

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 infección por coronavirus SARS-CoV-2 y su relación con el estado nutricional.... 411

Trabajos Originales

Paciente crítico

Impact of nutritional risk on 28-day mortality and the prevalence of underfeeding in critically ill patients: a prospective cohort study 414

Nutrición artificial

Effect of a double nutritional intervention on the nutritional status, functional capacity, and quality of life of patients with chronic heart failure: 12-month results from a randomized clinical trial..... 422

Clinical nutrition prescription using a mathematical method to assess industrialized formulas 432

Pediatría

Assessment of renal function in obese and overweight children with NGAL and KIM-1 biomarkers..... 436

Hábitos alimentarios, imagen corporal y condición física en escolares chilenos según niveles de actividad física y estatus corporal 443

Nutrición en el anciano

Prevalence of sarcopenia in elderly users of the primary health care system 450

Obesidad y síndrome metabólico

Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women 456

Effects of a snack enriched with carob and *Undaria pinnatifida* (wakame) on metabolic parameters in a double blind, randomized clinical trial in obese patients..... 465

Variaciones de la ecocardiografía tras la cirugía bariátrica. Derivación biliopancreática vs. gastrectomía vertical..... 474

El entrenamiento intervalado de alta intensidad incrementa la utilización de ácidos grasos en sujetos con sobrepeso u obesidad. Un estudio aleatorio 483

Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity..... 490

Metodología multidisciplinar y dieta cetogénica en la práctica clínica real: eficacia y rapidez en la pérdida de peso. Análisis de supervivencia. Estudio PROMET Lipoinflamación..... 497

Valoración nutricional

Alteraciones del peso, composición corporal y prevalencia del síndrome metabólico en una cohorte de mujeres menopáusicas residentes en Mallorca 506

Efectos de un programa de ejercicio interválico de intensidad moderada-vigorosa sobre la condición física y la composición corporal en escolares de 11 y 12 años... 514

Epidemiología y dietética

Genetic variation of the dopamine D2 receptor gene: association with the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger in Chilean children.... 524

Perfil antropométrico y prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población urbana de Costa Rica entre los 20 y 65 años agrupados por sexo: resultados del Estudio Latino Americano de Nutrición y Salud 534

Evaluación del control metabólico, el perfil cardiovascular y la adherencia a la dieta mediterránea de una cohorte de hipercolesterolemia familiar en un programa de salud pública 543

Macronutrients and micronutrients in Spanish adult vegans (Mediterranean population) 549

Evaluación del programa chileno Vida Sana 2017 en participantes menores de 20 años después de 6 meses de intervención..... 559

Otros

Estatus férrico, cambios ponderales y composición corporal durante la recuperación de la anemia en un modelo experimental: efecto de la leche fermentada de cabra o vaca 568

Changes in dietary habits of patients with chronic pain represent contributing factors to decreased pain intensity and improved quality of life. Pilot study from Croatia 577

Rapid weight gain in wrestling athletes during the Panamerican Championship, Lima, 2018..... 584

Revisiones

The association between breast cancer and consumption of dairy products: a systematic review..... 589

Evolución de los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria: una revisión sistemática de los estudios disponibles 599

La educación ante el consumo de riesgo de bebidas alcohólicas: propuesta de actuación multidisciplinar desde el profesional de la salud 609

Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis 616

Manejo nutricional del paciente hospitalizado críticamente enfermo con COVID-19. Una revisión narrativa..... 622

Notas Clínicas

¿Hay vida después de teduglutida? 631

Perforación de vena yugular por un catéter venoso central de inserción periférica..... 636

Carta al Director

Comentario al artículo: "Cuestionario para medir conductas alimentarias de riesgo de malnutrición por exceso en adolescentes" 641



La infección por coronavirus SARS-CoV-2 y su relación con el estado nutricional

SARS-CoV-2 infection and its relationship with nutritional status

COVID-19 es una enfermedad multisistémica poliédrica causada por el coronavirus SARS-CoV-2 descrito en China a finales de 2019 como un síndrome neumónico similar al ocasionado por otros coronavirus (SARS-CoV-1 o MERS-CoV); su alta infectividad (con supercontagadores que, con actividades como el canto en un coro, son capaces de producir una tasa de ataque de 86,7 % (52/61) y una mortalidad de 3,28 % (1) ha permitido que se disemine rápidamente por todo el mundo. Más allá del síndrome neumónico, han cobrado relevancia otros cuadros como manifestaciones graves de autoinmunidad (tormenta de citoquinas), fenómenos trombóticos, afectación cardíaca, renal, neurológica, digestiva y dermatológica (2).

Al hacerse velozmente pandémica, esta infección ha llegado a colapsar durante semanas sistemas sanitarios modernos, provocando un reto sociosanitario sin precedentes. Mientras que las administraciones se organizaban para establecer hospitales provisionales, residencias medicalizadas o hacerse con el *stock* necesario de equipos protección individual (EPI), mascarillas y ventiladores, los ciudadanos se han enfrentado no solo al riesgo de contagio o a la lucha con la enfermedad, sino a los efectos colaterales de las medidas que están salvando vidas. La soledad, la precariedad económica, laboral y habitacional se han hecho cada vez más presentes. Y la suma de todos estos factores son el caldo de cultivo perfecto para provocar alteraciones nutricionales que son capaces de lastrar la salud a un corto, medio y largo plazo. Tal y como está descrito en estudios poblacionales, el aumento de las diferencias económicas y la pobreza llevan al aumento de la gran doble epidemia del siglo XXI, la “malnutrición”, con la obesidad por un lado (mayor consumo de productos hipercalóricos que son elegidos por ser menos perecederos y por una percepción de ser más económicos, unido a una disminución de la actividad física ocasionada por el confinamiento y el miedo a socializar) y, por el otro, la desnutrición (asociada a situaciones de pobreza extrema, soledad, depresión y precariedad social) (3). Estas dos situaciones supondrán no solo un aumento de las comorbilidades y una disminución probable de la esperanza de vida de los países desarrollados a medio plazo, sino que en el contexto de la infección COVID-19 están directamente relacionados con el aumento de mortalidad. Desde la publicación de las primeras series de pacientes, la obesidad (y también la diabetes mellitus) ha supuesto una de las comorbilidades más relacionada con la mortalidad en estos pacientes, habiéndose igualado la mortalidad de pacientes jóvenes obesos con la de ancianos en algunas publicaciones (4); y, por otro lado, la desnutrición en sí misma es un factor de mortalidad asociado.

Las sociedades científicas regionales, nacionales e internacionales relacionadas con la nutrición clínica (ESPEN, ASPEN, BAPEN, SEEN, SENPE, SANCYD...) han publicado sus recomendaciones basadas en la experiencia procedente de anteriores epidemias (SARS-CoV-1, Gripe H1N1) adaptándolas a la nueva realidad (5,6). Coinciden en recomendar una dieta hipercalórica e hiperproteica y en detectar de forma precoz a aquellos pacientes en riesgo de desnutrición. A medida que se conocían más los efectos del virus, nos familiarizamos con síntomas habituales como la anosmia, la disfagia o la pérdida rápida de la masa muscular. Todos ellos favorecedores de desnutrición y sarcopenia.

editorial

Identificar a los pacientes con alto riesgo de desnutrición fue el primer gran reto nutricional. Las nuevas normas en la relación médico-paciente durante la pandemia, que han primado el seguimiento telemático, han hecho que muchos elementos que son considerados necesarios en el contexto de un cribado nutricional sean obtenidos con mayor dificultad; por otro lado, en nuestro entorno, la COVID-19 pasó de ser una enfermedad eminentemente hospitalaria a una enfermedad comunitaria (en sus formas menos graves), con las mayores cohortes de pacientes seguidas por médicos de familia desde los centros de Atención Primaria y con foco en la Telemedicina. Estos dos elementos han hecho reevaluar los distintos cribados nutricionales. Los métodos MUST, GLIM, NRS-2002, nos permiten cribar la desnutrición, pero en ocasiones su aplicación es difícil y las condiciones actuales afectan a su sensibilidad. En nuestra opinión, por su facilidad de uso en Telemedicina, por su versatilidad (pudiendo ser utilizado en hospitales, en residencias sanitarias o en la comunidad), y por sus características intrínsecas, el método de cribado SNAQ, en sus diversas formas, nos ha sido útil en la detección de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones desde un punto de vista nutricional.

Por otro lado, en los pacientes COVID graves y alto riesgo nutricional, el acceso, modo y fórmula enteral han sido ampliamente discutidos. Así, las distintas modalidades ventilatorias (ventilación mecánica no invasiva, invasiva, posiciones como el decúbito prono), las largas estancias en UCI y en plantas de hospitalización han determinado el soporte nutricional en estos pacientes. Como ejemplo, el tratamiento específico y uso de fármacos experimentales como lopinavir/ritonavir, ha requerido que atendamos a la composición de las sondas de nutrición enteral, abandonando en estos pacientes el uso de sondas de poliuretano habitual frente a otros materiales como el PVC o la silicona. Todo ello ha supuesto que se preste una especial atención a la seguridad de la nutrición enteral y al riesgo de broncoaspiración.

Dada la estrecha relación entre aporte vitamínico adecuado y sistema inmune, algunas vitaminas se han propuesto como posibles tratamientos para la COVID-19, de esta forma la vitamina D parece ayudar a prevenir la enfermedad (7). Sin embargo, la evidencia actual no permite recomendar su suplementación generalizada (8).

La selección de la fórmula enteral se ha discutido ampliamente más allá de la recomendación estándar de nutrición hiperproteica. El uso de la inmunonutrición se ha planteado en el contexto del exceso de mortalidad observado en nuestras poblaciones que parece deberse a una sobrerrespuesta del sistema inmunitario, produciendo el efecto conocido como "tormenta de citoquinas". A pesar del razonamiento fisiopatológico correcto, es de tener en cuenta que uno de los principales principios de la bioética que debe estructurar cualquier acción médica es el "primum non nocere" (ejemplo de ello es la controversia actual acerca de las dudas sobre la efectividad y seguridad de la hidroxycloquina) (9). En este sentido, la evidencia de uso de fórmulas inmunomoduladoras (arginina, RNA, u omega-3) en el paciente crítico es controvertido. Nosotros creemos que las fórmulas enriquecidas con omega-3 sí tienen un papel relevante en pacientes con COVID-19 con afectación respiratoria y sometidos a ventilación mecánica, siempre y cuando se tenga en cuenta la ratio omega-3/omega-6, dado el elevado riesgo trombótico que presentan estos pacientes (8). Además, tampoco podemos recomendar el uso generalizado de fórmulas ricas en grasas. Aunque es cierto que en determinados pacientes pueden ser beneficiosas y pueden mejorar la retención de CO₂, distintos análisis han objetivado que la mejor aproximación en el paciente obeso crítico con retención de CO₂ es realizar una nutrición hipocalórica, aproximándose a los requerimientos calóricos estimados, sin sobrepasarlos (5,10).

