, 52,3 % en 2021.

Todavía quedan muchas cosas por hacer y el grupo NADYA seguirá trabajando en ellas.

Quiero agradecer a la SENPE y a los compañeros que la integran; la aceptación, la oportunidad, el apoyo, la compañía y la comprensión con que me han regalado en toda mi trayectoria profesional ligada siempre a la Sociedad.

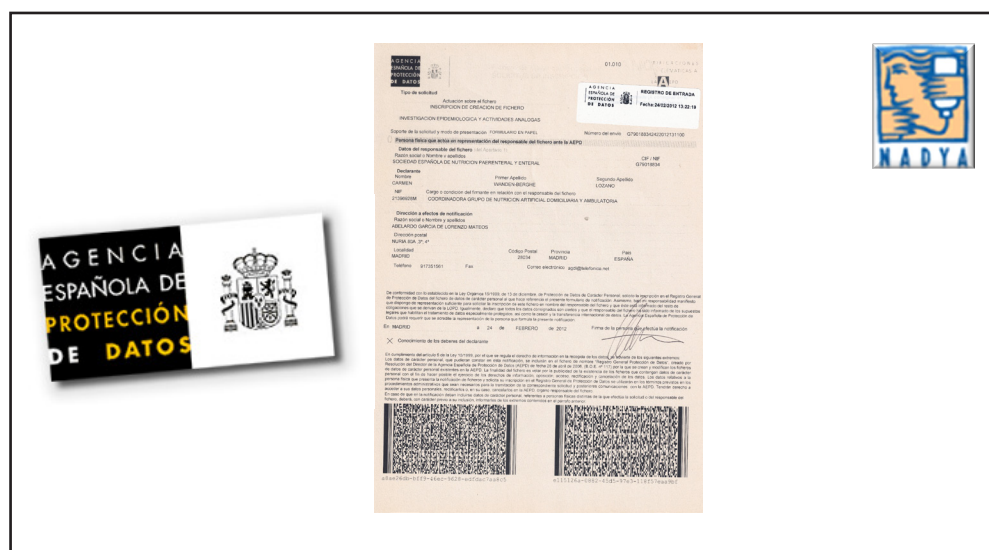


Figura 7.

Inscripción del registro NADYA en la Agencia Española de Protección de Datos.

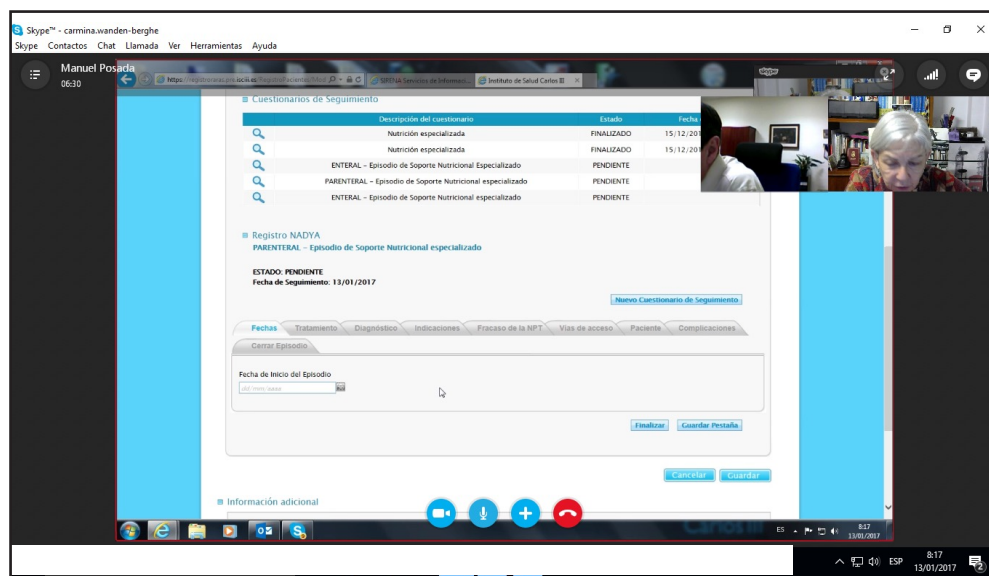
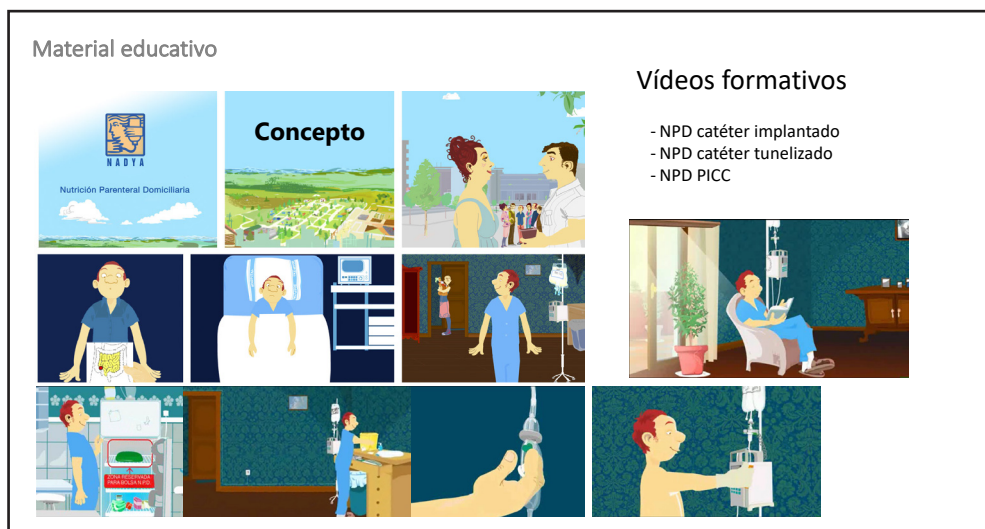


Figura 8.

Cuestionarios de nutrición enteral y parenteral en el Registro del Instituto Carlos III.

**Figura 9.**

Vídeos de formación en la administración y manejo de los catéteres de nutrición parenteral.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo NADYA, Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral. Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. Procedimientos educativos. Zaragoza, España: Ebro Libro SL; 1996.
- Gómez Candela C, De Cos AI; Grupo NADYA. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1994. Grupo NADYA. Nutr Hosp 1997;12(1):20-7.
- De Cos Blanco AI, Gómez Candela C; Grupo NADYA. Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA). Nutrición parenteral. Nutr Hosp 1995;10(5):252-7.
- De Cos Blanco AI, Gómez Candela C; Grupo NADYA. Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA). Nutrición enteral. Nutr Hosp 1995;10(5):246-51.
- Gómez Candela C, de Cos AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Celador A, et al. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1995. Grupo NADYA-SENPE. Nutr Hosp 1998;11(3):144-52.
- Gómez Candela C, de Cos AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Carrera JA, et al. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1996. Grupo NADYA-SENPE. Nutr Hosp 1999;14(4):145-52.
- Gómez Candela C, de Cos AI, Iglesias Rosado C, Planas Vilá M, Castellá M, García Luna PP, et al. Nutrición enteral domiciliaria. Informe anual 1999. Grupo NADYA-SENPE. Nutr Hosp 2002;17(1):28-33.
- De Cos AI, Gómez Candela C, Vázquez C, López Santamaría M, Vicente E y Grupo NADYA-SENPE. Trasplante intestinal en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. Nutr Hosp 2003;18(6):325-30.
- Planas M, Lecha M, García Luna PP, Chamorro J, Zamarrón I, Parés RM, et al. Registro Nacional de la nutrición enteral domiciliaria del año 2002. Nutr Hosp 2005;20(4):254-8.
- Planas M, Castellá M, León M, Pita AM, García Peris P, Gómez Enterría P, et al. Nutrición parenteral domiciliaria (NPD): registro NADYA. Año 2000. Nutr Hosp 2003;18(1):29-33.
- Planas M, Castellá M, Moreno JM, Pita AM, Pedrón C, Gómez Candela C, et al. Registro Nacional de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) del año 2001. Nutr Hosp 2004;19(3):139-43.
- Moreno JM, Planas M, Lecha M, Virgili N, Gómez-Enterría P, Ordóñez J, et al. Registro Nacional de la nutrición parenteral domiciliaria del año 2002. Nutr Hosp 2005;20(4):249-53.
- Moreno JM, Planas M, de Cos AI, Virgili N, Gómez-Enterría P, Ordóñez J, et al. Registro Nacional de la Nutrición Parenteral Domiciliaria del año 2003. Nutr Hosp 2006;21(2):127-31.
- Planas M, Lecha M, García Luna PP, Parés RM, Chamorro J, Martí E, Registro Nacional de la Nutrición Enteral Domiciliaria del año 2003. Nutr Hosp 2006;21(1):71-4.
- Grupo NADYA. Manual de Nutrición Enteral en Atención Primaria [Internet]. Madrid, España: Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral; [consultado 28-10-2024]. Disponible en: <https://nadya.senpe.com/elementos-educativos/>
- Grupo NADYA. Manual de formación del paciente en Nutrición Parenteral Domiciliaria [Internet]. [consultado 28-10-2024]. Disponible en: <https://nadya.senpe.com/elementos-educativos/>
- Grupo NADYA. Manual de formación del paciente en Nutrición Enteral Domiciliaria [Internet]. [consultado 28-10-2024]. Disponible en: <https://nadya.senpe.com/elementos-educativos/>
- Cuerda Compés C, Bretón Lesmes I, Bonada Sanjaume A, Planas Vila M. Infección asociada al catéter en nutrición parenteral domiciliaria: resultados del grupo NADYA y presentación del nuevo protocolo. Nutr Hosp 2006;21(2):132-8.
- De Cos AI, Gómez Candela C, Vázquez C, López Santamaría M, Vicente E y Grupo NADYA-SENPE. Trasplante intestinal en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. Nutr Hosp 2003;18(6):325-30.
- Gómez Enterría P, Laborda González L, Martínez Faedo C y grupo de trabajo NADYA - SENPE. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la osteopatía metabólica en el enfermo con nutrición parenteral domiciliaria. Nutr Hosp 2007;22(3):351-7.
- Planas Vilá M, Wanden-Berghe Lozano C, Cuerda Compés MC; Grupo NADYA-SENPE. Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. 2.ª ed. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Cuerda Compés MC, Gómez Enterría P, Laborda González L, Moreno Villares JM, Ordóñez González J, Pedrón Giner C, et al. Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
- Cuerda C, Parón L, Planas M, Gómez Candela C, Virgili N, Moreno JM, et al. Registro de la nutrición parenteral domiciliaria en España de los años 2004 y 2005 (Grupo NADYA-SENPE) Nutr Hosp 2007;22(3):307-12.
- Puiggrós C, Chicharro ML, Gómez-Candela C, Virgili N, Cuerda C, Gómez-Enterría P, et al. Registro de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España del año 2006 (Grupo NADYA-SENPE). Nutr Hosp 2008;23(1):6-11.
- Puiggrós C, Gómez-Candela C, Chicharro ML, Cuerda C, Virgili N, Martínez C, et al. Registro de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España de los años 2007, 2008 y 2009 (Grupo NADYA-SENPE). Nutr Hosp 2011;26(1):220-7.
- Luengo Pérez LM, Chicharro ML, Cuerda C, García Luna PP, Rabassa Soler A, Romero A, et al. Registro de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2007. Nutr Hosp 2009;24(6):655-60.
- Pedrón-Giner C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Irlés JA, et al. Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008. Nutr Hosp 2010;25(5):725-9.
- Wanden-Berghe C, Oller-Arlandis VE, Domingo-Pueyo A. Estudio epidemiológico de la prevalencia del síndrome de intestino corto en España. Hosp Domic 2022;6(1):27-36. DOI: 10.22585/hospdomic.v6i1.152
- Wanden Berghe C, Gómez Candela C, Chicharro L, Cuerda C, Martínez Faedo C, Virgili N, et al. Registro del año 2010 de Nutrición Parenteral Domiciliaria en España: Grupo NADYA-SENPE. Nutr Hosp 2011;26(6):1277-82. DOI: 10.1590/S0212-16112011000600014
- Wanden-Berghe C, Moreno Villares JM, Cuerda Compés C, Carrero C, Burgos R, Gómez Candela C, et al. Nutrición Parenteral Domiciliaria en España 2011 y