La diarrea ha sido un efecto adverso frecuente, difícil de filiar y de tratar. En el paciente COVID-19 puede ser originada por la propia enfermedad (diarrea malabsortiva), por desnutrición, por sobrecrecimiento bacteriano o por uso de antibióticos o de antivirales (p. ej. ritonavir/lopinavir). Diversos grupos han recomendado el uso de fórmulas oligoméricas o predigeridas en estos pacientes. En nuestra opinión, si bien estas fórmulas no son de primera elección, sí que creemos que pueden ser una alternativa de utilidad en su manejo.

Por último, debemos reflexionar sobre el estado nutricional en la era posCOVID-19. Esta etapa estará marcada por una situación socioeconómica compleja y por un aumento de las desigualdades, siendo nuestro deber ofrecer una opción nutricional eficaz y sana a todos los grupos poblacionales en el margen de sus posibilidades, permitiendo a las personas en una situación económica desfavorecida realizar una alimentación adecuada y a un precio asequible. Si no lo logramos, solo habremos cambiado la mortalidad por COVID-19 por mortalidad por otro tipo de enfermedades, bien conocidas, que han sido las epidemias reales a las que nos hemos enfrentado en el pasado reciente, nos enfrentamos actualmente y nos seguiremos enfrentando, como son: la desnutrición, la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipemia, y cuyos resultados en salud están intrínsecamente unidos a nuestro estilo de vida.

En el paciente COVID-19 el despistaje de la desnutrición y las recomendaciones nutricionales específicas deben ser actuaciones básicas, sea cual sea el lugar donde esté siendo atendido el enfermo (Urgencias, Medicina

Interna, Respiratorio, UCI, Atención Primaria o residencias) y es nuestro deber orientar las terapias e indicaciones nutricionales que deben recibir en caso de que se detecte riesgo o presencia de malnutrición.

editorial

Pablo Remón Ruiz y Pedro Pablo García-Luna

Unidad de Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

e-mail: pjremonruiz@gmail.com; garcialunapp@yahoo.es

Bibliografía

1. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(19):606-10.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
3. Malnutrition Care during the COVID-19 Pandemic: Considerations for Registered Dietitian Nutritionists Evidence Analysis Center [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221397/>
4. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *The Lancet* 2020;395(10236):1544-5.
5. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* [Internet]. 31 de marzo de 2020 [citado 25 de mayo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(20\)30140-0/abstract](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(20)30140-0/abstract)
6. SEMICYUC-GTMYN-ALGORITMO-TRATAMIENTO-NUTRICIONAL-COVID19.jpg (1239×1754) [Internet] [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://senpe.com/images/SEMICYUC-GTMYN-ALGORITMO-TRATAMIENTO-NUTRICIONAL-COVID19.jpg>
7. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4).
8. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92(5):479-90.
9. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* 2020;S0140673620311806.
10. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient - McClave - 2016 - Journal of Parenteral and Enteral Nutrition - Wiley Online Library [Internet] [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0148607115621863>



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Paciente crítico

Impact of nutritional risk on 28-day mortality and the prevalence of underfeeding in critically ill patients: a prospective cohort study

Impacto del riesgo nutricional sobre la mortalidad al día 28 y prevalencia de subalimentación en pacientes de terapia intensiva: estudio prospectivo de cohorte

Sheila Alejandra Campos-León¹, Agustín Ramiro Urzúa-González², Manuel José Rivera-Chávez², María de Lourdes Reyes-Escogido¹, Jaime Rivera-Morales³ and Rodolfo Guardado-Mendoza^{1,4}

¹Department of Medicine and Nutrition. Universidad de Guanajuato. Campus León. León. Guanajuato, Mexico. ²Intensive Care Unit. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. León. Guanajuato, Mexico. ³Intensive Care Unit. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. León. Guanajuato, Mexico. ⁴Department of Research. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. León. Guanajuato, Mexico

Abstract

Introduction: nutritional risk is an important prognostic factor in hospitalized patients, but frequently it is underappreciated and not considered as a part of the prognostic evaluation in patients from intensive care units.

Objective: to evaluate the association between nutritional risk and 28-day mortality and characterize the nutritional support in critically ill patients.

Methods: this was a single-center, prospective cohort study was performed over 7 months in a Medical-surgical ICU of a tertiary hospital in Mexico. From 352 admissions a consecutive sample of 110 patients was included. All of them were ≥ 18 years old, with ≥ 48 h of stay in ICU and with the consent to participate. Nutritional risk assessed by the modified NUTRIC score (mNUTRIC score), 28-day mortality and nutritional support characteristics were recorded.

Results: the patient characteristics: mean age 50.7 ± 16.8 years, APACHE II score 15.5 ± 5.8 , SOFA score 6.9 ± 3 , invasive mechanical ventilation (IMV) 65.5 % and 28-day mortality 23.6 %. High nutritional risk (31.8 %) was associated with 28-day mortality (RR 5.81, 95 % CI 2.69-12.53). In the surviving group, the mNUTRIC score correlated with the length of stay (LOS) in the ICU ($r = 0.216$, $p = 0.049$), LOS in the hospital ($r = 0.230$, $p = 0.036$) and IMV duration ($r = 0.306$, $p = 0.037$). Nutritional support was administered in 55.4 % of the patients, reaching only 52.9 % and 46 % of the energy and protein requirements, respectively. Only 18 % and 21.3 % of the patients achieved the energy and protein requirements, respectively.

Conclusions: high nutritional risk was associated with a higher risk of 28-day mortality. Less than a quarter of the patients receiving nutritional support reached the energy and protein requirements.

Keywords:

Nutrition risk. NUTRIC score. 28-day mortality. Critical care. Nutrition. Enteral. Parenteral.

Resumen

Introducción: el riesgo nutricional es un factor pronóstico importante en pacientes hospitalizados, pero frecuentemente es infravalorado y no se considera dentro de la evaluación de los pacientes en unidades de cuidados intensivos.

Objetivo: evaluar la asociación del riesgo nutricional con la mortalidad al día 28 en pacientes críticos y caracterizar el soporte nutricional.

Métodos: se desarrolló un estudio de cohorte prospectivo durante 7 meses en una UCI de tercer nivel en México. Se obtuvo una muestra consecutiva con 110 pacientes de 352 elegibles, con edad ≥ 18 años, estancia ≥ 48 h en UCI, datos completos y consentimiento para participar. El riesgo nutricional fue evaluado con NUTRIC score modificado (mNUTRIC score) y se registró la mortalidad al día 28 y las características del soporte nutricional.

Resultados: los pacientes tenían una edad de $50,7 \pm 16,8$ años; APACHE II, $15,5 \pm 5,8$; SOFA, $6,9 \pm 3$; ventilación mecánica invasiva (VMI) en 65,5 % y el 23,6 % de los pacientes falleció al día 28. El alto riesgo nutricional (31,8 %) se asoció con la mortalidad al día 28 (RR 5,81, IC 95 %, 2,69-12,53). En los supervivientes, el mNUTRIC score tuvo correlación con las duraciones de la estancia en UCI ($\ell = 0,216$, $p = 0,049$), estancia hospitalaria ($\ell = 0,230$, $p = 0,036$) y VMI ($\ell = 0,306$, $p = 0,037$). El 55,4 % de los pacientes recibió soporte nutricional. Lograron el 52,9 % y 46 % de las metas energéticas y proteicas, respectivamente. Solo el 18 % alcanzó la meta energética y el 21,3 %, la meta proteica.

Conclusiones: los pacientes con alto riesgo nutricional tienen mayor riesgo de morir al día 28. Menos de un cuarto de los pacientes con soporte nutricional alcanzó las metas nutricionales.

Palabras clave:

Riesgo nutricional. NUTRIC score. Mortalidad al día 28. Paciente crítico. Nutrición. Enteral. Parenteral.

Received: 06/10/2019 • Accepted: 20/02/2020

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Campos-León SA, Urzúa-González AR, Rivera-Chávez MJ, Reyes-Escogido ML, Rivera-Morales J, Guardado-Mendoza R. Impact of nutritional risk on 28-day mortality and the prevalence of underfeeding in critically ill patients: a prospective cohort study. Nutr Hosp 2020;37(3):414-421

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02901>

Correspondence:

Rodolfo Guardado-Mendoza. Department of Research. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío and Department of Medicine and Nutrition. University of Guanajuato. Boulevard Milenio, 130. Col. San Carlos la Roncha. León. 37660 Guanajuato, Mexico
e-mail: guardamen@gmail.com

INTRODUCTION

Hospital malnutrition is multifactorial (1), and its prevalence around the world is quite variable (2). In Latin America, malnutrition is present in 44.9 % of hospitalized patients (3). The prevalence reported in intensive care units (ICUs) in Latin America ranges from 65 % (3) to 74.1 % (4). Malnutrition favors the appearance of clinical complications (5) and implies higher financial costs for the healthcare system (6,7).

Patients in the ICU present a high risk of malnutrition because of the protein catabolism due to the inflammatory status (8,9). Additionally, studies have demonstrated an elevated prevalence of underfeeding (10,11).

The first step in the fight against hospital malnutrition is identifying patients with malnutrition or who are exposed to factors that could lead them to malnutrition. Nutritional screening identifies patients who would benefit from receiving adequate nutritional support to improve their prognosis. There are different nutritional screening tools (12); however, their use in ICU is difficult because of the unavailability and/or the invalidity of the data in those tools. The NUTRIC score is a screening tool especially designed for critically ill patients, including variables commonly available in the ICU that represent acute and chronic starvation, acute and chronic inflammation and the severity of illness (age, APACHE II, SOFA, number of comorbidities, days from hospital to ICU admission and interleukin-6 [IL-6]) (13).

International studies employing the modified NUTRIC score (without IL-6) have demonstrated that patients with high nutritional risk have worse clinical outcomes than low nutritional risk patients, and this could be modified by an improvement in energy and protein administration (14-16).

Nutritional support provides multiple benefits beyond supplying energy and protein requirements. It is able to modulate the metabolic response through the regulation of the immune response, preventing oxidative damage, maintaining the gut barrier integrity and favoring gut microbiota (17,18). Therefore, nutritional therapy should be considered as part of the treatment.

In our population, there are few studies focusing on the evaluation of nutritional risk and nutritional support in the ICU as well as its impact on the prognosis, which could be the basis for the implementation of interventional studies based on nutritional support. Therefore, our objective was to evaluate the association between nutritional risk and 28-day mortality and to characterize nutritional support in critically ill patients.

PATIENTS AND METHODS

STUDY DESIGN

A single-center, prospective cohort study was performed over 7 months in a medical-surgical ICU of a Mexican tertiary hospital. The study was approved by the Research Committee and the Research Ethics Committee of the hospital. The personal or family consent to participate in the study was obtained for every patient.

PATIENTS AND VARIABLES

The consecutive sample population consisted of adult patients (≥ 18 years) who were admitted to the ICU for ≥ 48 h, with available clinical and biochemical data and with personal or family consent to participate. Readmissions or patients with brain death diagnosis at admission were excluded.

Patients were clinically evaluated every day, and the study variables were complemented with biochemical, and nursing records. Nutritional risk was assessed with the modified NUTRIC score (mNUTRIC score) in the first 24 h of ICU admission (a score from 0 to 4 indicates low risk and a score from 5 to 9 indicates high risk).

The primary outcome was 28-day mortality. A phone call was made for those patients that were discharged from the hospital before the 28-day. Secondary outcomes were length of stay (LOS) in the ICU, LOS in the hospital and days on invasive mechanical ventilation (IMV), which were also recorded from the first day in the ICU until 28-day. Only patients with IMV for ≥ 24 h were included as ventilated patients.

Characteristics of nutritional support (route of administration, nutritional adequacy and starting day) were collected during the ICU stay and for a maximum of 12 days. To obtain the daily and 12-day nutritional adequacy, calories (including propofol calories) and protein administration were recorded every day to determine the percent of calorie and protein requirements received. Energy requirements were calculated with the weight-based equation 25-30 kcal/kg using the patients' actual body weights when their body mass index (BMI) were < 25 and their ideal body weights when their BMIs were > 25 . It was considered that calorie requirements were achieved when patients received at least 80 % of the corresponding requirements. If they received > 110 %, it was considered overfeeding, and if it was less than 80 %, it was underfeeding. The protein requirements were 1.2-2 g/kg when the BMI was < 30 , 2 g/kg ideal body weight when the BMI was 30-40 and 2.5 g/kg ideal body weight when the BMI was > 40 .

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed with IBM SPSS STATISTICS 23 software. Data are reported as the means and standard deviation (SD), medians and interquartile ranges (IQRs) or percentages and frequencies. Differences between high and low nutritional risk and between surviving and non-surviving patients were assessed with the Chi-squared or Fisher exact test and with Student's t-test or the Mann-Whitney U test. The relative risk (RR) with a 95 % confidence interval (95 % CI) was calculated for 28-day mortality in high nutritional risk patients, as well as the Log-rank (Mantel-Cox) Test to compare survival curves between groups.

The correlations between the mNUTRIC score and LOS in the ICU, LOS in the hospital and days with IMV were evaluated with the Spearman correlation coefficient.

The predictive capacity of the mNUTRIC score for 28-day mortality was assessed by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC).

Furthermore, mNUTRIC score sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and positive and negative likelihood ratios were calculated for 28-day mortality.

A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

SAMPLE CALCULATION

Considering the published results (19), a total of 110 patients were necessary to find a difference of 21.4 % in 28-day mortality with an α of 0.05 and a β of 0.20.

RESULTS

In total, 352 patients were admitted to the ICU during the study period and 110 patients met the inclusion criteria. Patients with a LOS in the ICU < 48 h (n = 83), without complete data (n = 121), without consent (n = 2), with a brain death diagnosis at admission (n = 15) and readmissions (n = 21) were excluded.

The diagnoses were cardiac surgery 28.2 % (n = 31), sepsis or septic shock 20.9 % (n = 23), neurological surgery 12.7 % (n = 14), neurological procedures 7.3 % (n = 8), neurologic disease 5.5 % (n = 6), hypovolemic shock 3.6 % (n = 4), Guillain-Barré syndrome 2.7 % (n = 3), cardiogenic shock 2.7 % (n = 3), and others 16.4 % (n = 18). Patients were 50.7 $\pm$ 16.8 years of age, had a mean APACHE II score of 15.5 $\pm$ 5.8, and had a mean SOFA score of 6.9 $\pm$ 3; IMV was required in 65.5 % (n = 72),

and 28-day mortality occurred in 23.6 % (n = 26) of the patients. High nutritional risk according to the mNUTRIC score was found in 35 patients (31.8 %).

Comparisons between low- and high-risk patients are shown in table I. There were significant differences in age (47.1 $\pm$ 15.8 vs. 58.4 $\pm$ 16.7, p = 0.001), APACHE II score (12.8 $\pm$ 4.3 vs. 21.3 $\pm$ 7.1, p < 0.001), SOFA score (5.7 $\pm$ 2.4 vs. 9.6 $\pm$ 2.4, p < 0.001), mNUTRIC score (3 [2-4] vs. 6 [5-7], p < 0.001), proportion of patients with IMV (57.3 % vs. 82.9 %, p = 0.009) and proportion of deaths (9.3 % vs. 54.3 %, p < 0.001). Patients with high nutritional risk had a higher risk of 28-day mortality (RR 5.81, 95 % CI 2.69-12.53) in comparison with those with low nutritional risk (Fig. 1). No differences in LOS and days with IMV were found between the study groups.

The mNUTRIC score (0-9) AUC for the prediction of 28-day mortality was 0.795 (95 % CI 0.692-0.898), while for the APACHE II score it was 0.777 (95 % CI, 0.673-0.881) and for the SOFA score it was 0.706 (95 % CI, 0.598-0.813) (Fig. 2).

A mNUTRIC score $\geq$ 5 had a sensitivity of 73.1 % (95 % CI 53.9-86.3 %), specificity of 81 % (95 % CI, 71.3 %-87.9 %), positive predictive value of 54.3 % (95 % CI 38.2 %-69.5 %) and negative predictive value of 90.7 % (95 % CI, 82 %-95.4 %) for 28-day mortality. Higher mNUTRIC score had a better specificity while lower score had better sensitivity (Fig. 2B).

When we compared the characteristics between survivors and non-survivors at 28-day (Table I), we found significant differences in age (48.8 $\pm$ 16.5 vs. 56.6 $\pm$ 16.8, p = 0.039), APACHE II score (14.2 $\pm$ 5.4 vs. 19.6 $\pm$ 5.3, p < 0.001), SOFA score (6.4 $\pm$ 3 vs.

Table I. Patient characteristics

Variables	Total	Low risk	High risk	p-value	Survivors	Non-survivors	p value
	n = 110	n = 75	n = 35		n = 84	n = 26	
Male, n (%)	54 (49.1 %)	35 (46.7 %)	19 (54.3 %)	0.457 ^a	41 (48.8 %)	13 (50 %)	0.915 ^a
Female, n (%)	56 (50.9 %)	40 (53.3 %)	16 (45.7 %)		43 (51.2 %)	13 (50 %)	
Age, years	50.7 $\pm$ 16.8	47.1 $\pm$ 15.8	58.4 $\pm$ 16.7	0.001 ^b	48.8 $\pm$ 16.5	56.6 $\pm$ 16.8	0.039 ^b
APACHE II score	15.5 $\pm$ 5.8	12.8 $\pm$ 4.3	21.3 $\pm$ 7.1	< 0.001 ^b	14.2 $\pm$ 5.4	19.6 $\pm$ 5.3	< 0.001 ^b
SOFA score	6.9 $\pm$ 3	5.7 $\pm$ 2.4	9.6 $\pm$ 2.4	< 0.001 ^b	6.4 $\pm$ 3	8.5 $\pm$ 2.5	0.002 ^b
mNUTRIC score	4 (2-5)	3 (2-4)	6 (5-7)	< 0.001 ^c	3 (2-4)	5 (4-6.3)	< 0.001 ^c
High risk, n (%)	35 (31.8 %)				16 (19 %)	19 (73.1 %)	< 0.001 ^a
Weight, kg	70 (60-80.6)	70 (60-82.3)	67 (60-70)	0.208 ^c	70 (62-81.4)	66.5 (57.3-76.4)	0.197 ^c
BMI, kg/m ²	27 $\pm$ 5.2	27.6 $\pm$ 5.5	25.7 $\pm$ 4.2	0.068 ^b	27.3 $\pm$ 5.2	25.9 $\pm$ 5	0.248 ^b
LOS in ICU, days	8 (5-12)	8 (5-12)	8 (5-11)	0.862 ^c	8 (5-11)	7.5 (3-14.3)	0.732 ^c
LOS in hospital days	14 (9-22.3)	14 (9-23)	15 (8-22)	0.560 ^c	15 (10-26)	11.5 (5.8-18.8)	0.029 ^c
IMV, n (%)	72 (65.5 %)	43 (57.3 %)	29 (82.9 %)	0.009 ^a	47 (55.9 %)	25 (96.2 %)	< 0.001 ^a
Days with VMI	7 (3-18)	7 (3-19)	9 (3-17)	0.704 ^c	7 (3-25)	7 (3-15.5)	0.458 ^c
28-day mortality, n (%)	26 (23.6 %)	7 (9.3 %)	19 (54.3 %)	< 0.001 ^a			

Mean $\pm$ SD or median and interquartile rank.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BMI: Body mass index; LOS: length of stay; IMV: invasive mechanical ventilation.

^aChi-squared; ^bStudent's t-test; ^cMann-Whitney U test.

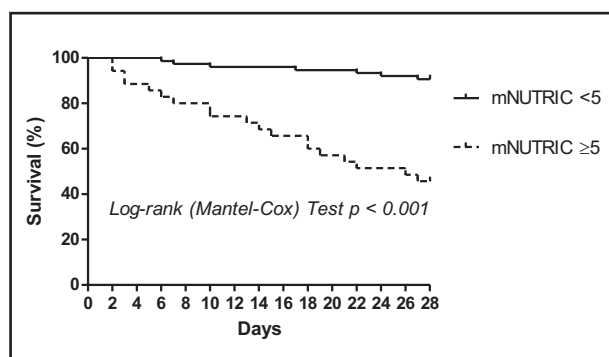


Figure 1.

Kaplan-Meier survival curve between patients with low and high nutritional risk according to the mNUTRIC.

8.5 ± 2.5 , $p < 0.001$), mNUTRIC score (3 [2-4] vs. 5 [4-6.3], $p < 0.001$) and proportion of patients with IMV (55.9 % vs. 96.2 %, $p < 0.001$). In the group of survivors, there were positive correlations between the mNUTRIC score (0-9) and the LOS in the ICU

($r = 0.216$, $p = 0.049$), LOS in the hospital ($r = 0.230$, $p = 0.036$) and days with IMV ($r = 0.306$, $p = 0.037$).

Regarding the feeding, oral intake was possible in 39.1 % of the patients ($n = 43$), 5.5 % ($n = 6$) fasted during their entire ICU stay, and nutritional support was implemented in 55.4 % ($n = 61$) of the patients. Nutritional support was initiated in the first 48 h after ICU admission in 52 patients (85.2 %).

The characteristics of enteral nutrition (EN), parenteral nutrition (PN) and enteral + parenteral nutrition (EN + PN) are shown in table II. Patients received, on average, 52.9 % and 46.0 % of their energy and protein requirements, respectively. Underfeeding occurred in 73.8 % ($n = 45$) and overfeeding in 8.2 % ($n = 5$) of the patients. Only 11 patients (18 %) received between 80 and 110 % of their nutritional requirements. Regarding protein intake, only 21.3 % ($n = 13$) of the patients met the nutritional requirements (Fig. 3).

No differences were found in the energy and protein administration between survivors and non-survivors (597 kcal/day [317-1011] vs. 693kcal/day [415-1585] $p = 0.273$ and 0.55 [0.25-0.85] g/kg/day of protein vs. 0.61 [0.22-1.33] g/kg/day $p = 0.462$).