- 2012; informe del grupo de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2014;29(6):1360-5. DOI: 10.3305/nh.2014.29.6.7372
31. Wanden-Berghe C, Cuerda Compes C, Burgos Peláez R, Gómez Candela C, Virgili Casas N, Pérez de la Cruz A, et al. A home and ambulatory artificial nutrition (NADYA) Group Report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2533-8. DOI: 10.3305/nh.2015.31.6.9052
 32. Wanden-Berghe C, Pereira Cunill JL, Cuerda Compes C, Moreno Villarés JM, Pérez de la Cruz A, Burgos Peláez R, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en España durante 2014; informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2380-4. DOI: 10.3305/nh.2015.32.6.10056
 33. Wanden-Berghe C, Campos Martín C, Cuerda Compes C, Gómez Candela C, Burgos Peláez R, Moreno Villarés JM, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en España durante 2015; informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2016;33(6):1487-90. DOI: 10.20960/nh.464
 34. Wanden-Berghe C, Virgili Casas N, Ramos Boluda E, Cuerda Compes C, Moreno Villarés JM, Pereira Cunill JL, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en España 2016; informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2017;34(6):1497-501. DOI: 10.20960/nh.1686
 35. Wanden-Berghe C, Pereira Cunill JL, Cuerda Compes C, Ramos Boluda E, Maíz Jiménez MI, Gómez Candela C, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en España 2017. Informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2018;35(6):1491-6. DOI: 10.20960/nh.2364
 36. Wanden-Berghe C, Cuerda Compes C, Maíz Jiménez MI, Pereira Cunill JL, Ramos Boluda E, Gómez Candela C, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en España 2018. Informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2020;37(2):403-7. DOI: 10.20960/nh.02976
 37. Wanden-Berghe C, Virgili Casas N, Cuerda Compes C, Ramos Boluda E, Pereira Cunill JL, Maíz Jiménez MI, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en España, 2019: informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2021;38(6):1304-9. DOI: 10.20960/nh.03720
 38. Wanden-Berghe C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Rabassa-Soler A, et al. Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2010;25(6):959-63.
 39. Frías L, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Camarero E, et al. Nutrición enteral domiciliaria en España: registro NADYA del año 2010. *Nutr Hosp* 2012;27(1):266-9. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100035
 40. Wanden-Berghe C, Matía Martín P, Luengo Pérez LM, Cuerda Compes C, Burgos Peláez R, Álvarez Hernández J, et al. Home enteral nutrition in Spain; NADYA registry 2011-2012. *Nutr Hosp* 2014;29(6):1339-44. DOI: 10.3305/nh.2014.29.6.7360
 41. Wanden-Berghe C, Álvarez Hernández J, Burgos Peláez R, Cuerda Compes C, Matía Martín P, Luengo Pérez LM, et al. A home enteral nutrition (HEN); Spanish registry of NADYA-SENPE group; for the year 2013. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2518-22. DOI: 10.3305/nh.2015.31.6.8983
 42. Wanden-Berghe C, Luengo Pérez LM, Álvarez J, Burgos R, Cuerda C, Matía P, et al. Registro del Grupo NADYA-SENPE de nutrición enteral domiciliaria en España, años 2014 y 2015. *Nutr Hosp* 2017;34(1):15-8. DOI: 10.20960/nh.970
 43. Wanden-Berghe C, Campos C, Burgos R, Álvarez J, Frías L, Matía P, et al. Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España; años 2016 y 2017. *Nutr Hosp* 2019;36(1):233-7. DOI: 10.20960/nh.02365
 44. Wanden-Berghe C, Campos Martín C, Álvarez Hernández J, Burgos Peláez R, Matía Martín P, Cuerda Compes C, et al. Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España: años 2018 y 2019. *Nutr Hosp* 2022;39(1):223-9. DOI: 10.20960/nh.03663



Nutrición Hospitalaria



Artículo Especial

Declaración de Málaga sobre la Composición Corporal y la Valoración Morfofuncional *The Malaga Declaration on Body Composition and Morphofunctional Assessment*



Málaga, 24 de abril de 2025, en el marco del Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE)

La atención nutricional es un Derecho Humano en el que confluyen el derecho a la alimentación y a la salud.

Reunidos en la ciudad de Málaga, profesionales con especial atención a la nutrición clínica y dietética y disciplinas afines, manifestamos nuestro compromiso de promover la evaluación de la composición corporal (masa muscular y masa grasa) integrando la valoración morfofuncional dentro de una evaluación nutricional completa (historia clínica, exploración física) como herramienta esencial en el proceso asistencial de nutrición clínica y dietética.

Este enfoque es clave para la prevención, el cribado, el diagnóstico y el tratamiento personalizado de la desnutrición relacionada con la enfermedad y sus consecuencias asociadas.

1. RECONOCIMIENTO DE LA IMPORTANCIA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LA SALUD

El **músculo esquelético y la masa grasa son componentes esenciales de la composición corporal**, no solo como reserva de energía y proteínas, sino también como reguladores clave de la salud metabólica, inmunitaria y funcional. Son órganos **endocrinos y metabólicos esenciales**. Su papel incluye:

- Regular la sensibilidad a la insulina y el metabolismo glucídico.
- Modular la inflamación crónica de bajo grado.
- Determinar la capacidad funcional y la calidad de vida.

La **pérdida de masa muscular y la alteración en la distribución y/o cantidad de la masa grasa**, incluso sin un índice de masa corporal (IMC) reducido (**desnutrición relacionada con la enfermedad oculta**), se asocia con:

- Mayor incidencia de complicaciones clínicas (**morbilidad**).
- Incremento de la mortalidad.
- Deterioro de la autonomía funcional y la calidad de vida.

Reconocemos que la **desnutrición oculta**, caracterizada por la pérdida de masa muscular sin signos visibles de desnutrición, y la **sarcopenia** (pérdida de masa y fuerza muscular), a menudo no se diagnostican adecuadamente en la práctica clínica.

Proponemos considerar la composición corporal como un marcador crítico de salud y pronóstico, integrando la evaluación de la masa muscular y la masa grasa, más allá del peso corporal y del IMC.

2. IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN MORFOFUNCIONAL

La valoración morfofuncional combina el análisis de la **composición corporal (masa muscular y masa grasa)**, la **funcionalidad del paciente y la historia clínica nutricional**. Su aplicación permite:

- **Detectar de forma temprana la pérdida de masa muscular y de funcionalidad.**
- **Identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones asociadas a la desnutrición y la sarcopenia.**
- **Guiar decisiones terapéuticas personalizadas, teniendo en cuenta la cantidad y distribución de la masa muscular y la grasa.**
- **Realizar una evaluación de las causas subyacentes de la desnutrición relacionada con la enfermedad y la alteración de la composición corporal antes de iniciar un tratamiento médico nutricional.**

3. HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y FUNCIONALIDAD

Proponemos un enfoque integral para seleccionar las herramientas de evaluación morfofuncional, basado en la disponibilidad de recursos y necesidades clínicas. El empleo de estas técnicas, junto con una **historia clínica y nutricional de calidad** (con el uso de herramientas estructuradas y validadas de cribado y valoración nutricional), debe formar parte de la práctica clínica habitual.

Para garantizar una evaluación completa y precisa, instamos al uso rutinario de herramientas como:

Técnicas de composición corporal:

- **Bioimpedancia eléctrica (BIA):** especialmente el ángulo de fase como marcador pronóstico.
- **Ecografía nutricional:** para medir el área del recto femoral y otros músculos clave.

- **Tomografía computarizada (TC):** uso de imágenes oportunistas para evaluar calidad y cantidad muscular.
- **Circunferencias corporales:** métodos simples pero informativos en entornos con recursos limitados.

Pruebas funcionales y metabólicas:

- **Dinamometría manual:** indicador indirecto de la fuerza muscular global, vinculada al estado nutricional y marcador de la salud general.
- **Evaluaciones funcionales dinámicas:** como la velocidad de marcha, prueba de sentadillas y otras herramientas estructuradas y validadas que valoran la función física y la capacidad funcional y se asocian a discapacidad, calidad de vida y pronóstico.

4. ABORDAJE TERAPÉUTICO BASADO EN LA VALORACIÓN MORFOFUNCIONAL

Un diagnóstico preciso debe ir seguido de **intervenciones personalizadas**, que incluyan:

- **Terapia médica nutricional individualizada:** diseñada para optimizar la recuperación de masa muscular y funcionalidad, considerando la cantidad y **distribución de la masa muscular y grasa**.
- **Programas de ejercicio terapéutico:** integrados en el manejo clínico, con ejercicios adaptados al paciente, teniendo en cuenta la **composición corporal** y la funcionalidad.
- **Enfoque interdisciplinario:** combinando **nutrición clínica, rehabilitación física y monitorización por profesionales sanitarios de forma transversal**, asegurando que la valoración morfofuncional no se utilice de forma aislada, sino como parte de un enfoque más amplio “biopsicosocial” que contemple la **historia clínica, la exploración, la calidad de vida y la adherencia terapéutica**.

5. LLAMADA A LA ACCIÓN

Proponemos los siguientes compromisos dirigidos a los distintos sectores implicados:

- **Apostar por una cultura institucional que facilite la incorporación de la valoración morfofuncional como estándar de atención en todos los niveles asistenciales (desde atención primaria a hospitalaria).**
- **Garantizar equidad en el acceso a recursos y tecnologías avanzadas**, asegurando que todos los pacientes puedan beneficiarse de una **evaluación nutricional completa que incluya la composición corporal y la funcionalidad**.
- **Fomentar la investigación** en herramientas y estrategias para la evaluación de la composición corporal y su repercusión sobre la salud y el pronóstico clínico.
- **Integrar la valoración morfofuncional** dentro de la formación de pregrado y postgrado en todas las profesiones sanitarias de forma transversal.
- **Promover la formación continuada** en técnicas de valoración de la composición corporal y pruebas funcionales.
- **Adoptar un enfoque integral centrado en la persona**, asegurando que la evaluación **no se limite a pruebas instrumentales, sino que contemple también la historia clínica, la exploración física, la calidad de vida y la adherencia terapéutica**.

CONCLUSIÓN

La **composición corporal** es un **determinante clave de la salud general y del pronóstico clínico**.

La Declaración de Málaga reafirma nuestro compromiso con la lucha contra la desnutrición relacionada con la enfermedad mediante un enfoque centrado en la persona, basado en la evidencia y orientado a resultados en salud. Invitamos a las instituciones sanitarias, sociedades científicas, y responsables de políticas públicas a adoptar y promover este modelo, que coloca la valoración morfofuncional como eje central de la atención nutricional avanzada.

La integración de la **valoración morfofuncional** no es solo una mejora técnica; **es un imperativo ético y clínico** para transformar la atención nutricional en el siglo XXI.

La Declaración de Málaga se posiciona como un referente nacional e internacional en esta transformación, con un compromiso firme en la lucha contra la desnutrición relacionada con la enfermedad.



Grupo de Trabajo SENPE

Soporte nutricional en pacientes con cáncer: percepción de profesionales sanitarios y pacientes

Nutritional support in cancer patients: perception of health professionals and patients

Ángela Morales Cerchiaro¹, Isabel Higuera², Gonzalo F. Maldonado³, Marisa Canicoba⁴, José Manuel Sánchez-Migallón⁵, Inmaculada Peiró⁶, Cristina Domínguez⁷, Montse Ibarra⁸, Neus Salleras⁹, Maryam Choulli⁶, Bianca Tabita Muresan¹, M.^a José Sendrós⁵, Lorena Arribas⁶; Grupo de Trabajo de Oncología de SENPE

¹Departamento de Farmacia y Nutrición. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. Madrid, España. ²Área de Nutrición. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra, sede Madrid. Madrid, España. ³Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo, España. ⁴Departamento de Alimentación y Dietoterapia. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. El Palomar, Buenos Aires, Argentina. ⁵Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona, España. ⁶Unidad Funcional de Nutrición Clínica. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ⁷Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España. ⁸Servicio de Dietética y Nutrición. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Terrassa, Barcelona, España. ⁹Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona, España

Resumen

Introducción: la desnutrición en pacientes con cáncer tiene un impacto negativo en su calidad de vida, respuesta al tratamiento, supervivencia y otros resultados clínicos. A pesar de su relevancia, el acceso al soporte nutricional especializado sigue siendo limitado en la práctica clínica.

Objetivo: analizar la percepción y la práctica clínica de los profesionales sanitarios y pacientes en relación con el soporte nutricional en oncología en España. Como objetivo secundario, identificar las principales barreras y fortalezas en su implementación.

Métodos: se realizó un estudio observacional mediante una encuesta estructurada, dirigida a profesionales sanitarios miembros de diversas sociedades científicas y a personas con cáncer pertenecientes a asociaciones de pacientes en España.

Resultados: se obtuvieron un total de 393 respuestas de profesionales sanitarios y 165 de pacientes. Aunque la mayoría de los encuestados reconoce la importancia del estado nutricional en la atención oncológica, solo el 27,3 % de los pacientes con cáncer tuvo acceso a una atención nutricional especializada. Entre las principales barreras identificadas destacan la falta de recursos y la limitada disponibilidad de tiempo, lo que dificulta la implementación de un cribado nutricional rutinario.