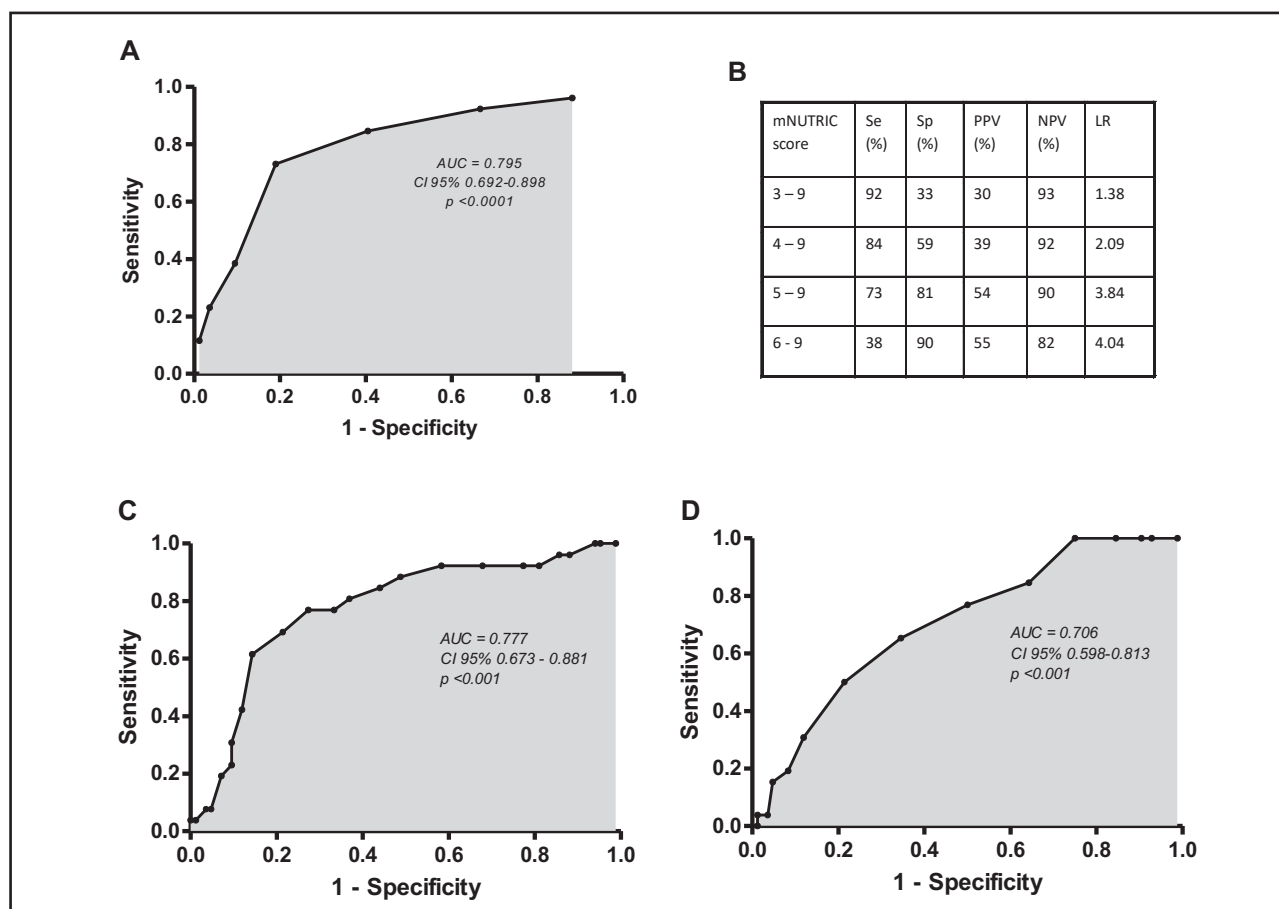


Figure 2.

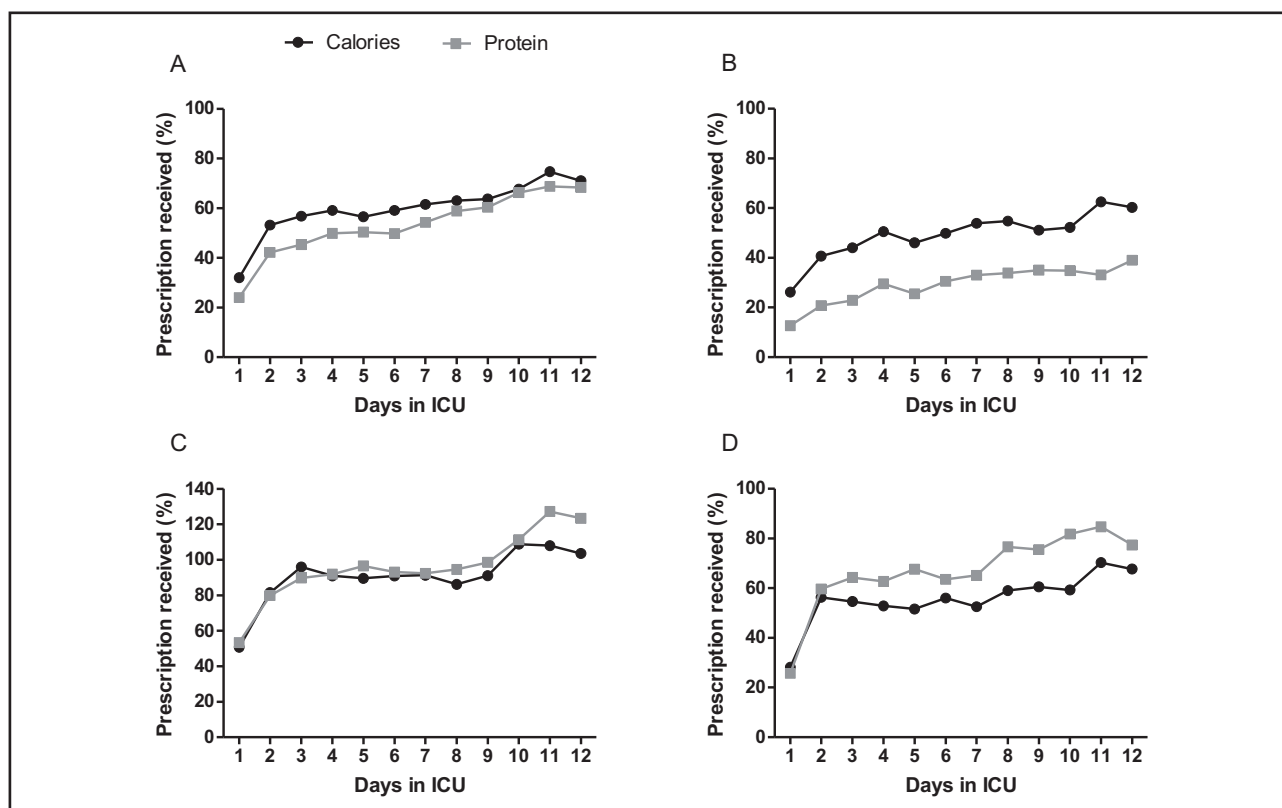
Receiver operating characteristic curve for 28-day mortality. A. ROC curve of the mNUTRIC score for 28-day mortality. B. Sensitivity, specificity and predictive values for different mNUTRIC score to predict 28-day mortality. C. ROC curve of the APACHE II score for 28-day mortality. D. ROC curve of the SOFA score for 28 days.

Table II. Characteristics of nutritional support

Variables	EN	PN	EN + PN	Total
	n = 33	n = 13	n = 15	n = 61
<i>Nutritional requirements</i>				
Protein, g/kg/d	1.57 ± 0.36	1.51 ± 0.3	1.54 ± 0.27	1.55 ± 0.31
Energy, kcal/d	1555.3 ± 162.5	1582.4 ± 192.5	1492.4 ± 202.5	1545.6 ± 179.2
<i>Protein received</i>				
g/kg/d	0.38 ± 0.30	1.26 ± 0.7	0.97 ± 0.55	0.71 ± 0.6
Adequate protein n, (%)	1 (3 %)	7 (38.5 %)	5 (33.3 %)	13 (21.3 %)
<i>Energy received</i>				
kcal/d	652.1 ± 410.8	1293.9 ± 884.4	803.9 ± 522.3	826.2 ± 611.8
kcal/kg/d	10.9 ± 6.7	21.8 ± 14.1	13.8 ± 8.8	13.9 ± 10
Adequate energy, n (%)	4 (12.1 %)	4 (30.8 %)	3 (20 %)	11 (18 %)
Underfeeding, n (%)	29 (87.9 %)	5 (38.5 %)	11 (73.3 %)	45 (73.8 %)
Overfeeding, n (%)	0 (0 %)	4 (30.8 %)	1 (6.7 %)	5 (8.2 %)
<i>Nutritional adequacy</i>				
Protein (%)	23.9 % ± 18.4 %	82.4 % ± 44.6 %	63.2 % ± 36.29	46 % ± 38.9 %
Energy (%)	41.6 % ± 25.1 %	80.4 ± 53.4	54.1 % ± 35.7	52.9 % ± 37.9 %
Nutrition support in the first 48 h of ICU admission n (%)	27 (81.8 %)	11 (84.6 %)	14 (93.3 %)	52 (85.2 %)

EN: enteral nutrition; PN: parenteral nutrition.

Unless otherwise indicated, the values are given as the mean ± SD.

**Figure 3.**

Daily nutritional adequacy in patients with nutritional support. A. Nutritional adequacy in all patients with nutrition support. B. Nutritional adequacy in patients with enteral nutrition. C. Nutritional adequacy in patients with parenteral nutrition. D. Nutritional adequacy in patients with enteral and parenteral nutrition.

DISCUSSION

In this Mexican ICU in a specialty hospital, we followed a cohort for 28 days and found that nutritional risk, assessed with the mNUTRIC score, was associated with 28-day mortality. In surviving patients, there were positive correlations between the mNUTRIC score and the LOS in the ICU, LOS in the hospital and days with IMV. Furthermore, we found a high prevalence of underfeeding among patients receiving nutritional support.

The prevalence of high nutritional risk found in our study (31.8 %) is lower than in other studies. An international multi-center study reported a global prevalence of 57 % (10). That study found that in Latin America, the prevalence was 53 %. Later, other authors reported prevalence greater than 40 %. (15,19-25) One of the reasons for this difference could be the characteristics of our population, which is on average younger and with less severe disease than the populations in other studies. This is important because the mNUTRIC score includes age and severity of illness as part of its variables.

Although our patients had less severe disease, the 28-day mortality that we found (23.6 %) was similar to what has been reported in other ICUs (19,26). This result probably reflects the fact that mortality outside the ICU is multifactorial (27) and that patients can be discharged with sequelae (post-intensive care syndrome) (28). The recovery from the critically ill patients involves physical, cognitive and psychiatric elements, and some of them do not succeed.

In our study, the patients with high nutritional risk had an almost 6 times higher 28-day mortality risk than those with low nutritional risk. The comparison between the results of this sample population and other published data are shown in table III (15,19,26). Some of these data had already been calculated by the authors of the original studies, and others were calculated by the authors of this study with the available information. The RR from these studies was lower than in our study, which is due to the high mortality we found in the high nutritional risk group (more than half of our high nutritional risk patients died).

According to the NUTRIC score validations, the mortality of high nutritional risk patients decreases if they receive appropriate nutrition support in the ICU (14,15). Beyond that, there are some nutritional factors we could control before and after the ICU admission.

For example, a large portion of our sample (40.9 %) was composed of patients with major surgical interventions and almost all were elective procedures, which means that these patients have time to be prepared with nutritional protocols before the surgery; however, in our population, that is not common practice. Moreover, nutritional evaluations should be performed when patients are discharged from the ICU and from the hospital to ensure the meeting of nutritional requirements, which is not easy because the hypermetabolism continues for months and many times the patients face gastrointestinal problems. In the end, the recovery of their muscle mass, force and quality of life depends in part on adequate nutrition.

We did not find significant differences in the LOS in the ICU, the LOS in the hospital and days with IMV between high- and low-risk patients. Other works have reported differences, with high-risk patients having more days in the ICU and in the hospital and more days with IMV (15,19). This likely occurred due to our small sample size. However, we found positive correlations between the mNUTRIC score and the LOS in the ICU, LOS in the hospital and days with IMV only in the surviving patients.

The mNUTRIC score was useful for predicting 28-day mortality; it was even slightly better than the APACHE II and SOFA scores. Our result was similar to what has been reported by other studies (15,19,26). However, some works have found a very low predictive ability of the mNUTRIC score (14,29).

The mNUTRIC score ≥ 5 was the best cut-off point for us to predict the 28-day mortality, and the specificity and positive predictive value were higher than the values in other studies (15,19,26) (Table III).

We found a high prevalence of underfeeding, which is common in ICU (10,11). The energy and protein adequacy that we found is similar to what has been reported by others (30-33). Despite the controversy around the amount of energy that these patients should receive and based on current available evidence, the international guidelines (34,35) advise avoiding underfeeding and overfeeding because both have been associated with worse outcomes.

Protein administration is more important than energy administration because of the large loss of body protein and the need to restore tissues and maintain immune function. We found that only 21.3 % of the patients with nutrition support reached the minimum

Table III. Data comparison between other published studies and this sample. Relative risk and diagnostic ability of mNUTRIC score > 5 for 28-day mortality

Study	RR	Sensitivity and specificity	PPV and NPV	LR+ and LR-
Mukhopadhyay et al. 2016 (15)	2.82 (95 % CI 1.86-4.27)	72 % and 63 %	33.5 % and 88.1 %	1.82 and 0.49
Mendes et al. 2016 (19)	2.91 (95 % CI 2.25-3.76)	73.3 % and 58.3 %	32.6 % and 88.8 %	1.76 and 0.46
De Vries et al. 2018 (26)	4.96 (95 % CI 2.93-8.4)	88.4 % and 48.9 %	37.2 % and 92.5 %	1.73 and 0.24
Campos-León et al. 2019	5.81 (95 % CI 2.69-12.53)	73.1 % and 81 %	54.3 % and 90.7 %	3.84 and 0.33

RR: relative risk; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio, LR-: negative likelihood ratio.

Some of these data had already been calculated by the authors of the original studies, and others were calculated by the authors of this study with the available information.

protein requirements. On average, our patients received 0.71 g/kg of protein, which is below the recommendations (34-36). We did not find differences in energy or protein intake between survivors and non-survivors, although there was a trend to a lower energy and protein administration in survivors, this data should be cautiously considered since the sample size in the non-survivors group is much lower than in the survivors groups, which could partially explain a higher variability in the measurements; besides that, the study was not powered-designed to clarify this difference. Together with this, it would be also possible that Nutritionist and Physicians in charge of these patients tended to prescribe higher nutritional support to them due to the higher disease severity, in an effort to improve patients' health. However, standardized and comparative clinical protocols are needed to deeply evaluate the impact of a higher nutritional support on these patients. Also, it is important to take into account that despite the evidence that indicate benefits from approaching nutritional goals (30,37,38), there is still controversy around the nutrition support that critically ill patients should receive. We are aware that some studies found that higher nutritional adequacy is associated with worst outcomes (39). But this topic is more complex than just prescribing calories and protein. It is necessary to consider that there are unanswered questions about other nutrition variables that could impact patient's prognosis, such as the optimal timing to initiate and the optimal rate of increase calories and protein (40). Nutritional support should be considered as a tailored suit for each patient.

Although some studies have found that patients in the ICU tend to start enteral nutrition after the first 48 h of admission (31,37,41), in our case, more than 80 % of the patients had early enteral nutrition, as reported by Yeh et al. (42). This route of administration was the most common, as in other studies (10,30,33), and it is in line with the recommendation of preferring the enteral route when possible because it can benefit the gut barrier integrity, the microbiota and immunity.

We observed that patients with PN met their nutritional requirements more easily than patients with only EN or EN + PN, but at the same time, there were more overfed patients in this group. In addition, all the overfed patients died, but we cannot affirm that these patients died because of this. On the other hand, most underfed patients received EN, which denotes that the exclusive use of this feeding route sometimes may not help or may not be enough to achieve nutritional goals in critically ill patients, and alternative ways should be implemented depending on the particularity of each patient. The EN group had the worst protein and energy levels. Multidisciplinary efforts should be made to avoid underfeeding and overfeeding.

Among the strengths of this study is that it was a prospective and longitudinal design with a sample size calculation and that we included medical and surgical patients. To our knowledge, this is one of the few studies to report the results of screening with the mNUTRIC score and the characteristics of nutrition support in the Mexican ICU population. During the recording of nutritional support characteristics, we considered the calories coming from propofol, which usually represent a large part of the total calories administered.

The limitations include the fact that we only associated nutritional risk with 28-day mortality, LOS in the ICU, LOS in the hospital and days with IMV. It would have been interesting to evaluate the associations with quality of life and functionality variables after the ICU stay because the goal is not only that the patients are discharged alive.

This was a single-center study and our sample size was too small to find associations with the secondary variables.

Regarding the screening tool we used, it is important to consider that there are published studies that do not validate NUTRIC score as a nutrition screening tool. In the post-hoc analysis of PermiT trial (22) no difference in mortality was found among patients at high and low risk who received permissive underfeeding and standard feeding. This means that NUTRIC score could be more useful as a disease severity score than as a nutritional risk screening tool. Indirect calorimetry, which is the gold standard for energy prescription, was not used, so we were not able to evaluate the changes in the energy requirements. Moreover, we did not record the calories from intravenous glucose solutions; although they do not usually contribute significantly to the total calories, our estimation of caloric administration is not 100 % accurate.

Further research is necessary to identify the factors involved in the failure to achieve the nutritional goals, as well as to better understand the effects of nutritional support on the outcomes. In our study, we cannot say that high-risk patients would benefit from adequate nutritional support, as in the validations of the NUTRIC score. It is very difficult to extrapolate the results from the available studies to all ICU patients. In addition, the participation of Latin America in studies related to nutritional support in critical illness is very low; therefore, we only have the option to adopt the results from other countries. It is time to focus on this area of nutrition in our environment.

CONCLUSION

High-risk patients assessed with the mNUTRIC score had a higher risk of 28-day mortality. Among survivors, the higher the mNUTRIC score was, the longer the ICU and hospital stays and the IMV duration. Further studies are needed in our population to verify that a better nutritional adequacy in high nutritional risk patients is able to impact prognosis, as in other scenarios. The majority of patients receiving nutritional support had it initiated early, but less than a quarter of the patients reached the energy and protein requirements. Strategies must be applied to follow the guidelines regarding nutritional support.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors participated in the study design. SACL, ARUG, MJRC and JRM acquired the study data. All authors contributed to the statistical analysis and interpretation of data, drafted the manuscript, revised its content and approved the final version.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the nursing staff: María Cortés, Mariana Díaz, Blanca González, Isela Gutiérrez, Adriana Rodríguez, Mónica Hernández, Yasmin Hernández, Montserrat Madrigal, Carla Méndez, Leticia Palomares, Miriam Pérez, Yazmin López, Esmeralda Rodríguez, and Adriana Sánchez; all the ICU Physicians and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) for the scholarship that SACL received during her master's degree.

REFERENCES

- Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition. Prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:514-27.
- Correia MI, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America. A systematic review. *Clin Nutr* 2017;36:958-67.
- Castillo-Pineda JC, Gómez A, Velasco N, et al. Nutritional Assessment of Hospitalized Patients in Latin America. Association with Prognostic Variables. The ENHOLA study. *Nutr Hosp* 2016;33:655-62.
- Vallejo KP, Martínez CM, Matos Adames AA, et al. Current clinical nutrition practices in critically ill patients in Latin America: a multinational observational study. *Crit Care* 2017;21:227.
- Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22:235-9.
- León-Sanz M, Brosa M, Planas M, et al. PREDyCES study: The cost of hospital malnutrition in Spain. *Nutrition* 2015;31:1096-102.
- Curtis LJ, Bernier P, Jeejeebhoy K, et al. Costs of hospital malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36:1391-6.
- Krepska A, Hastings J, Roodenburg O. The metabolic and endocrine response to trauma. *Anaesth Intensive Care Med* 2017;18:414-7.
- Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev* 2002;60:39-51.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Wang M, et al. The prevalence of iatrogenic underfeeding in the nutritionally "at-risk" critically ill patient: Results of an international, multicenter, prospective study. *Clin Nutr* 2015;34:659-66.
- Siqueira-Paes MC, Borges Dock-Nascimento D, Aguilar-Nascimento JE. Critical energy deficit and mortality in critically ill patients. *Nutr Hosp* 2016;33:522-7.
- Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Guaitoli PR, Jansma EP, et al. Nutrition screening tools: Does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr* 2014; 33:39-58.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15(6):R268.
- Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr* 2016;35:158-62.
- Mukhopadhyay A, Henry J, Ong V, et al. Association of modified NUTRIC score with 28-day mortality in critically ill patients. *Clin Nutr* 2017;36:1143-8.
- Compher C, Chittams J, Sammarco T, et al. Greater Protein and Energy Intake May Be Associated with Improved Mortality in Higher Risk Critically Ill Patients: A Multicenter, Multinational Observational Study. *Crit Care Med* 2017;45:156-63.
- Jabbar A, Chang W, Dryden GW, et al. Gut Immunology and the Differential Response to Feeding and Starvation. *Nutr Clin Pract* 2003;18:461-82.
- McClave SA, Martindale RG, Rice TW, et al. Feeding the critically ill patient. *Crit Care Med* 2014;42:2600-10.
- Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, et al. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients-A multicenter prospective cohort study. *J Crit Care* 2016; 37:45-9.
- Jeong DH, Hong SB, Lim CM, et al. Comparison of accuracy of NUTRIC and modified NUTRIC scores in predicting 28-day mortality in patients with sepsis: A single center retrospective study. *Nutrients* 2018;10:pii:E911.
- Lee ZY, Noor Airini I, Barakatun-Nisak MY. Relationship of energy and protein adequacy with 60-day mortality in mechanically ventilated critically ill patients: A prospective observational study. *Clin Nutr* 2018; 37:1264-70.
- Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high-and low-nutritional-risk critically ill adults. Post Hoc Analysis of the PerMIT Trial *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:652-62.
- Lew CCH, Cheung KP, Chong MFF, et al. Combining 2 Commonly Adopted Nutrition Instruments in the Critical Care Setting Is Superior to Administering Either One Alone. *J Parenter Enter Nutr* 2017;42:872-6.
- Canales C, Elsayes A, Yeh DD, et al. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *J Parenter Enter Nutr* 2019;43:81-7.
- Mukhopadhyay A, Tai BC, Remani D, et al. Nutritional risk assessment at admission can predict subsequent muscle loss in critically ill patients. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:1187-90.
- De Vries MC, Koekkoek W, Opdam MH, et al. Nutritional assessment of critically ill patients: Validation of the modified NUTRIC score. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:428-35.
- Hortigüela-Martín VA, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S, et al. Mortalidad tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos y factores pronósticos relacionados en una cohorte de pacientes críticos con disfunción multiorgánica. *Med Clin* 2013;140:479-86.
- Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: An overview. *J Transl Intern Med* 2017;5:90-2.
- Kalaiselvan M, Renuka M, Arunkumar A. Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:253-6.
- Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37.
- Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, et al. Nutrition therapy in the critical care setting: What is "best achievable" practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med* 2010;38:395-401.
- Heyland DK, Stephens KE, Day AG, et al. The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: A multicenter observational study. *Clin Nutr* 2011;30:148-55.
- Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, et al. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: A multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2015;43:1569-79.
- Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, 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 (ASPEN). *J Parenter Enter Nutr* 2016;40:159-211.
- Hernández-Tejedor A, Peñuelas O, Sirgo Rodríguez G, et al. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes críticos de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva* 2017;41:285-305.
- Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502-9.
- Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: A retrospective cohort study. *Crit Care* 2016;20:367.
- Arabi YM, Haddad SH, Tamim HM, et al. Near-target caloric intake in critically ill medical-surgical patients is associated with adverse outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;3:280-8.
- Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med* 2014;19:1239-56.
- Stewart ML, Biddle M, Thomas T. Evaluation of current feeding practices in the critically ill: A retrospective chart review. *Intensive Crit Care Nurs* 2017;38:24-30.
- Calorie Delivery and Protein Deficit in Surgical Intensive Care Patients. *Am J Crit Care* 2016;25:318-26.