Conclusiones: los resultados de este estudio evidencian la necesidad de establecer protocolos estandarizados para mejorar la atención nutricional de los pacientes y de fomentar la formación específica en nutrición oncológica para optimizar la atención nutricional y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer en España.

Palabras clave:

Soporte nutricional. Cáncer. Desnutrición. Oncología. Encuesta.

Recibido: 15/02/2025 • Aceptado: 03/04/2025

Financiación: beca SENPE-Fundación SENPE 2022.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Morales Cerchiaro Á, Higuera I, Maldonado GF, Canicoba M, Sánchez-Migallón JM, Peiró I, Domínguez C, Ibarra M, Salleras N, Choulli M, Muresan BT, Sendrós MJ, Arribas L; Grupo de Trabajo de Oncología de SENPE. Soporte nutricional en pacientes con cáncer: percepción de profesionales sanitarios y pacientes. Nutr Hosp 2025;42(3):602-609
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05786>

Correspondencia:

Lorena Arribas. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. Institut Català d'Oncologia (ICO). Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199. 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: larribas@iconcologia.net

Abstract

Introduction: malnutrition in patients with cancer negatively impacts their quality of life, treatment response, survival, and other clinical outcomes. Despite its importance, the access to specialized nutritional support remains limited in clinical practice.

Objective: to analyse the perceptions and practices of healthcare professionals and patients regarding nutritional support in oncology in Spain. A secondary objective was to identify the main barriers and strengths in its implementation.

Methods: an observational study was conducted using a structured survey, targeting healthcare professionals who were members of various scientific societies, as well as individuals with cancer affiliated with patient associations in Spain.

Results: a total of 393 responders were obtained from healthcare professionals and 165 from patients. Although most responders recognized the importance of nutritional status in cancer care, only 27.3 % of patients had access to specialized nutritional support. The main barriers identified included a lack of resources and limited time availability, hindering the routine implementation of nutritional screening.

Conclusions: the findings of this study highlight the need to establish standardized protocols and promote training in oncology nutrition to optimized nutritional care and improve the quality of life of patients with cancer in Spain.

Keywords:

Nutritional support. Cancer. Malnutrition. Oncology. Survey.

INTRODUCCIÓN

La desnutrición en los pacientes con cáncer es altamente prevalente y puede afectar negativamente su calidad de vida, supervivencia y otros resultados clínicos (1). Se ha demostrado que el soporte nutricional adecuado y precoz puede mitigar los efectos adversos derivados de la desnutrición, mejorando la evolución clínica y la tolerancia a los tratamientos oncológicos (2). La evidencia actual respalda la integración de la nutrición dentro del cuidado integral de los pacientes con cáncer, y diversas guías internacionales de práctica clínica de sociedades científicas de oncología y nutrición han enfatizado la importancia de su implementación sistemática en la práctica clínica (3-5). No obstante, persisten múltiples desafíos para que su ejecución sea efectiva en la práctica clínica diaria (6).

Algunos países han desarrollado estrategias específicas para mejorar la calidad del cuidado nutricional en oncología. En Escocia e Italia, por ejemplo, se ha establecido el cribado nutricional sistemático para todos los pacientes con diagnóstico de cáncer como parte de su atención estándar (7,8). En 2017, el Ministerio de Sanidad italiano, en colaboración con el Grupo de Trabajo de la Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM), la Sociedad Italiana de Nutrición Artificial y Metabolismo (SINPE), la Federación Italiana de Organizaciones de Voluntarios contra el Cáncer (FAVO) y la Fondazione AIOM, publicó directrices oficiales sobre el soporte nutricional en pacientes con cáncer (9). Además, este mismo grupo promovió la Carta de Derechos de los Pacientes con Cáncer, que define la necesidad de un soporte nutricional adecuado y precoz, documento que en 2018 fue respaldado por la Coalición Europea de Pacientes con Cáncer (10). En 2021, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) publicó una guía práctica dirigida a los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de pacientes con cáncer con el objetivo de optimizar su manejo nutricional (11).

En España, al igual que en otros países, la gran variabilidad en la práctica clínica, la escasa formación de los diferentes profesionales sanitarios y diversas barreras institucionales han dificultado la adopción de directrices nutricionales comunes a nivel nacional (12). Además, la percepción de los oncólogos sobre la desnutrición puede diferir significativamente del estado nutricional real de los pacientes, lo que limita la identificación y el tratamiento oportuno en estos casos. Esta falta de abordaje nutricional adecuado puede generar un deterioro adicional en

la calidad de vida de los pacientes con cáncer, así como un aumento de la toxicidad de los tratamientos y la aparición de otras comorbilidades (13,14).

Desde el Grupo de Trabajo de Oncología (GTO) de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), se ha propuesto la elaboración de un documento consenso, en colaboración con otras sociedades científicas y grupos de trabajo, para el manejo nutricional de los pacientes con cáncer en España. Como paso previo, se consideró esencial evaluar la práctica clínica habitual y las principales barreras que dificultan la integración de un soporte nutricional adecuado en la atención oncológica. En este contexto, el presente estudio recoge los resultados de una encuesta nacional realizada desde SENPE, con el objetivo de analizar la percepción y las opiniones de los pacientes con cáncer y cuidadores, así como de los distintos profesionales sanitarios implicados en su cuidado.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Un grupo de expertos del GTO de SENPE, quienes figuran como autores del estudio, diseñó tres encuestas dirigidas a diferentes profesionales sanitarios involucrados en la atención del paciente con cáncer (oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, cirujanos y otros profesionales del ámbito de la nutrición), así como a los propios pacientes.

Los cuestionarios web incluían siete preguntas de opción múltiple con una única respuesta posible. Desde SENPE se envió una invitación formal para participar en la encuesta a la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Fundación Española de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (FETTCC) y Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), con el fin de distribuir la encuesta entre sus miembros. La encuesta fue enviada el 1 de noviembre de 2022 y cada sociedad remitió al menos dos recordatorios a sus miembros para fomentar la participación.

Además, la encuesta se distribuyó entre los miembros de SENPE con el objetivo de ampliar información sobre el manejo nutricional actual en los pacientes con cáncer desde la perspectiva de las unidades y profesionales de nutrición.

PARTICIPACIÓN

Los profesionales sanitarios pertenecientes a las sociedades científicas mencionadas fueron informados e invitados a participar a través de sus respectivas sociedades. Del mismo modo, los pacientes y sus cuidadores fueron invitados a través de la GEPAC. Se procuró incluir una muestra representativa de profesionales de distintas especialidades implicadas en el cuidado oncológico, así como pacientes con diferentes localizaciones tumorales, estadios de la enfermedad y supervivientes.

La participación de la encuesta fue totalmente voluntaria y anónima.

RECOGIDA DE DATOS

Los datos se recopilaron de forma anónima de noviembre de 2022 a enero de 2023 a través de un repositorio web externo diseñado específicamente para este propósito. Las preguntas de la encuesta, además de aquellas destinadas a recoger información sobre la especialidad y el ámbito de trabajo de los encuestados, se estructuraron en cuatro grandes bloques: 1) identificación de la desnutrición; 2) importancia del estado nutricional y el soporte nutricional; 3) gestión del soporte nutricional; y 4) estrategias para mejorar la atención nutricional.

Para los miembros de SENPE se incluyeron preguntas adicionales relacionadas con los métodos de valoración y cribado nutricional utilizados, la codificación y el manejo del soporte nutricional.

El análisis estadístico descriptivo de los datos se llevó a cabo en febrero de 2023.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

Se recogieron un total de 393 respuestas de profesionales sanitarios y 165 de pacientes y cuidadores. La SEOM optó por

no participar en el envío de encuestas a sus miembros debido a una sobrecarga de encuestas en curso.

La tasa de respuesta fue generalmente baja, oscilando entre el 9-18,1 % entre los profesionales y el 29,3 % en los pacientes. Además de la participación de oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos, se obtuvo respuesta de seis cirujanos de la FETTCC. Dentro de los miembros de SENPE, los grupos más representados fueron los médicos (45,5 %) y los dietistas-nutricionistas (33,3 %). Más del 90 % de los profesionales que respondieron pertenecen al ámbito hospitalario público, y entre los pacientes, el 81,6 % recibió atención en instituciones públicas.

IMPORTANCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL

Aunque entre el 91,5 % y el 95,5 % de los encuestados afirmaron disponer de servicios o unidades de nutrición en su centro, solo el 27,3 % de los pacientes fue atendido por un especialista en nutrición, a pesar de que el 47 % percibía su estado nutricional como deficiente. Además, el 20,9 % de estos pacientes accedió a la consulta de nutrición de manera privada, y la mayoría consideró esta visita como muy útil.

Dada la escasa intervención nutricional recibida durante el tratamiento, más de los dos tercios de los pacientes encuestados (78,2 %) buscaron información adicional sobre nutrición, principalmente a través de internet (70,5 %), libros (60,5%), asociaciones de pacientes (32,6 %), consulta privada (20,9 %) y familiares o amigos (17,1 %). Para la mayoría de los encuestados, el estado nutricional y la sarcopenia son factores muy o extremadamente importantes en la elección del tratamiento oncológico (Fig. 1).

CRIBADO DE LA DESNUTRICIÓN

En relación con el cribado nutricional en la práctica clínica habitual, su implantación fue referida por el 83,1 % según los encuestados de SEOR, un 78,3 % según TTCC y un 69,7 % se-

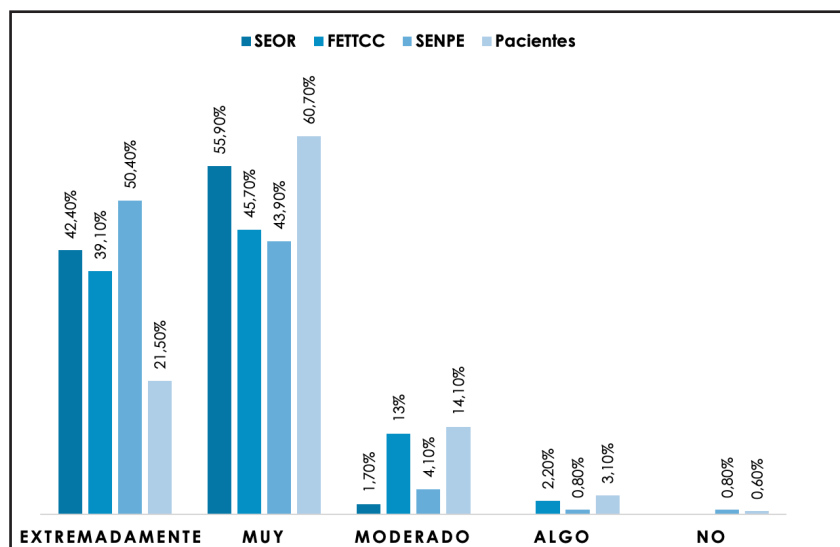


Figura 1.

Consideración subjetiva de la importancia del estado nutricional y la sarcopenia.

gún SENPE, siendo mayoritariamente los profesionales de nutrición quienes lo llevan a cabo (Fig. 2). Según los encuestados, el cribado nutricional se realiza principalmente durante la primera visita al diagnóstico oncológico (SEOR 53,1 %; FETTCC 58,3 %, SENPE 43,5 %) y en menor medida en visitas sucesivas, en caso de pérdida de peso o toxicidad (Fig. 3). Sin embargo, la solicitud de valoración por parte del servicio de nutrición procede mayoritariamente de oncología médica (69,9 %) y cirugía (58,5 %), mientras que solo el 14,6 % de las solicitudes proviene de oncología radioterápica, el 12,2 % de hematología y apenas el 4,8 % desde cuidados paliativos.

Las barreras principales para la implementación del cribado nutricional fueron diversas según los encuestados. Para los miembros de SEOR, la falta de tiempo (66,7 %), de recursos (55,6 %) y de herramientas o habilidades (44,4 %) fueron los obstáculos más señalados. Según los encuestados de la FETTCC, el cribado nutricional no es una prioridad en su práctica clínica diaria (42,9 %), mientras que los miembros de SENPE identificaron la falta de recursos como la barrera fundamental (69,7 %) (Fig. 4).

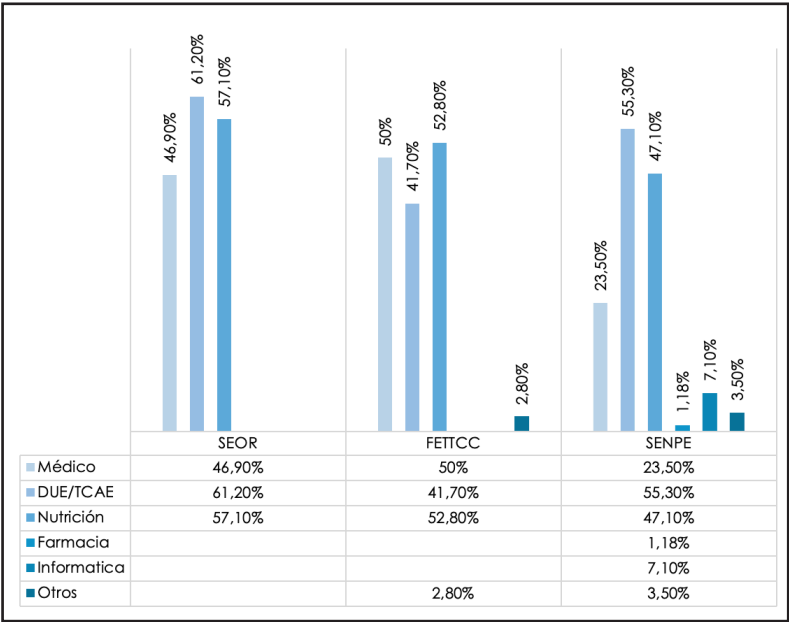


Figura 2.
Distribución de la frecuencia del personal sanitario que realiza el cribado nutricional.

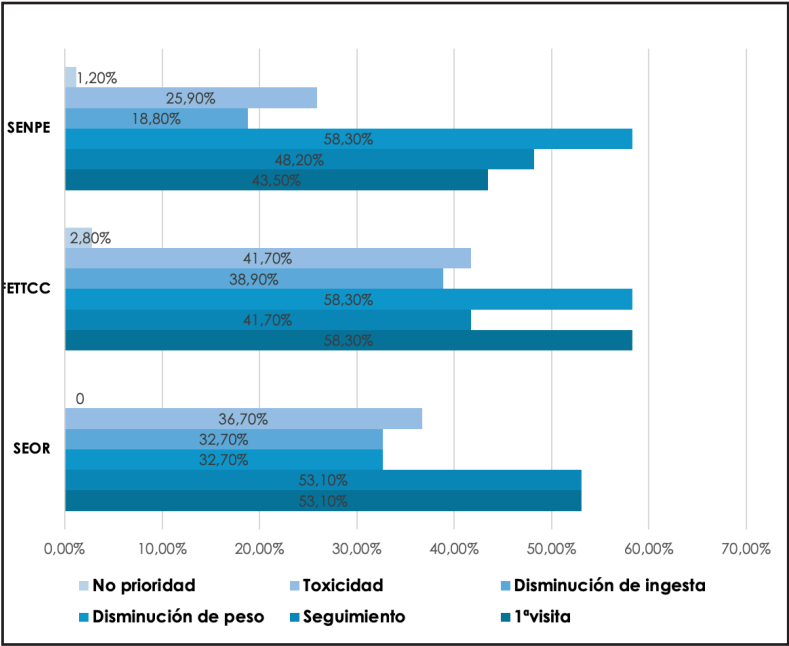


Figura 3.
Frecuencias del momento de la realización del cribado nutricional.

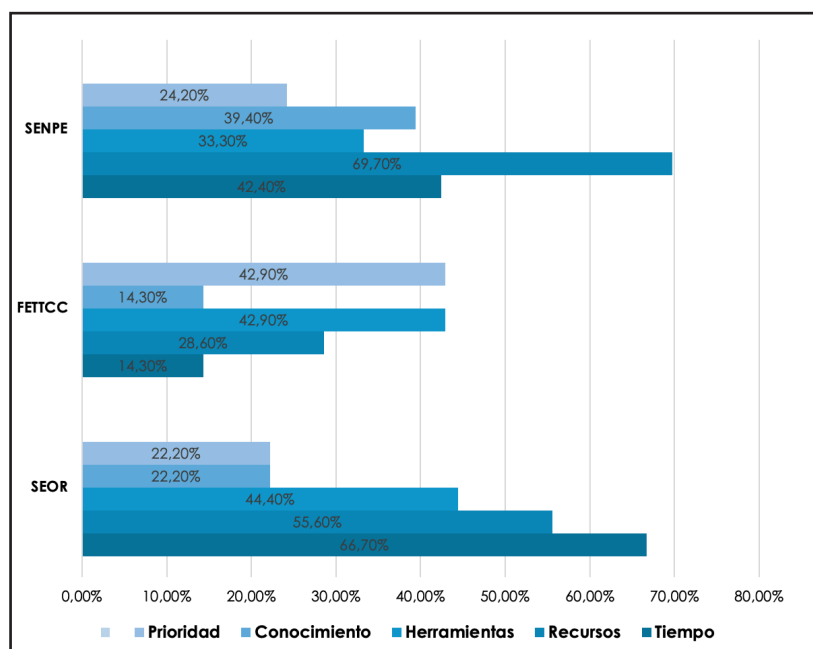


Figura 4.

Barreras para la implementación del cribado nutricional.

DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

En cuanto a la valoración y seguimiento nutricional, estos fueron realizados principalmente por dietistas-nutricionistas (61,8 %), médicos (58,5 %), enfermería (32,5 %) y, en menor medida, farmacéuticos (5,4 %). Entre los miembros de SENPE, los métodos de valoración nutricional más utilizados actualmente fueron los criterios GLIM (por sus siglas en inglés: *Global Leadership Initiative on Malnutrition*) en un 49,6 %, la valoración nutricional clínica completa en un 21,8 %, la Valoración Global Subjetiva (VGS) o la VGS generada por el paciente (VGS-GP) en un 7,6 % y la experiencia clínica u otras metodologías diferentes en un 13,4 %. Además, el 68,2 % de los encuestados incluyó la valoración de la composición corporal de manera habitual, siendo la antropometría el método más utilizado (86,8 %), seguido de la bioimpedancia eléctrica (BIA) con un 82,9 %, la tomografía computarizada (TC) en un 9,2 % y la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en un 4 %. El 34,2 % de los encuestados empleó otros métodos de composición corporal en sus valoraciones. En relación con la valoración funcional, el 52,1 % de los encuestados la incluyó en su práctica habitual, utilizando herramientas de funcionalidad como la dinamometría de la mano (fuerza de agarre) (9,5 %), el test "Up & go" (33,3 %), el "Sit-to-stand" (25,4 %), la batería corta de rendimiento físico (*Short Physical Performance Battery*, SPPB) (19 %) y el test de velocidad de la marcha (*Walking test*) de 4 m o 6 m en el 11,1 % y 4,8 %, respectivamente.

Según los encuestados de SENPE, la desnutrición se codifica en el 65 % de los centros donde trabajan profesionales de nutrición.

PRESCRIPCIÓN DEL SOPORTE NUTRICIONAL Y SU SEGUIMIENTO

En cuanto a la prescripción del soporte nutricional, se observaron diferencias según las respuestas de cada sociedad. Según SEOR, la indicación es realizada mayoritariamente por oncólogos radioterápicos (74,6 %) o dietistas-nutricionistas (55,9 %). Según los encuestados de FETTCC, la prescripción es llevada a cabo por profesionales de nutrición (Tabla I). Entre los miembros de SENPE, el soporte nutricional es indicado principalmente por médicos especialistas en endocrinología y nutrición (67,5 %), dietistas-nutricionistas (52 %), médicos especialistas en oncología médica (30,1 %), enfermería (22 %), cirugía (18,7 %), médicos especialistas en oncología radioterápica (15,4 %), otras especialidades (14,6 %) y farmacia (6,5 %).

Respecto a la intervención nutricional en pacientes con cáncer, las estrategias más empleadas incluyeron el consejo dietético, la suplementación nutricional oral y la nutrición enteral por sonda, en el 95,9 % de los casos. Se identificó una gran variabilidad en el seguimiento del soporte nutricional indicado.

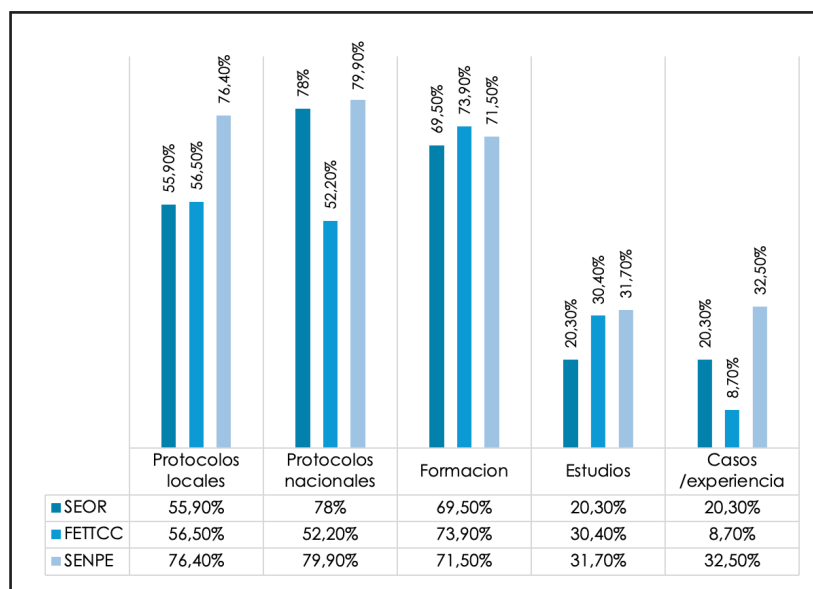
ESTRATEGIAS DE MEJORA

Dada la gran variabilidad de profesionales implicados en el soporte nutricional dentro del sistema sanitario español, la encuesta exploró qué estrategias podrían contribuir a mejorar la atención nutricional en oncología. Entre las opciones propuestas destacaron el desarrollo de protocolos locales y nacionales, la mejora en la formación y los estudios específicos, así como la reevaluación de la experiencia clínica y el análisis de casos, quedando reflejadas estas opiniones en la figura 5.

Tabla I. Frecuencia de profesionales que indican la suplementación nutricional

Profesionales	SEOR		TTCC		SENPE	
	Indicación	Seguimiento	Indicación	Seguimiento	Indicación	Seguimiento
Endocrinología y Nutrición	61	55,9	58,7	47,8	67,5	57,7
Oncología Radioterápica	74,6	55,9	28,3	13	15,2	0
Oncología Médica	25,4	18,6	45,7	37	30,1	0
Dietistas-nutricionistas	55,9	61	50	50	52	56,9
Enfermería	10	23,7	0	21,7	22	30,9
Cirugía	11,9	1,7	6,5	4,3	18,7	0
Farmacia	0	0	2	2,1	6,5	0
Otras especialidades	0	0	2,8	2,8	14,6	0

Todos los valores se expresan en porcentaje (%).

**Figura 5.**

Estrategias para la mejora de la atención nutricional

DISCUSIÓN

Este estudio analiza la percepción de distintos profesionales sanitarios y pacientes sobre el cuidado nutricional durante el tratamiento del cáncer, su integración en la práctica clínica habitual y su incorporación dentro de la atención integral. Supone, además, una actualización de esta situación en España con respecto a encuestas previas (10,15), ampliando distintos factores del proceso y proponiendo estrategias de mejora.

La desnutrición en el cáncer se asocia con un empeoramiento de la evolución de la enfermedad, una disminución de la respuesta al tratamiento administrado, mayor riesgo de toxicidad inducida por la radioterapia y/o quimioterapia, mayor riesgo de infecciones y mayor riesgo de morbilidad (15). En nuestra muestra, la importancia que los pacientes otorgan al estado nutricional es ligeramente inferior a la reportada en otros estudios (16). El 60 % de los pacientes lo considera “muy importante”, el

21 % “extremadamente importante” y solo el 3 % como “algo importante”, mientras que en otros estudios los porcentajes de valoración positiva han sido muy elevados (17). La percepción de los profesionales sobre la influencia del estado nutricional en la evolución de la enfermedad varía considerablemente entre estudios y respecto a nuestra muestra. En estudios previos, entre el 83 % y el 89 % de los profesionales califican esta influencia como “extremadamente importante” o “crucial” (14). Sin embargo, en nuestra muestra, solo entre el 39 % y el 42 % de los profesionales otorgan esta calificación, y el 45-55 % la valoró como “muy importante”. En estudios adicionales, como el de Caccialanza y cols. (17), el 50 % de los profesionales definió la importancia del estado nutricional como “crucial” y el 47 % como “muy importante” o “decisiva”. Estas diferencias entre los estudios destacan la variabilidad en la percepción según la región y el ámbito profesional (17,18). En nuestro estudio, entre el 45 y el 55 % de los profesionales de FETCC y SEOR calificaron la nutri-

ción como “muy importante” y menos del 3 % la consideró “algo importante”. Como era de esperar, la percepción de los profesionales de la nutrición fue superior a la del resto de profesionales.

La variabilidad en la percepción del estado nutricional y la sarcopenia entre profesionales y pacientes subraya la necesidad de mejorar la comunicación y establecer estrategias de educación que permitan a los pacientes y cuidadores comprender mejor su importancia durante el tratamiento y su recuperación (18,19). Una mejor información en este ámbito podría contribuir a la adherencia a las intervenciones nutricionales y a optimizar los resultados clínicos.