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Nutrición artificial

Effect of a double nutritional intervention on the nutritional status, functional capacity, and quality of life of patients with chronic heart failure: 12-month results from a randomized clinical trial

Efecto de una intervención nutricional doble sobre el estado nutricional, la capacidad funcional y la calidad de vida de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: resultados a los 12 meses de un ensayo clínico aleatorizado

Luis Guerra-Sánchez^{1,2,3}, Mar Fresno-Flores² and Carmen Martínez-Rincón^{3,4}

¹Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón. Madrid, Spain. ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Spain. ³Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain. ⁴Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos. Madrid, Spain

Abstract

Introduction: malnutrition is commonly associated with, and worsens the prognosis of heart failure. The management of chronic heart failure and its complications based only on the application of pharmacologic guidelines is incomplete. The benefits of interventions to improve nutritional status may be limited by the multifactorial nature of malnutrition. The objective of the present study was to determine whether nutritional advice and nutritional supplementation can improve the nutritional status of patients with chronic heart failure.

Methods: we performed a randomized clinical trial on an intention-to-treat basis with blinded observers. We divided a sample of 76 patients into 2 groups: one that received structured advice combined with nutritional supplements for 12 weeks (test group), and one that received treatment as usual (control group). The outcome measure was nutritional status as evaluated using the Subjective Global Assessment and the Mini Nutritional Assessment tools. After 12 weeks of treatment the test group received a leaflet that served as a reminder. No further interventions were applied in either group. Patients were followed for 1 year.

Results and conclusion: at 3 months of follow-up nutritional status improved 4-fold in the test group, whereas no change was observed in the control group. At 9 months nutritional status in the intervention group had improved 2-fold with respect to the baseline visit, whereas no differences were recorded in the control group. Differences in mortality and length of stay at 1 year did not reach statistical significance.

Keywords:

Nutrition in vulnerable groups. Clinical trial. Heart failure. Dietary supplements.

Resumen

Introducción: la desnutrición se asocia comúnmente con la insuficiencia cardíaca y empeora su pronóstico. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica basado exclusivamente en la aplicación de las guías clínicas farmacológicas resulta insuficiente. Los beneficios de las intervenciones para mejorar el estado nutricional pueden quedar enmascarados por el carácter multifactorial de la desnutrición. El objetivo del estudio fue determinar si el asesoramiento nutricional más suplementos nutricionales puede mejorar el estado nutricional de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Método: ensayo clínico aleatorizado basado en la intención de tratar con evaluadores sometidos a enmascaramiento. Una muestra de 76 pacientes en 2 grupos: uno que recibió asesoramiento estructurado más suplementos nutricionales durante 12 semanas (grupo de intervención) y otro que siguió el tratamiento habitual (grupo de control). El parámetro del resultado fue el estado nutricional evaluado utilizando como herramientas la Valoración Global Subjetiva y el *Mini Nutritional Assessment*. Después de 12 semanas de tratamiento, el grupo de intervención recibió a modo de recuerdo un folleto informativo. No se aplicaron más intervenciones en ninguno de los grupos. Se siguió a los pacientes durante 1 año.

Resultados y conclusión: a los 3 meses de seguimiento, el estado nutricional mejoró cuatro veces en el grupo de intervención, mientras que no se observó ningún cambio en el grupo de control. A los 9 meses, el estado nutricional en el grupo de intervención había mejorado 2 veces con respecto a la visita inicial, mientras que no se registraron diferencias en el grupo de control. Las diferencias de mortalidad y estancia hospitalaria al cabo de 1 año no alcanzaron la significación estadística.

Palabras clave:

Nutrición en grupos vulnerables. Ensayo clínico. Insuficiencia cardíaca. Suplementos dietéticos.

Received: 03/07/2019 • Accepted: 13/01/2020

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Funding: This study was funded by the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Health, with a grant of €11,192 (No. PI11/02428). It was co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) "A Way of Making Europe".

The study was performed according to the stipulations of the Declaration of Helsinki and received the approval of the appropriate ethics committee. The trial is registered in ClinicalTrials.gov (NCT02599935). In the intervention group the advice given and nutritional supplements administered are not associated with any precedents that might lead us to envisage negative effects. In the case of the control group, no changes were made with respect to practice as usual.

Guerra-Sánchez L, Fresno-Flores M, Martínez-Rincón C. Effect of a double nutritional intervention on the nutritional status, functional capacity, and quality of life of patients with chronic heart failure: 12-month results from a randomized clinical trial. *Nutr Hosp* 2020;37(3):422-431

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02820>

Correspondence:

Luis Guerra-Sánchez. Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón. O'Donnell, 48. 28009 Madrid, Spain
e-mail: luisguerra193@gmail.com

INTRODUCTION

Chronic diseases are highly prevalent in developed countries and account for a large percentage of health care spending. The pathogenesis and course of most chronic diseases can affect a patient's nutritional status.

Heart failure is closely associated with nutrition, and a vicious circle is often observed between both conditions. Nutrition can be altered in the natural history of the disease as follows:

- Nutritional status usually worsens during episodes of acute decompensation. In fact, the prevalence of any degree of malnutrition is high in patients hospitalized for decompensated heart failure. Depending on the method used for screening or assessment, up to 57 % of patients may be at risk of malnutrition (1-6).
- Malnutrition is common during the course of the disease, regardless of whether the patient is in a decompensation episode. After 3 years of follow-up, the SOLVD study revealed a cumulative incidence of cachexia > 35 % (7), which is a sign of poor prognosis, independently of age, functional class, and left ventricular ejection fraction. Prognosis varies with nutritional status. In the most poorly nourished patients mortality is greater, hospital stay longer, and readmissions more numerous (8-11).

The nutritional status of patients with heart failure is affected by several factors:

- Anorexia (which is an adverse effect of certain drugs), variations in diet, and the sensation of abdominal fullness in patients with ascites and hepatomegaly.
- New York Heart Association (NYHA) functional class: Accelerated catabolism and neurohumoral activation are associated with a poorer NYHA class (12,13).
- Multifactorial inflammatory status. In fact, heart failure has progressed from being understood as a disease affecting a single organ to being now considered a systemic disorder that affects the immune, neuroendocrine, and metabolic systems (14).
- Alteration of intestinal absorption owing to congestion of veins in the affected area, loss of nutrients through enteropathy, and loss of proteins (15-17).
- The as yet unclear role of diuretics in nutrition.

An appropriate diet is a key component of most programs for the care of patients with heart failure. These programs combine education, motivation, and close follow-up. When the patient has malnutrition or is at risk of malnutrition, a quantitative and qualitative modification of oral intake is necessary, and the need for specific complementary nutrition must be evaluated (18).

The few clinical trials that have been performed in patients with chronic heart failure undergoing nutritional interventions with energy supplements show an increase in weight, although the effects on function and quality of life varied widely among studies (19). It seems reasonable to perform clinical trials that assess patients with heart failure who have malnutrition or are at risk of malnutrition in order to determine whether nutritional interventions provide solutions to the complex association between heart failure and nutrition. With the exception of low-sodium diet and liquid

restrictions, there are currently no recommendations on nutritional interventions for patients with heart failure (20).

The objective of the present study was to determine whether nutritional advice and nutritional supplements can improve the nutritional status of patients with chronic heart failure who either have overt malnutrition or are at risk for malnutrition.

MATERIAL AND METHODS

This was a randomized clinical trial on an intention-to-treat basis. The assessors were blinded to the group patients were allocated to. Patients were randomized 1:1 to 2 groups:

- Intervention arm: A structured educational intervention was provided to the patient and his/her main caregiver. The intervention examined dietary habits and provided drinkable normal-protein, high-calorie dietary supplements to be taken over a period of 12 weeks.
- Control arm: This group received the standard treatment: no supplements and no structured educational intervention. The patients received information about dietary habits from the nursing team and then in the discharge report, although never under the same conditions as the intervention group (time spent on, and form of the intervention).

INCLUSION CRITERIA

Patients had to be ≥ 18 years old and hospitalized with a diagnosis of chronic heart failure. In addition, they had to be hemodynamically stable with an acceptable control of symptoms to the extent that they were likely to be discharged. Patients had to be in one of the following situations:

- Nonintentional loss of > 5 % of their body weight without fluid overload during the previous 6 months
- Risk of malnutrition calculated based on the Subjective Global Assessment (SGA)
- Risk of malnutrition according to the Mini Nutritional Assessment (MNA).

We previously studied the concordance between SGA and MNA in patients with heart failure. Our group obtained an acceptable kappa index (0.637) (26). The MNA did not prove to be a predictor of death (9). The use of the MNA as a second method of nutritional assessment was to investigate the subjective burden of the SGA.

In addition, patients had to fulfill the following conditions:

- Agreement to participate in the study by giving their written informed consent
- Treatment with ACEIs, angiotensin receptor blockers (ARB), or beta blockers.

EXCLUSION CRITERIA

Diagnosis with active cancer, dementia or severe cognitive impairment, advanced kidney failure with renal replacement therapy, and simultaneous participation in another clinical trial.