Más del 90 % de los profesionales encuestados reportaron la existencia de unidades especializadas en soporte nutricional, lo que sugiere disponibilidad de estos recursos. Sin embargo, los resultados de la encuesta a pacientes muestran que la accesibilidad sigue siendo baja, ya que menos de un tercio de los pacientes fueron atendidos por especialistas. Esto contrasta con lo observado en otros países europeos, donde el acceso al soporte nutricional está más extendido (16). Esta situación podría explicar el alto porcentaje de pacientes que buscaron información en fuentes ajenas al ámbito sanitario, especialmente en internet y libros de divulgación, como se ha descrito en otros estudios (20). En nuestro estudio, la consulta a familiares y amigos se produjo con una frecuencia similar a la consulta a profesionales sanitarios privados, lo que podría deberse a la falta de recursos humanos en los equipos de nutrición de las instituciones públicas o factores económicos, como los altos costes de los servicios privados, la limitación en el acceso a servicios públicos o gratuitos y los gastos adicionales derivados del soporte nutricional incluyendo la compra de suplementos o el tiempo de desplazamiento. Esta tendencia podría estar relacionada con una necesidad insatisfecha de orientación nutricional confiable y accesible, que se ha asociado con una disminución en la calidad de vida y aumento del estrés relacionado con la alimentación en los pacientes con cáncer (21,22).

En relación con el cribado nutricional, su implementación varió en el 69-80 % de los encuestados, lo que representa una tasa superior a la descrita por otros países, donde supera el 50 % (17). El cribado nutricional es llevado a cabo por un grupo muy diverso de profesionales, destacando el papel de los equipos de enfermería, pero también por profesionales de nutrición, lo cual resulta ineficiente. El cribado debe detectar precozmente el riesgo nutricional y ser realizado por el personal sanitario de primera línea, asegurando que solo los pacientes en riesgo sean derivados a los profesionales de nutrición para una valoración específica. Delegarlo en los profesionales de nutrición supone un uso subóptimo de recursos. Por otro lado, la estandarización en el momento de realizar el cribado sigue siendo un desafío, ya que, aunque la primera visita es el momento más frecuente, se observa variabilidad en su aplicación.

La identificación de problemas nutricionales se basa mayoritariamente en los cambios de peso (28-58 %), mientras que las modificaciones en la ingesta son menos consideradas (18-38 %). Esta diferencia puede deberse a la rutina establecida en la medición del peso en la práctica clínica habitual, mientras que el registro de la ingesta o los problemas alimentarios no están tan sistematizados (16).

En cuanto al diagnóstico nutricional, los criterios GLIM fueron los más utilizados, y la valoración antropométrica sigue siendo el método más empleado para la evaluación de la composición corporal. No obstante, el uso de la bioimpedancia eléctrica (BIA) y la tomografía computarizada (TC) ha aumentado. Un hallazgo relevante de este estudio es que un tercio de los encuestados utiliza otros métodos de evaluación, lo que sugiere un incremento en el uso de herramientas como la ecografía muscular y morfofuncional. Otro parámetro importante en el estado nutricional de los pacientes oncológicos es la pérdida de fuerza muscular. El 50 % de los encuestados realizan alguna prueba de funcional en su centro de trabajo, siendo la más frecuente la dinamometría. Este creciente interés por la valoración funcional y la composición corporal sugiere la necesidad de nuevos parámetros de referencia, como el ángulo de fase o la masa muscular esquelética, para la toma de decisiones clínicas en el tratamiento nutricional (23).

Al igual que en otros países (17,20), la intervención nutricional más habitual sigue siendo el consejo dietético y la suplementación nutricional oral. Los dietistas-nutricionistas son el grupo profesional que parece realizar mayor seguimiento nutricional de estos pacientes durante el tratamiento, sin llegar a tasas del 98 % descritas por otros autores (19). Esta labor de seguimiento es compartida con médicos y el equipo de enfermería, en línea con lo observado en otros países (24).

Entre las limitaciones del presente estudio, la baja tasa de respuesta (9-18,1 % para profesionales y 29,3 % para pacientes) podría haber reducido la representatividad de los resultados, limitando la generalización de las conclusiones a la muestra específica de participantes. La ausencia de participación de SEOM como una de las sociedades clave en el tratamiento del cáncer, también podría haber afectado la interpretación integral del estado del soporte nutricional en oncología en España. Además, la metodología basada en encuestas podría haber introducido un sesgo de autoselección, ya que los encuestados podrían tener una mayor sensibilidad con la nutrición. Sin embargo, entre las fortalezas, este estudio destaca por la diversidad de profesionales involucrados, incluyendo a profesionales sanitarios de diferentes especialidades y a pacientes y cuidadores, lo que aporta un enfoque integral. Asimismo, el uso de un cuestionario estructurado y el respaldo de diversas sociedades científicas refuerzan la fiabilidad de los datos obtenidos, proporcionando una base estable para futuras investigaciones y estrategias en nutrición oncológica en España.

En conclusión, este estudio proporciona una visión amplia sobre las percepciones y prácticas en relación con el soporte nutricional en oncología en España, resaltando la importancia de integrar el soporte nutricional dentro del tratamiento oncológico y las barreras actuales que dificultan su implementación. El creciente interés en la evaluación de la composición corporal refleja el esfuerzo por mejorar la evaluación del estado nutricional de los pacientes con cáncer. La adopción de protocolos estandarizados y la formación en nutrición oncológica podrían ser pasos clave para optimizar los cuidados y favorecer el trabajo multidisciplinar, con el objetivo final de mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), Fundación Española de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (FETTCC), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE).

Los autores desean expresar su agradecimiento a todas las sociedades científicas implicadas en este estudio por su colaboración en la difusión de la encuesta, así como al Comité Científico y Educativo de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) y a su Junta Directiva por el apoyo brindado al desarrollo de este proyecto. Asimismo, queremos reconocer la valiosa contribución de todos los miembros del Grupo de Trabajo de Oncología de SENPE, cuyo esfuerzo y compromiso han sido fundamentales en la realización de este estudio. Finalmente, agradecemos especialmente a todos los profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores que han dedicado su tiempo a completar las encuestas, cuya participación ha sido esencial para llevar a cabo esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy 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
- Prado CM, Laviano A, Gillis C, Sung AD, Gardner M, Yalcin S, et al. Examining guidelines and new evidence in oncology nutrition: a position paper on gaps and opportunities in multimodal approaches to improve patient care. *Support Care Cancer* 2022;30(4):3073-83. DOI: 10.1007/s00520-021-06661-4
- Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org.
- Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al.; ESMO Guidelines Committee. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *ESMO Open* 2021;6(3):100092. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100092
- Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(22):2491-507. DOI: 10.1200/JCO.22.00687
- Caccialanza R, De Lorenzo F, Gianotti L, Zagonel V, Gavazzi C, Farina G, et al. Nutritional support for cancer patients: still a neglected right? *Support Care Cancer* 2017;25(10):3001-4. DOI: 10.1007/s00520-017-3826-1
- Scottish Government. Cancer strategy 2023-2033 and cancer action plan 2023-2026: monitoring and evaluation framework; August 2023. Disponible en: <https://www.gov.scot/publications/monitoring-evaluation-framework-cancer-strategy-scotland-2023-2033-cancer-action-plan-2023-2026-august-2023/pages/2/> (2023).
- De Felice F, Malerba S, Nardone V, Salvestrini V, Calomino N, Testini M, et al. Progress and Challenges in Integrating Nutritional Care into Oncology Practice: Results from a National Survey on Behalf of the NutriOnc Research Group. *Nutrients* 2025;17(1):188. DOI: 10.3390/nu17010188
- Caccialanza R, De Lorenzo F, Pedrazzoli P. The integrating nutritional therapy in oncology (INTO) project: rationale, structure and preliminary results. *ESMO Open* 2017;2(3):e000221. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000221
- Muscaritoli M, Molfino A, Scala F, Christoforidi K, Manneh-Vangramberen I, De Lorenzo F. Nutritional and metabolic derangements in Mediterranean cancer patients and survivors: the ECPC 2016 survey. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10(3):517-25. DOI: 10.1002/jcsm.12420
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy 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
- Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1049-59. DOI: 10.3305/nh.2012.27.4.5986
- Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med* 2019;8(8):1211. DOI: 10.3390/jcm8081211
- Findlay M, Bauer J, Shaw T, White K, Lai M, Rankin NM. "There's a lot of talent in the room but it's only really the medical talent that gets heard": a qualitative exploration of multidisciplinary clinicians' perspectives of optimal nutrition care of patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2021;29(11):6399-409. DOI: 10.1007/s00520-021-06162-4
- Escobar Y, Ramchandani A, Salgado M, Castillo-Trujillo A, Martínez de Castro E, Díaz de Corcuera I, et al. What do patients and oncologists think about the evaluation and management of cancer-related anorexia-cachexia? The Quasar_SEOM study. *Clin Transl Oncol* 2023;25(12):3479-91. DOI: 10.1007/s12094-023-03212-7
- Sullivan ES, Rice N, Kingston E, Kelly A, Reynolds JV, Feighan J, et al. A national survey of oncology survivors examining nutrition attitudes, problems and behaviours, and access to dietetic care throughout the cancer journey. *Clin Nutr ESPEN* 2021;41:331-9. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.10.023
- Caccialanza R, Cereda E, Pinto C, Cotogni P, Farina G, Gavazzi C, et al. Awareness and consideration of malnutrition among oncologists: Insights from an exploratory survey. *Nutrition* 2016;32(9):1028-32. DOI: 10.1016/j.nut.2016.02.005
- Wang J, Tan S, Wu G. Oral nutritional supplements, physical activity, and sarcopenia in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021;24(3):223-8. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000736
- Kiss N, Bauer J, Boltong A, Brown T, Isenring L, Loeliger J, et al. Awareness, perceptions and practices regarding cancer-related malnutrition and sarcopenia: a survey of cancer clinicians. *Support Care Cancer* 2020;28(11):5263-70. DOI: 10.1007/s00520-020-05371-7
- Gavazzi C, Sieri S, Tracò F, Sproviero A, Vandoni G, Ricci R, et al. Changes in food habits in cancer patients in Italy: a survey. *AIOM - SINPE - FAVO. Nutrition* 2018;55-56:140-5. DOI: 10.1016/j.nut.2018.04.002
- Keaver L, Huggins MD, Chonai DN, O'Callaghan N. Online nutrition information for cancer survivors. *J Hum Nutr Diet* 2023;36(2):415-33. DOI: 10.1111/jhn.13095
- Koshimoto S, Arimoto M, Saitou K, Uchibori M, Hashizume A, Honda A, et al. Need and demand for nutritional counselling and their association with quality of life, nutritional status and eating-related distress among patients with cancer receiving outpatient chemotherapy: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2019;27(9):3385-94. DOI: 10.1007/s00520-018-4628-9
- López-Gómez JJ, Benito-Sendín Plaar K, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, Gómez-Hoyos E, Torres-Torres B, et al. Muscular Ultrasonography in Morphofunctional Assessment of Patients with Oncological Pathology at Risk of Malnutrition. *Nutrients* 2022;14(8):1573. DOI: 10.3390/nu14081573
- Erickson N, Paradies K, Buchholz D, Huebner J. Nutrition care of cancer patients-A survey among physicians and nurses. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27(4):e12855. DOI: 10.1111/ecc.12855



EXPLORING LIMITATIONS IN AUTONOMIC FUNCTION AND ITS IMPACT ON CENTRAL OBESITY

Dear Editor,

We read with interest the article titled “Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamic variables in obese and overweight adults,” whose objective was to analyze the relationship between the time and frequency domains of heart rate variability (HRV) and central obesity, as well as hemodynamic variables in adults with different levels of body weight (1). This study included 65 sedentary young adults, distributed into three groups based on their body mass index. HRV measurements were taken at rest using a Polar H7 device, highlighting significant correlations between waist circumference and the LF/HF ratio in the overweight and obese groups.

Regarding the conclusions, the authors noted that “adults with overweight and obesity present sympathetic predominance at rest, reinforcing the relevance of HRV as a non-invasive diagnostic tool for predicting cardiovascular risk” (1). However, we have identified certain methodological and conceptual limitations that could be considered for future research.

Firstly, the cross-sectional design of the study, although adequate for exploring correlations, limits the ability to establish causality between central obesity and autonomic alterations. In this context, incorporating a longitudinal design would allow for the observation of dynamic changes in autonomic function as specific interventions, such as lifestyle changes or exercise programs, are implemented (2). Similarly, the small sample size limits ro-

bust comparisons between the normal weight, overweight, and obese groups. Furthermore, the studied population, composed exclusively of young sedentary adults, restricts the generalization of the results to other groups such as women, older adults, or individuals with active lifestyles (3).