SAMPLE SIZE

Sample size was calculated according to the hypothesis that when follow-up was complete, at least 40 % more patients in the intervention arm would be free from malnutrition when compared to the control arm (i.e., they would pass from SGA grade B or C to grade A). Given the lack of sufficient evidence, the hypothesis for the calculation was agreed upon by the investigators. A loss of 25 % during follow-up was estimated. Each arm comprised 33 patients, although more patients were eventually included to take make up for losses higher than 25 %.

POPULATION

Patients were recruited from the cardiology and internal medicine areas during the in-hospital period. All of them had a diagnosis compatible with acute decompensated chronic heart failure and presented Framingham criteria for congestive heart failure.

RANDOMIZATION

A random number table was generated for 80 patients in a 1:1 ratio. Identically sized strips of paper were prepared with the word "Control" or "Intervention". The strips were folded in half, placed into opaque envelopes, which were then sealed. Numbers corresponding to the inclusion number were written on the outside of the envelope. The table generated by the randomization program was then destroyed. The envelopes were kept under lock and key.

OUTCOME MEASURES

Risk of malnutrition according to the SGA and MNA; functional capacity measured using the 6-minute walk test; and quality of life measured using the heart failure-specific quality of life questionnaire Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) (27) adapted for use in Spain (28).

VARIABLES

In addition to the outcome measures we collected anthropometric data, sociodemographic data, clinical data, treatment data, and analytical data.

INTERVENTION

Patients were randomized to one of the groups once it was clear that they understood and agreed to participate in the study, and gave their written informed consent.

Patients randomized to the intervention group received a 75-minute individualized training session on nutrition with their main caregiver. They were shown strategies to improve their appetite, replace salt, prepare and serve food so that it was more appetizing, perform physical exercise adapted to their functional class, remember to take their medication, and take and store their dietary supplements appropriately.

They were also given a 12-week supply of normal-protein, high-calorie nutritional supplements (1 or 2 per day depending on intake); adherence was reported by the patient him/herself or by the main caregiver. Three different beverages were provided, depending on whether the patient had diabetes, chronic kidney failure (no dialysis patients were randomized), or neither of these comorbidities. Patients were informed that the nutritional shakes did not replace but complemented their diet, especially during periods of major anorexia. The control group received treatment as usual.

FOLLOW-UP

At 3 and at 9 months the assessor (who was blinded) recorded the nutritional status based on the SGA and MNA questionnaires, the result of the 6-minute walk test, the replies to the MLHF questionnaire, anthropometric measurements, and laboratory results. Assessors were trained in the administration of the SGA, and the degree of inter-observer agreement was assessed using the kappa index (a minimum value of 0.71 was considered indicative of good concordance).

STATISTICAL ANALYSIS

Normality was explored using the Kolmogorov-Smirnov test. Non-normally distributed variables for which the group was fewer than 35 individuals were expressed as median (IQR). Association between qualitative variables was evaluated using contingency tables and the chi-square or Fisher's exact test. Quantitative variables were compared using the t-test. Statistical significance was set at $p < 0.05$ (Table I).

Nutritional status (MNA) and quality of life were evaluated by comparing the means for paired data. Non-normally distributed variables and cases where the groups had less than 35 members were analyzed using nonparametric tests. Significance was set at 5 % for all tests of acceptance or rejection of the null hypothesis.

Data were analyzed using the SPSS v. 21.0 software package.

RESULTS

Patients admitted to the cardiology and internal medicine units with a diagnosis of decompensated heart failure were recruited from a total of 273 visits. The final sample comprised 76 patients.

Table I. Quantitative variables, in different visits. p-values between the control and intervention group in each visit are at the end in *italics*

	Control group					Intervention group					p value between intervention and control		
	Baseline	3 months	9 months	p value (baseline vs. 3 m)	p value (baseline vs. 9 m)	p value (3 m vs. 9 m)	Baseline	3 months	9 months	p value (baseline vs. 3 m)	p value (baseline vs. 9 m)	p value (3 m vs. 9 m)	Baseline
Age (y)	76 (8)						76 (11)						0.912
Weight (kg)	62.8 (11.39)	62.72 (11.49)	64.9 (12.57)	0.994	0.123	0.142	60.03 (11.56)	58.7 (10.16)	60.26 (11.8)	0.181	0.995	0.363	0.296
Height (m)	1.59 (0.08)	1.58 (0.08)	1.59 (0.07)	0.971	0.946	0.98	1.6 (0.08)	1.59 (0.08)	1.58 (0.08)	0.942	0.951	0.948	0.884
BMI (kg/m ²)	24.65 (3.41)	24.92 (3.58)	25.5 (3.71)	0.972	0.126	0.152	23.53 (3.92)	23.3 (3.84)	24.14 (4.83)	0.49	0.467	0.237	0.187
Calf circumference (cm)	32.35 (3.64)	31 (3)*	31 (5)*	0.541	0.866*	0.734*	31.45 (4.04)	31 (3)*	30 (4.5)*	0.009	0.866*	0.76*	0.313
Abdominal circumference (cm)	99.49 (10.15)	96.52 (13.64)	99.92 (13.08)	0.664	0.94	0.423	95.11 (14.33)	89.81 (10.56)	91.44 (13.21)	0.424	0.143	0.341	0.141
Hip circumference (cm)	99.4 (9.35)	98.64 (9.02)	99.64 (9.26)	0.071	0.471	0.348	98.55 (12.2)	93.55 (7.72)	97.3 (10.3)	0.005	0.267	0.069	0.743
Waist-hip ratio	1 (0.07)	0.98 (0.1)	1 (0.09)	0.036	0.441	0.821	0.97 (0.09)	0.96 (0.08)	0.94 (0.08)	0.016	0.518	0.73	0.051
Triceps skin fold (cm)	25.01 (3.46)	24 (6)*	25 (6)*	0.829*	0.221*	0.221*	23.63 (4.08)	23 (3)*	24.5 (4.5)*	0.448*	0.463*	0.463*	0.118
Tricipital fat(mm)	14.65 (5.14)	16 (9)*	13.5 (7)*	0.821	0.832*	0.323*	11.85 (5.98)	11.5 (6.5)*	13 (8)*	0.043	0.005*	0.17*	0.032
Arm area (mm ²)	5071 (1472)	5160 (1726)	5379 (1743)	0.218	0.201	< 0.001	4573 (1722)	4610 (1470)	4976 (1865)	0.051	0.094	< 0.001	0.183
Mid-upper arm muscle area (mm ²)	3376 (985)	3438 (1140)	3676 (1071)	0.176	0.22	< 0.001	3261 (1091)	3195 (880)	3272 (910)	0.363	0.566	< 0.001	0.634
Mid-upper arm fat area (mm ²)	1694 (723)	1721 (814)	1702 (857)	0.218	0.684	< 0.001	1311 (830)	1415 (826)	1704 (1173)	0.007	0.017	< 0.001	0.037
NT proBNP (pg/ml)	11275 (14689)	3036 (4036)*	3226 (4198)*	0.238*	0.231*	0.198*	7953 (11268)	2561 (2330)*	3381 (6193)*	0.383*	0.535*	0.859*	0.298
Hemoglobin (g/dl)	11.22 (1.78)	12.3 (1.56)	12.41 (1.99)	0.012	0.042	0.917	11.12 (1.72)	11.81 (1.84)	11.86 (1.71)	0.009	0.073	0.965	0.791
Hematocrit (%)	34.52 (5.09)	37.6 (4.78)	37.7 (6.08)	0.016	0.092	0.783	33.84 (5.69)	35.99 (5.58)	36.07 (5.03)	0.005	0.076	0.49	0.585
Proteins (g/l)	6.26 (1.27)	7.01 (0.88)	7 (0.70)	0.007	0.002	0.778	6.58 (0.76)	6.8 (0.72)	7 (0.56)	0.235	0.092	0.262	0.184
Albumin (g/l)	3.44 (0.8)	4.13 (0.43)	4.09 (0.6)	0.001	0.01	0.712	3.54 (0.49)	3.94 (0.55)	4 (0.45)	0.001	0.006	0.739	0.498
Lymphocytes, (x10 ⁹ /l)	1405 (750)	1470 (615)	1388 (686)	0.951	0.437	0.148	1061 (481)	1270 (609)	1181 (529)	0.022	0.877	0.193	0.020
Creatinine (mg/dl)	1.57 (0.8)	1.51 (0.89)*	1.34 (0.7)*	0.889*	0.346*	0.685*	1.36 (0.66)	1.21 (0.63)*	1.14 (0.52)*	0.584*	0.534*	0.697*	0.227
Total Cholesterol (mg/dl)	131 (33)	144 (31)	145 (36)	0.501	0.889	0.989	132 (27)	153 (39)	153 (32)	0.002	0.009	0.714	0.946
HDL Cholesterol (mg/dl)	40 (16)	50(14)	47 (16)	0.053	0.095	0.103	45 (10)	52 (18)	50 (12)	0.036	0.09	0.806	0.139
LDL Cholesterol (mg/dl)	70 (27)	77 (30)	75 (33)	0.63	0.383	0.917	73 (23)	81 (29)	79 (25)	0.04	0.177	0.459	0.614
Minnesota	54.3 (12.5)	34.9 (16.5)	36.4 (19.9)	< 0.001	< 0.001	0.422	52.8 (15.9)	27.5 (16.2)	30 (18.0)	< 0.001	< 0.001	0.842	0.678
MNA	19.1 (2.8)	23.3 (4.8)	23.6 (3.8)	< 0.001	< 0.001	0.424	18.9 (4.3)	22.9 (3.4)	23.1 (4.9)	< 0.001	0.001	0.835	0.803
6 minutes walk test (m)	105.2 (112.5)	199.5 (139.4)	172.8 (168.7)	< 0.001	0.042	0.115	123.1 (92.2)	239.1 (123.9)	223.2 (148.8)	< 0.001	< 0.001	0.323	0.450
Charlson Index	6.9 (1.7)						7.3 (2.4)						0.442

*Marked values do not present a normal distribution. They have been expressed with the median and the interquartile range and the p-value comes from non-parametric tests.

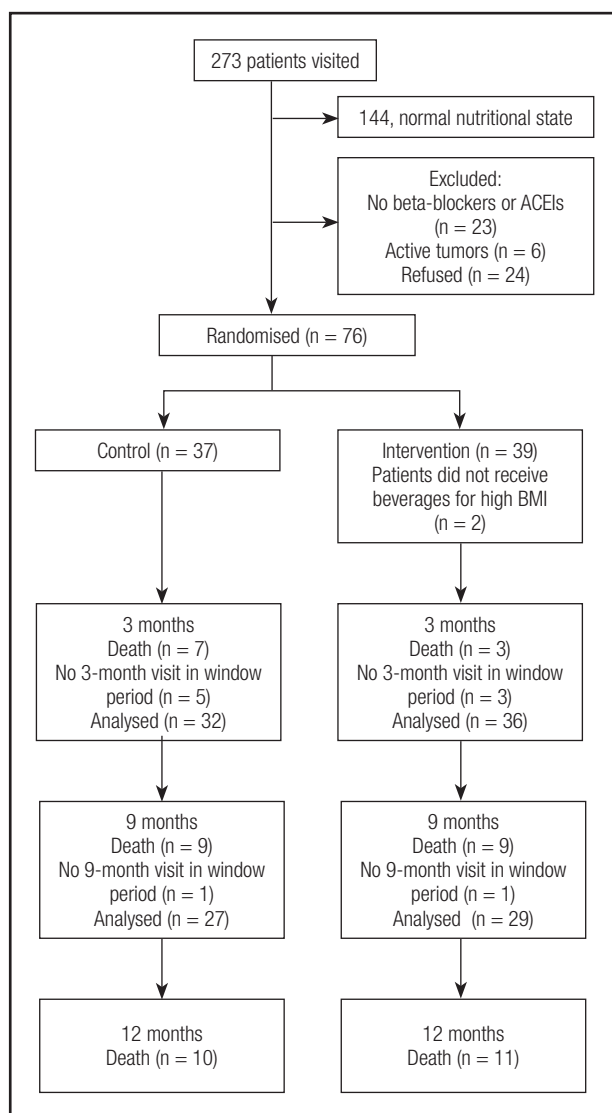


Figure 1.