Moreover, the evaluation was conducted only at rest, without considering how the autonomic nervous system responds to dynamic stimuli such as exercise or metabolic stress (4). Additionally, although smokers and individuals with chronic diseases were excluded, key variables such as inflammation, stress, or sleep quality—factors that significantly influence autonomic regulation—were not controlled for (5,6).

Finally, the interpretation of the LF/HF ratio as a direct indicator of sympathetic-parasympathetic balance is limited. This parameter, widely questioned, should be complemented with other more comprehensive metrics to more accurately reflect autonomic dynamics (2).

Despite these observations, we believe this work represents an advancement in understanding the interactions between central obesity and autonomic alterations. We suggest that the limitations mentioned be considered in future studies to strengthen the clinical applicability of its conclusions.

Héctor Fuentes-Barría¹, Raúl Aguilera-Eguía²,
Miguel Alarcón-Rivera^{3,4}, Cristian Salazar-Orellana³, Lissé
Angarita-Dávila⁵, Diana Rojas-Gómez⁶,
Olga Patricia López-Soto⁷

¹Vicerrectoría de Investigación e Innovación. Universidad Arturo Prat. Iquique, Chile. ²Department of Public Health. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción.

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

Artificial intelligence use statement: The authors declare that ChatGPT was used for the correction and editing of the manuscript.

Concepción, Chile. ³Escuela de Ciencias del Deporte y Actividad Física. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Talca, Chile.

⁴Facultad de Medicina. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile. ⁵Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Andrés Bello. Concepción, Chile. ⁶Escuela de Nutrición y Dietética. Faculty of Medicine. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile. ⁷Faculty of Health. Universidad Autónoma de Manizales. Manizales, Colombia

REFERENCES

1. Espinoza Salinas A, Brito C, Arenas Sánchez G, Peiret Villacura L, Molina Sotomayor E, Cigarroa Cuevas I, et al. Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamic variables in obese and overweight adults. *Nutr Hosp* 2022;39(2):320-8. DOI: 10.20960/nh.03808
2. Hayano J, Yuda E. Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements. *J Physiol Anthropol* 2021;40:21. DOI: 10.1186/s40101-021-00272-y
3. Plaza-Florido A, Migueles JH, Mora-Gonzalez J, Molina-Garcia P, Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sanchez C, et al. The Role of Heart Rate on the Associations Between Body Composition and Heart Rate Variability in Children With Overweight/Obesity: The ActiveBrains Project. *Front Physiol* 2019;10:895. DOI: 10.3389/fphys.2019.00895
4. Michael S, Graham KS, Davis GM OAM. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. *Front Physiol* 2017;8:301. DOI: 10.3389/fphys.2017.00301
5. Immanuel S, Teferra MN, Baumert M, Bidargaddi N. Heart Rate Variability for Evaluating Psychological Stress Changes in Healthy Adults: A Scoping Review. *Neuropsychobiology* 2023;82(4):187-202. DOI: 10.1159/000530376
6. Young HA, Benton D. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? *Behav Pharmacol* 2018;29(2 and 3-Spec Issue):140-51. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000383



RESPUESTA A LA CARTA AL EDITOR: “EXPLORANDO LAS LIMITACIONES DE LA FUNCIÓN AUTONÓMICA Y SU IMPACTO EN LA OBESIDAD CENTRAL”

Sr. Editor:

Con mucha atención y consideración hemos leído la carta al editor “Explorando las limitaciones en la función autonómica y su impacto en la obesidad central” enviada por los autores Héctor Fuentes-Barría, Raúl Aguilera-Eguía, Miguel Alarcón-Rivera, Cristian Salazar-Orellana, Lisse Angarita-Davila, Diana Rojas Gómez y Olga Patricia López-Soto y en respuesta a réplica quisiera profundizar en ciertos aspectos para enriquecer la conversación académica sobre la función autonómica y su impacto en la obesidad central.

Por medio de un análisis a cada uno de las observaciones realizadas, fundamentado en evidencias científicas y con la claridad técnica que exige el debate académico, estas son las respuestas:

– *Uso del índice LF/HF como indicador del balance autonómico:*

Si bien el índice LF/HF ha sido objeto de debate (1), este indicador es ampliamente validado en la literatura para una evaluación integral del balance autonómico (2,3). Incluso, el uso del índice LF/HF para el análisis de la VFC es identificado en poblaciones con obesidad central en reposo por otros autores (4-7). Además, la inclusión de esta variable no responde a un análisis aislado, sino a su integración con otros parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como SDNN, RMSSD y HF como fue declarado en nuestro artículo. Por lo tanto, el índice LF/HF se comple-

menta con las otras métricas como es aplicado en otros estudios antes citados.

– *Evaluación en reposo y su relevancia metodológica:*

La evaluación en reposo es una condición basal crítica para identificar alteraciones autonómicas subyacentes sin interferencias de factores externos (2,3), por lo tanto este enfoque basal es ampliamente reconocido como un punto de partida válido para el análisis de correlaciones clave en investigaciones iniciales y es aplicado en otros estudios (4-7). La complejidad inherente a la respuesta autonómica durante el ejercicio, particularmente en personas con obesidad, introduce variaciones significativas en la señal cardíaca debido al esfuerzo físico y las disfunciones propias de esta condición (8). Sin embargo, nuestra línea de investigación ya ha abordado el impacto del ejercicio en la función autonómica, como se evidencia en dos estudios publicados que exploran la respuesta autonómica frente al entrenamiento (9-12). Incluso hemos publicado un estudio donde averiguamos las asociaciones entre los parámetros de actividad autonómica, el perfil lipídico, las concentraciones de insulina y la resistencia a la insulina en hombres con sobrepeso con su nivel de actividad física (9-12). Por lo tanto, evaluar la VFC en condición de reposo y no considerarlo en ejercicio físico no fue el objeto de nuestro estudio.

– *Limitaciones del diseño transversal:*

El diseño transversal empleado, si bien no permite establecer causalidad, y es considerado tener limitaciones y sesgos, es un enfoque ampliamente aceptado para identificar correlaciones preliminares y generar hipótesis de trabajo en el campo de la salud (13,14). Este estudio es parte de una investigación

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

más amplia que incluye diseños longitudinales orientados a evaluar el impacto de intervenciones específicas, como programas de ejercicio, en la modulación autonómica a lo largo del tiempo (9-12). Por ende, este estudio fue parte de un contexto más amplio de nuestra investigación.

– Representatividad de la muestra:

El tamaño y composición de la muestra fueron producto de nuestros criterios de inclusión y exclusión los cuales quisimos dejar fuera intencionalmente ciertas variables confusoras como tabaquismo, comorbilidades y actividad física en relación a la VFC, lo cual justifica por qué no se consideraron una cantidad grande de participantes. Además, este estudio convocó a los participantes de manera voluntaria por anuncios y redes sociales, por lo tanto, fueron pocos los que respondieron al llamado y se quiso mantener la naturaleza de la convocatoria del estudio. De esa manera, considerando estos antecedentes de la muestra, se buscó asegurar los datos investigando consistencia y reducir la variabilidad, permitiendo obtener hallazgos robustos dentro del grupo estudiado. Este enfoque se respalda en estudios previos que han utilizado muestras pequeñas por razones de representatividad y han logrado desarrollar sus investigaciones científicas rigurosas (16). Si bien reconocemos la necesidad de ampliar la diversidad poblacional en investigaciones futuras, lo cual ha sido descrito en las limitaciones del estudio.

– Consideración de factores adicionales como inflamación:

La omisión de variables como inflamación o calidad del sueño en el estudio actual responde a una delimitación clara del alcance del trabajo. Sin embargo, estas variables han sido exploradas en investigaciones posteriores por nuestro grupo, como se refleja en el trabajo "Respuesta autonómica e inflamatoria en obesos con resistencia a la insulina después de un entrenamiento de alta intensidad" (9-12). Esta continuidad refuerza la validez y profundidad de nuestra línea de investigación, abordando las críticas planteadas.

Como consideración final, este estudio representa un aporte significativo al entendimiento de las interacciones entre obesidad central y disfunción autonómica. Nuestra línea de investigación se caracteriza por una trayectoria sólida y resultados publicados en revistas indexadas, que incluyen estudios sobre el impacto del entrenamiento, modulación autonómica y marcadores inflamatorios (9-12), que respaldan la seriedad y continuidad de nuestro trabajo.

Alexis Espinoza-Salinas^{1,2}, Luis Peiret Villacura¹

¹Laboratorio de Fisiología del Ejercicio. Escuela de Kinesología. Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile.

²Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla, España

BIBLIOGRAFÍA

1. von Rosenberg W, Chanwimalueang T, Adjei T, Jaffer U, Goverdovsky V, Mandic DP. Resolving Ambiguities in the LF/HF Ratio: LF-HF Scatter Plots for the Categorization of Mental and Physical Stress from HRV. *Front Physiol* 2017;8:360. DOI: 10.3389/fphys.2017.00360
2. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017;5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258
3. Hayano J, Yuda E. Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements. *J Physiol Anthropol* 2021;40(1):21. DOI: 10.1186/s40101-021-00272-y
4. Papadopoulos GE, Balomenou F, Sakellariou XM, Tassopoulos C, Nikas DN, Giapros V, et al. Autonomic Function in Obese Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2024;13(7):1854. DOI: 10.3390/jcm13071854
5. Saade MB, Holden S, Kakinami L, McGrath JJ, Mathieu MÈ, Poirier P, et al. Adiposity and cardiac autonomic function in children with a family history of obesity. *Clin Auton Res* 2024;34(6):583-92. DOI: 10.1007/s10286-024-01063-y
6. Lins-Filho OL, Andrade-Lima A, Torres AD, Oliveira LM, Luiz do-Prado W, Ritti-Dias R, et al. Association between Sleep Quality and Cardiac Autonomic Modulation in Adolescents: A Cross Sectional Study. *Sleep Sci* 2023;16(4):e462-e467. DOI: 10.1055/s-0043-1776750
7. Surana Gandhi N, Sorte SR, Chatur DK, Rathod SB. Anthropometric Predictors of Heart Rate Variability in Overweight Individuals: A Comparative Study. *Cureus* 2024;16(9):e69434. DOI: 10.7759/cureus.69434
8. Sinha MK, Maiya GA, Moga AM, K N S, Shankar N R, K V. Exercise dose-response relationship with heart rate variability in individuals with overweight and obesity: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2022;12(4):e047821. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047821
9. Espinoza-Salinas A, Villacura LP, Cigarroa I, Podestá I, Vera SA, Arenas Sánchez G, et al. Respuesta autonómica e inflamatoria en obesos con resistencia a la insulina después de un entrenamiento de alta intensidad. *Retos: Nuevas Tendencias en Educación Física, Deporte y Recreación* 2025;(62):251-8. DOI: 10.47197/retos.v62.107958
10. Espinoza-Salinas A, González-Jurado J, Arenas-Sánchez G, Fuentealba-Sepúlveda S, Cabezas-Gaete I, Bobadilla-Olivares M, et al. Effect of Autonomic Responses After Isometric Training at Different Intensities on Obese People. *Curr Hypertens Rev* 2020;16(3):229-37. DOI: 10.2174/1573402115666191112123722
11. Nieto-Jiménez C, Espinoza-Salinas A, Valenzuela Pérez D, Sánchez R, Besomi M. Carga de entrenamiento y variabilidad de la frecuencia cardíaca en una exposición aguda a la hipoxia hipobárica: Estudio de caso. *SPORT TK-Rev EuroAm Cienc Deporte*. 2023 Dec 19;8. DOI: 10.6018/sportk.597591
12. Medicina Interna de México [Internet]. Vol. 37. Nieto Editores; 2021. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/comportamiento-de-la-actividad-autonomica-y-su-relacion-con-la-obesidad/>
13. Manterola C, Hernández-Leal MJ, Otzen T, Espinosa ME, Grande L. Estudios de Corte transversal. Un diseño de investigación a considerar en ciencias morfológicas. *Int J Morphol* 2023;41(1):146-55.
14. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Chest* 2020;158(1S):S65-S71. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.012
15. Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguía R, Polevoy GG, Maureira-Sánchez J, Angarita-Dávila L. Efectos del entrenamiento interválico de alta intensidad sobre la capacidad aeróbica y variabilidad cardíaca en estudiantes universitarios. Estudio cuasiexperimental. *J Sport Health Res* 2024;16(2):239-48.
16. Urrutia-Espinoza M, Concha-Fuentealba F, Fuentes-Barría H, Angarita Dávila LC, Carrasco Hernández ME, Aguilera-Eguía R, et al. Effects of D-tagatose, Stevia and Sucrose on pH and oral bacterial activity in dentistry students. A randomized controlled trial. *Nutr Hosp* 2024;41(5):1091-7. DOI: 10.20960/nh.05253



ALCOHOL Y TABACO: FACTORES QUE SE POTENCIAN EN EL CÁNCER DE MAMA, UNA REFLEXIÓN DESDE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo *“El papel de la nutrición en la génesis del cáncer de mama”* (1), publicado en su revista, que trata acerca de los factores nutricionales y el estilo de vida implicados en esta neoplasia. Consideramos que el estudio es una valiosa contribución para la comprensión de los factores modificables y deseamos aportar antecedentes que sirvan como complemento, enfocándonos en el impacto del consumo combinado de alcohol y tabaco como elementos de riesgo sinérgicos en el cáncer de mama, y considerando los datos actualizados de GLOBOCAN 2022 (2).

El consumo de alcohol es un factor de riesgo altamente relevante para el cáncer de mama (BC) (3-5). Se estima que en bebedores que consumen al menos 10 g diarios de alcohol, el riesgo de cáncer aumenta entre un 5 % y 9 %, debido a que esta sustancia puede provocar alteraciones en los niveles de estrógenos y el estrés oxidativo (1). A su vez, el tabaquismo puede conllevar al desarrollo de distintos tipos de cáncer, ya que aumenta la inflamación crónica y daña el ADN.

El impacto puede ser aún mayor si estos factores se combinan. La interacción conjunta entre el consumo de alcohol y el tabaquismo puede aumentar significativamente el riesgo de padecer cáncer (6). Una reciente investigación de Cruz y cols. refuerza lo anterior. En su estudio, identificaron una asociación significativa entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama (OR: 4,15; IC 95 %: 1,77-9,73) (7). Este hallazgo releva la importancia de generar espacios de

sensibilización para educar a la población con relación a los riesgos combinados, especialmente en regiones donde el consumo de estas sustancias es prevalente.

Si se considera que, según los datos de GLOBOCAN 2022, la neoplasia más diagnosticada en mujeres a nivel mundial correspondió al cáncer de mama, con 2,3 millones de nuevos casos, lo que representa el 11,6 % del diagnóstico total de cáncer, y que fue la principal causa de muerte por cáncer en mujeres, con 665,684 fallecimientos (2), se comprende la urgente necesidad de contar con estrategias de prevención del BC que aborden estos factores de riesgo modificables.

En conclusión, para lograr diseñar estrategias preventivas efectivas resulta fundamental robustecer la evidencia científica relacionada con la interacción conjunta de alcohol y tabaco como factor determinante del BC. Las estrategias de prevención podrían cumplir un rol clave en la disminución de la incidencia y mortalidad asociadas a esta enfermedad. Por ello, instamos a la comunidad científica a aumentar la investigación sobre el impacto de esta interacción y de esa forma contribuir al desarrollo de políticas de salud pública orientadas a la prevención del cáncer de mama a través de la reducción de los factores de riesgo modificables.

Agradecemos a la revista *Nutrición Hospitalaria* por proporcionar un espacio para la discusión de temas de gran relevancia en salud pública, así como por su compromiso con la difusión de evidencia científica que impulsa cambios positivos en la prevención y el cuidado de la salud.

Raúl Alberto Aguilera-Eguía¹, Héctor Fuentes-Barria², Cherie Flores-Fernández³, Ángel Roco-Videla⁴, Víctor Pérez-Galdavini⁵, Patricia López-Soto⁶

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

Inteligencia artificial: los autores declaran que utilizaron ChatGPT (OpenAI) como herramienta de apoyo para mejorar la claridad y fluidez del texto.

¹Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ²Universidad Arturo Prat. Iquique, Chile. ³Departamento de Gestión de la Información. Universidad Tecnológica Metropolitana. Santiago, Chile. ⁴Programa de Magíster en Ciencias Químico-Biológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile. ⁵Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ⁶Departamento de Salud Oral. Facultad de Salud. Universidad Autónoma de Manizales. Manizales, Colombia

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo LM, Loria-kohen V. El papel de la nutrición en la génesis del cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2023;40:37-40. DOI: 10.20960/nh.04953
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834
3. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Alcohol and breast cancer. *Pharmacological Reports* 2023;75(1):69-84. DOI: 10.1007/s43440-022-00426-4
4. Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, Houari A, Dehbi H, Belmouden A, et al. Risk factors for breast cancer in women: an update review. *Medical Oncology* 2022;39(12):1-6. DOI: 10.1007/s12032-022-01804-x
5. Runggay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and cancer: Epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients* 2021;13(9):1-13. DOI: 10.3390/nu13093173
6. Jun S, Park H, Kim UJ, Lee HA, Park B, Lee SY, et al. The Combined Effects of Alcohol Consumption and Smoking on Cancer Risk by Exposure Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci* 2024;39(22):1-15. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e185
7. Cruz Hernandez M, Acosta Cardona KG, Ajuria Ramos MS, Guerrero García JG, Gonzales Flores J, Altamira Camacho R. Factores de riesgo asociados a prevalencia de cáncer de mama en un hospital gineco-obstétrico. *ACC CIETNA: Revista de la Escuela de Enfermería* 2023;10(1). DOI: 10.35383/cietna.v10i1.816



OBESIDAD Y CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES: UNA PERSPECTIVA COMPLEMENTARIA

Sr. Editor:

Hemos revisado con atención el artículo de López-Plaza y otros, titulado “El papel de la nutrición en la génesis del cáncer de mama” (1) y coincidimos en su relevancia. Sin embargo, consideramos necesario ampliar la discusión sobre la obesidad y su impacto en el cáncer de mama masculino (BCM), un tema poco explorado, pero de creciente interés epidemiológico.

El BCM es considerado una patología rara, puesto que representa menos del 1 % de todos los casos de BC, no obstante, su incidencia ha aumentado a nivel mundial (2). Hallazgos recientes han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo significativo y modificable para su desarrollo y progresión (3). La relación entre adiposidad y BCM está mediada por el aumento en la aromatización periférica de andrógenos, proceso que ocurre en el tejido adiposo y que convierte testosterona en estrógenos, promoviendo un microambiente hormonal favorable para la carcinogénesis (4).

Un estudio de cohorte con 1 382 093 hombres concluyó que el sobrepeso y la obesidad durante la adolescencia aumentan significativamente el riesgo de CM en la adultez. Específicamente, se reportó un HR de 2,01 (IC 95 %: 1,14-3,55) en adolescentes con sobrepeso y de 4,97 (IC 95 %: 2,14-11,53) en adolescentes obesos (5). Esta evidencia sugiere que, el manejo del peso desde etapas tempranas podría ser una estrategia preventiva clave.

La obesidad en la adultez es un factor de riesgo acumulativo para el BCM. Un estudio en Inglaterra y Gales mostró que el riesgo aumenta con la edad y la ganancia de peso (4):

- IMC a los 20 años: OR = 1,07 (IC 95 %: 1,02-1,12).
- IMC a los 40 años: OR = 1,11 (IC 95 %: 1,07-1,16).
- IMC a los 60 años: OR = 1,14 (IC 95 %: 1,09-1,19).

Estos resultados resaltan que el impacto de la obesidad en el BCM es progresivo, por lo que la prevención debe abordarse a lo largo de toda la vida.

La obesidad central, medida por la circunferencia de cintura, es un predictor de riesgo de BCM más fuerte que el IMC. Un aumento de 2 pulgadas en la cintura se asocia con un 16 % más de riesgo (4), lo que destaca la relevancia de considerar la distribución del tejido adiposo en la evaluación del riesgo. La grasa visceral está asociada con mayores niveles de estrógenos, inflamación sistémica y resistencia a la insulina, factores que pueden favorecer la progresión del BCM. Además, la reducción de peso podría disminuir estrógenos y marcadores inflamatorios, impactando en la recurrencia tumoral y respuesta a tratamientos.

En síntesis, la nutrición desempeña un papel fundamental, tanto en la prevención del cáncer de mama en mujeres como en hombres, por lo que resulta imperativo expandir esta discusión al BCMC, teniendo en cuenta el impacto de la obesidad como un factor de riesgo clave. Instamos a la comunidad científica a profundizar en esta relación y desarrollar estrategias de prevención y manejo clínico basadas en la evidencia.

Agradecemos a la revista *Nutrición Hospitalaria* por fomentar el debate sobre estos temas y su compromiso con la difusión de evidencia científica relevante en salud pública y oncología.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran que utilizaron ChatGPT (OpenAI) como herramienta de apoyo para mejorar la claridad y fluidez del texto.

Raúl Alberto Aguilera-Eguía¹, Cherie Flores-Fernández², Ángel Roco-Videla³, Héctor Fuentes-Barria⁴, Víctor Pérez-Galdavini⁵, Patricia López-Soto⁶

¹Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ²Departamento Gestión de la Información. Universidad Tecnológica Metropolitana. Santiago, Chile. ³Programa de magíster en Ciencias Químico Biológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile. ⁴Universidad Arturo Prat. Iquique, Chile. ⁵Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ⁶Departamento de Salud Oral. Facultad de Salud. Universidad Autónoma de Manizales. Colombia

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Plaza B, Bermejo LM, Loria-Kohen V, Fernández-Cruz E. El papel de la nutrición en la génesis del cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2023;40(2):37-40. DOI: 10.20960/nh.04953
2. Fox S, Speirs V, Shaaban A.M. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch* 2022;480:85-93. DOI: 10.1007/s00428-021-03190-7
3. Delgadillo Guerrero EL, Gámez Acosta MF, Rodríguez Minguella IP, Márquez Martínez JB, Chacón Estrella V, Brito González AL, et al. Challenging Stereotypes: Cases of Breast Cancer in Men. *Int J Med Sci Clin Res Stud [Internet]* 2023;3(11):2577. DOI: 10.47191/ijmscrs/v3
4. Swerdlow AJ, Bruce C, Cooke R, Coulson P, Griffin J, Butlin A, et al. Obesity and Breast Cancer Risk in Men: A National Case-Control Study in England and Wales. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5(5):pkab078. DOI: 10.1093/jncics/pkab078
5. Keinan-Boker L, Levine H, Leiba A, Derazne E, Kark JD. Adolescent obesity and adult male breast cancer in a cohort of 1,382,093 men. *Int J Cancer* 2018;142(5):910-8. DOI: 10.1002/ijc.31121



ADIPOSIDAD Y CÁNCER DE MAMA: AVANCES EN BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo "El papel de la nutrición en la génesis del cáncer de mama" (1), publicado en su revista, y queremos aportar hallazgos recientes sobre la relación entre adiposidad, biomarcadores metabólicos y estrategias de intervención relacionadas con la progresión y recurrencia del cáncer de mama (CM).

Actualmente, el tejido adiposo es considerado un órgano endocrino activo y relevante, debido a que su función va más allá del almacenamiento energético, produciendo también una serie de hormonas (2,3) a través de enzimas especializadas. Por ejemplo, en mujeres posmenopáusicas, la enzima aromatasa en el tejido adiposo es responsable de la conversión de andrógenos en estrógenos. Este proceso crea un microambiente tumoral favorable al aumentar los niveles de estrógeno, promoviendo el crecimiento de tumores con receptores hormonales positivos (4). Además, la obesidad induce un estado inflamatorio crónico y disfunción metabólica, lo que contribuye a la progresión tumoral y la resistencia a tratamientos (5).

Estudios recientes han identificado biomarcadores clave de adipogénesis tumoral que podrían mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con CM. Un metaanálisis de 11 estudios ha señalado a *fatty acid synthase* (FASN), *spot 14* (S14), *phosphorylated ribosomal protein S6 kinase-1* (pS6K1), *lipin-1*, *adipophilin* (PLIN2), *elongation*

of very long chain fatty acids protein (Elovl6) y *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) como indicadores potenciales de recurrencia tumoral (5). Se ha demostrado que la adipogénesis elevada en el tejido tumoral duplica el riesgo de recurrencia a cinco años (RR: 2,19; IC 95 %: 1,11-4,34) y muestra correlación negativa con Ki-67 (RR: 0,69; IC 95 %: 0,61-0,79), sugiriendo que su papel en la progresión tumoral es independiente de la proliferación celular convencional (6).

Asimismo, las adipoquinas secretadas por el tejido adiposo desempeñan un rol crucial en la biología del CM (3). La leptina, cuya concentración plasmática se correlaciona con el IMC, promueve la proliferación celular, metástasis y activación de receptores de estrógeno y HER2 (3). Por otro lado, la resistina ha sido vinculada con tumores más agresivos y menor supervivencia (4), mientras que la visfatina favorece la proliferación celular mediante la activación de STAT3 y la promoción de la angiogénesis tumoral (4).

Si bien el control del peso es un pilar en la prevención del CM, en el contexto clínico es fundamental abordar la obesidad como un factor pronóstico y terapéutico (2). Intervenciones como la restricción calórica, el ejercicio físico y la cirugía bariátrica han demostrado reducir los niveles de estrógenos y marcadores inflamatorios, lo que impacta positivamente en la recurrencia tumoral y mejora la respuesta a tratamientos (2).

Más allá del papel de la nutrición como agente de prevención del CM, consideramos trascendental que se considere la adiposidad y su impacto en la progresión tumoral y la respuesta terapéutica dentro del manejo clínico. La identificación y uso de biomarcadores

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

Inteligencia artificial: los autores declaran que utilizaron ChatGPT (OpenAI) como herramienta de apoyo para mejorar la claridad y fluidez del texto. La revisión final y validación del contenido fueron realizadas por los autores.

de adipogénesis y adipoquinas permitiría desarrollar estrategias más personalizadas y efectivas para reducir la recurrencia y mejorar la supervivencia en pacientes con CM.

Agradecemos a la revista Nutrición Hospitalaria por promover el debate sobre estos temas y su compromiso con la difusión de evidencia científica relevante en salud pública y oncología.

Raúl Alberto Aguilera-Eguía¹, Cherie Flores-Fernández², Ángel Roco-Videla³, Héctor Fuentes-Barria⁴, Patricia López-Soto⁵

¹Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile. ²Departamento Gestión de la Información. Universidad Tecnológica Metropolitana. Santiago, Chile. ³Programa de Magister en Ciencias Químico Biológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile. ⁴Universidad Arturo Prat. Iquique, Chile. ⁵Departamento de Salud Oral. Facultad de Salud. Universidad Autónoma de Manizales. Manizales, Colombia

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo LM, Loria-Kohen V. El papel de la nutrición en la génesis del cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2023;40:37-40. DOI: 10.20960/nh.04953.
2. Baudrand R, Arteaga E, Moreno M. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Rev Méd Chile* 2010;138(10):1294-301. DOI: 10.4067/S0034-98872010001100015
3. Hurtado MD, Tama E, D'Andre S, Shufelt CL. The relation between excess adiposity and breast cancer in women: Clinical implications and management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2024;193:104213. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104213
4. Kakkat S, Suman P, Turbat- Herrera EA, Singh S, Chakroborty D, et al. Exploring the multifaceted role of obesity in breast cancer progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2024;12:1-17. DOI: 10.3389/fcell.2024.1408844
5. Hu S, Tey SK, Kwong A. Adipogenesis biomarkers as the independent predictive factors for breast cancer recurrence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2024;24(1):1181. DOI: 10.1186/s12885-024-12931-1
6. Maurits JSF, Sedelaar JPM, Aben KKH, Kiemeny LALM, Vrieling A. Association of visceral and subcutaneous adiposity with tumor stage and Fuhrman grade in renal cell carcinoma. *Sci Rep* 2022;12(1):16718. DOI: 10.1038/s41598-022-20877-2



In Memoriam

Mercè Planas Vila

Con profunda tristeza, pero también con un inmenso sentimiento de gratitud, desde la Unidad de Soporte Nutricional del Hospital Vall d'Hebron queremos rendir mi más sentido homenaje a la Dra. Mercè Planas Vilà, que el 1 de marzo nos dejó después de una larga enfermedad.

Mercè fue mucho más que una gran profesional: fue una pionera, una mentora y una guía generosa para quienes tuvimos el privilegio de aprender a su lado. Conocí a la Dra. Planas cuando era aún una residente con muchas preguntas y más dudas que certezas. Desde el primer día, me impresionó su capacidad de escuchar, su mirada directa y amable, y esa forma tan suya de combinar exigencia y ternura.

Su camino profesional comenzó en la Unidad de Cuidados Intensivos y fue una de las primeras mujeres intensivistas en Cataluña. Fue allí donde entendió que la nutrición era un pilar esencial en el cuidado del paciente crítico y trabajó para desarrollar la nutrición artificial en la UCI. Gracias a su tesón, consiguió el primer calorímetro indirecto para la UCI del Vall d'Hebron, y realizó algunos trabajos de investigación exquisitos, entre ellos su tesis doctoral con un modelo experimental de sepsis en el que demostraba que la nutrición parenteral adecuada era capaz de modular la respuesta a la agresión.

Mercè no se limitó a practicar; quiso transformar, y su inquietud intelectual y su sentido de responsabilidad social la empujaron más allá. Comprendió que fuera de la UCI también existían pacientes que sufrían las consecuencias del infradiagnóstico y el infratratamiento nutricional. En 1993, tomó una decisión va-



liente: salió de su zona de confort y con el compromiso de la Dirección creó la Unidad de Soporte Nutricional del Hospital, un servicio transversal, multidisciplinario, innovador para su tiempo, centrado en el paciente y no en los organigramas. Fue un acto de liderazgo y de generosidad, siempre de la mano de Cleofé Pérez Portabella, cuya amistad y compromiso han perdurado hasta la marcha de Mercè.

Algunos de los hitos que Mercè consiguió implementar en los primeros años de la Unidad tuvieron nombre propio: Encarna, paciente que llevaba ingresada dos años en el hospital porque era dependiente de nutrición parenteral; Mercè y Cleofé movieron cielo y tierra y crearon el primer programa de nutrición parenteral domiciliaria. O Pedro, paciente que se alimentaba por sonda nasogástrica por una neoplasia de cabeza y cuello, y que

quería llevar a su hija al altar sin la sonda: nuevamente, Mercè y Cleofé se involucraron para hacer la primera gastrostomía de alimentación del Hospital.

Quienes tuvimos la fortuna de trabajar con ella en esa Unidad sabemos que su mayor legado no fue únicamente clínico o académico, su mayor legado fue humano. Mercè lideraba desde la confianza. Nos hacía sentir capaces, nos invitaba a pensar y a cuestionar. Creó equipos con un profundo sentido de comunidad y pertenencia. Quienes trabajamos a su lado recordamos a Mercè por su generosidad incondicional. Siempre dispuesta a compartir su conocimiento, dedicaba tiempo a formar y guiar a jóvenes profesionales, inculcando en nosotros no solo habilidades técnicas, sino también una profunda ética del cuidado.

Mercè también fue una defensora incansable de la equidad de género en la medicina, y una mujer profundamente feminista, sin estridencias, pero con convicciones firmes. En una época en la que las mujeres enfrentaban barreras significativas en el ámbito académico y clínico, ella se erigió como un ejemplo de fortaleza y determinación. En su despacho, dos fotografías ocupaban su pequeño tablón de corcho: una foto en blanco y negro del amor de su vida, Roro, y una foto de una mujer sometida en un país sin libertades, que le recordaba que quedaba mucho aún por lo que luchar.

La amistad con Mercè iba más allá del hospital. Era cercana, leal, generosa hasta el desvelo. Tenía la rara capacidad de estar presente, realmente presente, tanto en lo profesional como en lo personal. Celebraba nuestros logros con entusiasmo y nos acompañaba en los fracasos sin juicios.

Mercè, gracias por enseñarnos que se puede ser rigurosa y cálida, valiente y serena, líder y compañera. Gracias por tu vida, por tu ejemplo y por tu amistad. Seguiremos caminando por la senda que tú abriste, con el mismo compromiso con el que tú la trazaste. Te has ido con el amor de tu vida, Roro, y con la admiración, el respeto y el cariño eterno de tu equipo. Tu memoria seguirá iluminando nuestro camino.

Dra. Rosa Burgos Peláez

Jefa de la Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Desde que supimos de la pérdida de la Dra. Mercè Planas Vilà, igual que a la Dra. Burgos y todo su equipo, a la familia SENPE (Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo), nos invadieron los mismos sentimientos de tristeza y a la vez, de inmensa gratitud. Nunca nos cansaremos de resaltar su destacado papel en la creación de un cuerpo de doctrina en Nutrición Clínica y su entrega altruista, su compromiso con todas las iniciativas y proyectos, siendo decisivo su liderazgo para el crecimiento y fortalecimiento de nuestra sociedad.

Mercè fue médico, especialista en Medicina Interna y Medicina Intensiva con un extenso currículo en el que destacan su autoría en más de 100 artículos, capítulos de libros como autora o coautora plasmando su capacidad investigadora y su participación en la docencia como profesora colaboradora de la Facultat

de Ciències de la Salut de la Universitat de Vic, Barcelona. Responsable de Fisiopatología y Nutrición Parenteral y Enteral en la Diplomatura de Nutrición y Dietética. Así mismo, es importante destacar su paso por Veterans Administration Hospital, San Diego, EE. UU. y por el Mount Sinai Hospital, New York, EE. UU. con el Dr. Askanazi, que le permitió crear redes de trabajo e información, abriendo nuevas perspectivas a nuestros jóvenes investigadores en Europa y Estados Unidos. Fue la Jefa de la Unidad de Soporte Nutricional del Hospital Universitari del Vall'Hebron (Barcelona) desde 1993 hasta 2009 momento de su jubilación.

Querremos destacar su papel relevante en SENPE históricamente desde sus inicios. Desde 2002 a 2013, ostentó cargo de relevancia en su Junta Directiva como coordinadora del Comité Científico Educacional (CCE) y vicepresidenta de la SENPE. Coordinadora e impulsora del registro NADYA. Impulsó el desarrollo del *Tratado de Nutrición Clínica* y del Máster de Nutrición Clínica vinculado a la Universidad de Granada, de la mano del Prof. Ángel Gil. Estaba convencida que el valor del *Tratado de Nutrición Clínica* era ser una herramienta potente para difundir el conocimiento en español de la Nutrición Clínica que trascendía a nuestro territorio. Además, potenció el desarrollo de nuestro órgano de expresión *Nutrición Hospitalaria*. Poder trabajar estrechamente con ella fue un verdadero lujo de aprendizaje para nosotros. Con su impulso el CCE se convirtió en un motor de progreso para SENPE que no ha dejado de moverse.

Trabajó mucho por poner en valor nuestra sociedad en Europa y en EE. UU. En la European Society for Clinical Nutritional and Metabolism (ESPEN) participó activamente como miembro del *Council* desde 2004 a 2012 y también como miembro del *Executive Committee* de ESPEN en 2011 y 2012. Además, presidió el Comité Organizador del Congreso Anual de ESPEN celebrado en Barcelona del 8 al 11 de septiembre de 2012. Así mismo, fue la Coordinadora del Comité Científico de la sección Ibero-Americana de la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) de 2004 a 2009. Su papel conciliador en estas sociedades fue relevante y muchos de los actuales miembros de FELANPE (Federación Latinoamericana de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional) la recuerdan con mucho respeto y afecto, a pesar del tiempo transcurrido.

Recibió varios premios en su trayectoria profesional, pero había uno que me consta le hacía especial ilusión "La Cuarta Lección Jesús Culebras". En 2013, dictó su lección sobre Ética y Nutrición Artificial, uno de los temas de mayor interés para ella.

Fue líder en la investigación en distintas áreas de interés de la Nutrición Clínica como la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE); nutrición artificial; emulsiones lipídicas en nutrición parenteral; nutrición artificial domiciliaria; nutrición en geriatría, en cáncer y en neurología.

Me gustaría destacar su entrega, trabajo riguroso y compromiso con la ciencia de la Nutrición Clínica y con lo que una sociedad científica como SENPE representa para sus miembros.

Esposa, madre y abuela supo conciliar, no sin dificultades, su gran labor profesional con el cuidado de su familia. Fue un regalo de la vida disfrutar de su amistad. Puedo decir, en primera persona, que su generosidad, su confianza y su ejemplo me

ayudaron a crecer y trabajar más y mejor en la Nutrición Clínica desde SENPE. Su calidad, practicidad y eficiencia, mostrada en cada una de sus enseñanzas, nos servían tanto para mejorar el diseño de un proyecto de investigación como en su momento fue el PREDYCES, como para hacer una maleta pequeña de cabina, con la que recorrer miles de kilómetros durante 1 semana. Y siempre generando una sonrisa cómplice.

No nos cansaremos de recordar que fue una mujer pionera en la asistencia, docencia, investigación y gestión de la Nutrición Clínica. Las personas que pudimos compartir con ella en SENPE momentos de trabajo y ocio tuvimos un gran privilegio. Nos pudimos contagiar de su actitud de lucha y emprendimiento de la que ha hecho gala toda su vida. El ejemplo, su mayor legado, permanecerá en el tiempo, y su visión crítica y divertida de la vida, sin perder el rigor en cada análisis de los sucesos, permanece en nuestro recuerdo.

Queremos agradecer a su familia, en especial a sus hijos y nietos, que nos hayan permitido compartir tiempo con ella. Toda la familia SENPE le queremos acompañar en estos duros momentos y les aseguramos que su legado permanecerá vivo entre nosotros.
GRACIAS Mercè.

Dra. Julia Álvarez Hernández
*Presidenta de la Sociedad Española
de Nutrición Clínica y Metabolismo*

*Mercè Planas Vila fue una gran colaboradora de Nutrición
Hospitalaria, como autora y como revisora hasta su jubilación.
Miembro del Comité de Redacción de la revista. Descanse en Paz.*