Progress of patients from baseline.

The average profile of participants was that of a 70-year-old patient with a high Charlson comorbidity index and whose body mass index was not necessarily low. Mean weight was 61.3 ± 11.4 kg, with a body mass index of 24.0 ± 3.7 kg/m².

Almost all of those who lived at home (69 patients, 90.8 %) ate food that was prepared at home either by themselves or by those who lived with them. The rest ate in day care centers or other services.

The distribution by gender was well balanced (52 % women). According to the SGA, 22.4 % of patients had malnutrition and 77.6 % were at risk of malnutrition. At least one-third did not have leg edema at the initial visit after intense diuretic treatment. Their NYHA functional class was II or III in 85 % of cases, that is, a moderate-to-severe reduction in their ability

to perform daily activities. At the initial visit significant differences were detected in the mean values for tricipital skinfold ($p = 0.032$), arm fat area ($p = 0.037$), and lymphocyte count ($p = 0.02$). Lower values were found in the test group in all cases. Differences were also found in the SGA ($p = 0.004$), and nutritional status was poorer in the test group, since this was the group in which more individuals had overt malnutrition (35.9 % vs. 8.1 %).

The characteristics of these groups may be seen in the tables.

COMPARISON OF BOTH GROUPS AT MONTH 3

Patients from both arms died during this period, and many patients were considered to have had a normal nutritional status. Eight patients did not attend the 3-month follow-up visit within the expected interval (5 in the control group and 3 in the test group). The only differences found from baseline were in abdominal circumference and waist circumference – for both parameters the lowest values were detected in the test group. This difference was attributed to reduced edema. The evaluation of nutrition revealed no differences between the groups at month 3 neither in the MNA nor in the SGA. Of note, a difference was found at the baseline visit, where the test group was the least favored group in nutritional terms.

COMPARISON BETWEEN THE BASELINE AND 3-MONTH VISITS

The comparison of the baseline and 3-month visits for the control group revealed differences in the result of the 6-minute walk test (mean increase of 85 m), quality of life, MNA score, and hemoglobin, hematocrit, total protein, and albumin values. The mean values of all of these variables increased. The only variable for which a significant decrease was observed was the waist-hip index. This finding could be interpreted as a reduction in ascites. Despite the changes seen in nutritional classification according to the SGA, overall the results were similar at both visits, since the number of patients whose classification worsened was similar to that of patients whose classification improved.

The comparison of the baseline and 3-month visits for the test group revealed differences in abdominal circumference, waist-hip index, and calf circumference, all of which decreased. This finding can be interpreted as an improvement in edema and ascites. Statistically significant differences were detected in tricipital fat fold, arm fat area, quality of life, MNA score, hemoglobin, hematocrit, albumin, lymphocyte count, result of the 6-minute walk test (mean increase of 97 m), total cholesterol, HDL cholesterol, and LDL cholesterol. Of note, mean LDL cholesterol at this visit was 80.79 mg/dL, which was below the target for patients with ischemic heart disease.

The SGA showed that in the test group the nutritional classification improved 2-fold and worsened by half when compared with the control group; i.e., the total magnitude of the change

Table II. The table shows the Wilcoxon signed-rank test about SGA between the three-month visit and the nine-month visit vs. baseline-visit. The intervention group improved four times and twice with respect the baseline-visit. No changes were seen in the control group

		Month 3 vs. baseline			Month 9 vs. baseline		
		N	Z	P value	N	Z	p value
Control	Negative ranges	9 ^a	-0,389	0,697	11 ^d	-0,183	0,855
	Positive ranges	13 ^b			19 ^e		
	Draws	10 ^c			6 ^f		
	Total	32			36		
Intervention	Negative ranges	4 ^a	-4,004	< 0,001	10 ^d	-2,029	0,042
	Positive ranges	26 ^b			22 ^e		
	Draws	6 ^c			6 ^f		
	Total	36			38		

^aSGA month 3 < SGA baseline; ^bSGA month 3 > SGA baseline; ^cSGA month 3 = SGA baseline; ^dSGA month 9 < SGA baseline; ^eSGA month 9 > SGA baseline; ^fSGA month 9 = SGA baseline.

was 4 times greater. The difference was statistically significant (Table II).

COMPARISON OF BOTH GROUPS AT MONTH 9

At this visit, statistically significant differences were found in abdominal circumference and waist-hip index. The lowest values were found in the test group, and were interpreted as a change in body fluid content. The number of patients who died in each group increased, thus reducing the sample size.

COMPARISON BETWEEN THE BASELINE AND 9-MONTH VISITS

The comparison of the baseline and 9-month visits in the control group revealed statistically significant differences in hemoglobin (mean increase of 1.2 g), total protein (g), albumin (g), MLHF score (mean decrease of 18 points: i.e., improved quality of life), MNA score, and result of the 6-minute walk test (mean increase of 67 m).

The comparison of the baseline and 9-month visits for the test group revealed statistically significant differences in the same parameters as the control group (except for total protein). Statistically significant differences were also found in parameters associated with energy reserve, namely, tricipital fat fold, arm fat area, and total cholesterol. The magnitude of the change in functional capacity assessed using the 6-minute walk test (mean increase of 100 m) and in quality of life (mean decrease of 22 points) was greater in the test group.

According to the SGA, compared with the control group the nutritional classification of the test group improved 2-fold between

the baseline and 9-month visits, although no improvement was observed for the control group. The improvement seen in the test group was statistically significant.

COMPARISON BETWEEN THE 3-MONTH AND 9-MONTH VISITS

The variables for which statistically significant differences were recorded were — in both groups — total arm area, arm muscle area, and arm fat area. Total arm area increased in both groups, although arm fat area (energy reserve) increased by approximately 20 % in the test group; in the control group, it decreased between these two visits.

STUDY OF SURVIVAL

Overall, no differences were observed between groups in crude mortality at 1 year or in survival (Kaplan-Meier) (Fig. 2). In contrast, when only the patients who were considered to be at “nutritional risk” were selected and those patients who were considered to be “malnourished”, according to the SGA in the baseline visit, were excluded, survival was greater in the patients with “nutritional risk” who were randomized to the test group (log-rank, 4.19; $p = 0.041$) (Fig. 3). No significant differences were observed between the test and control groups in this subpopulation (i.e., patients considered as being at nutritional risk in the SGA at the initial visit) for any of the variables (e.g., weight, body mass index, and laboratory values). Similarly, no differences were observed in the Charlson comorbidity index (control group, 6.9 vs. test group, 7.3; $p = 0.383$). This difference in mortality was lost if the MNA was used to evaluate nutrition.

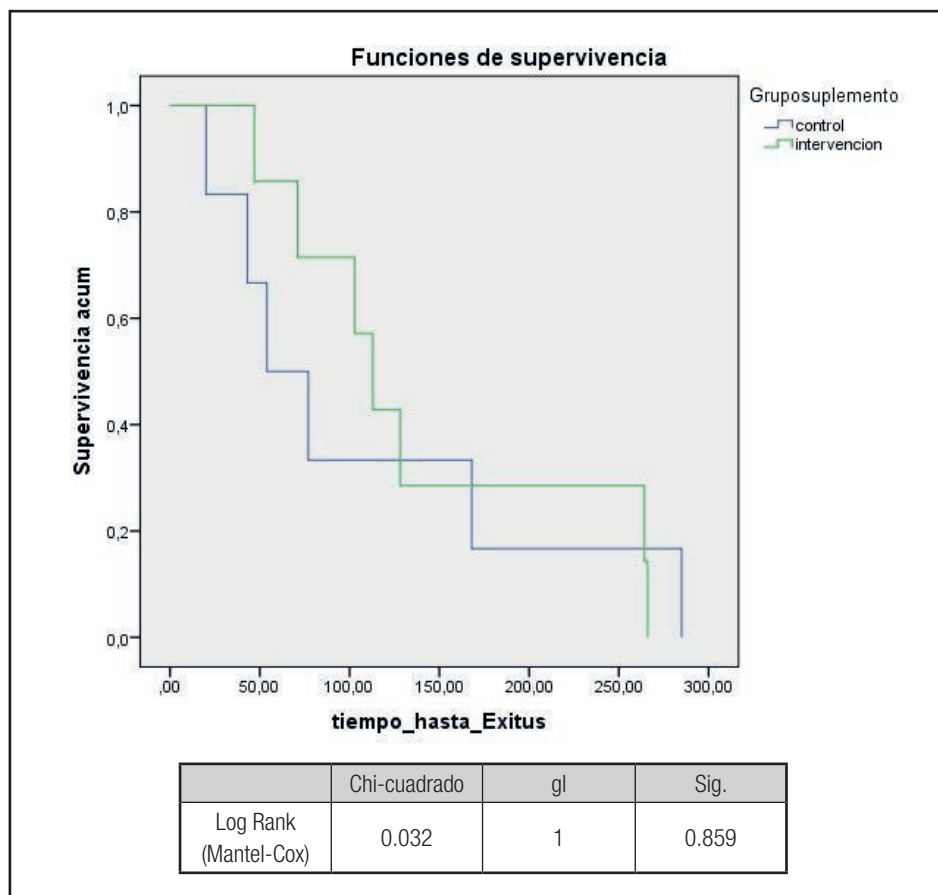


Figure 2.

Survival at 12 months. Control vs. intervention group. All patients included.

DISCUSSION

Despite the fact that malnutrition in patients with heart failure is multifactorial, and that there is reasonable doubt about whether nutritional interventions are sufficient to break the vicious circle of malnutrition-disease, the results of this study and of other similar studies indicate that these patients can benefit from nutritional interventions. In fact, timely training bundles (22) and nutritional interventions have been shown to have a beneficial effect on nutritional status in critically ill patients (23,24). It seems logical to think that the broader the approach, the more chances of success the intervention will have. Along these lines, a Cochrane review showed that double nutritional interventions (dietary advice combined with supplements) are more efficacious than either of the two alone or no intervention, especially in patients with a BMI < 20 kg/m² (19). Our study showed an improvement in nutritional status and an increase in the variables associated with energy reserve, which was greater in the test group after an educational-motivational intervention and after 12 weeks of nutritional supplementation.

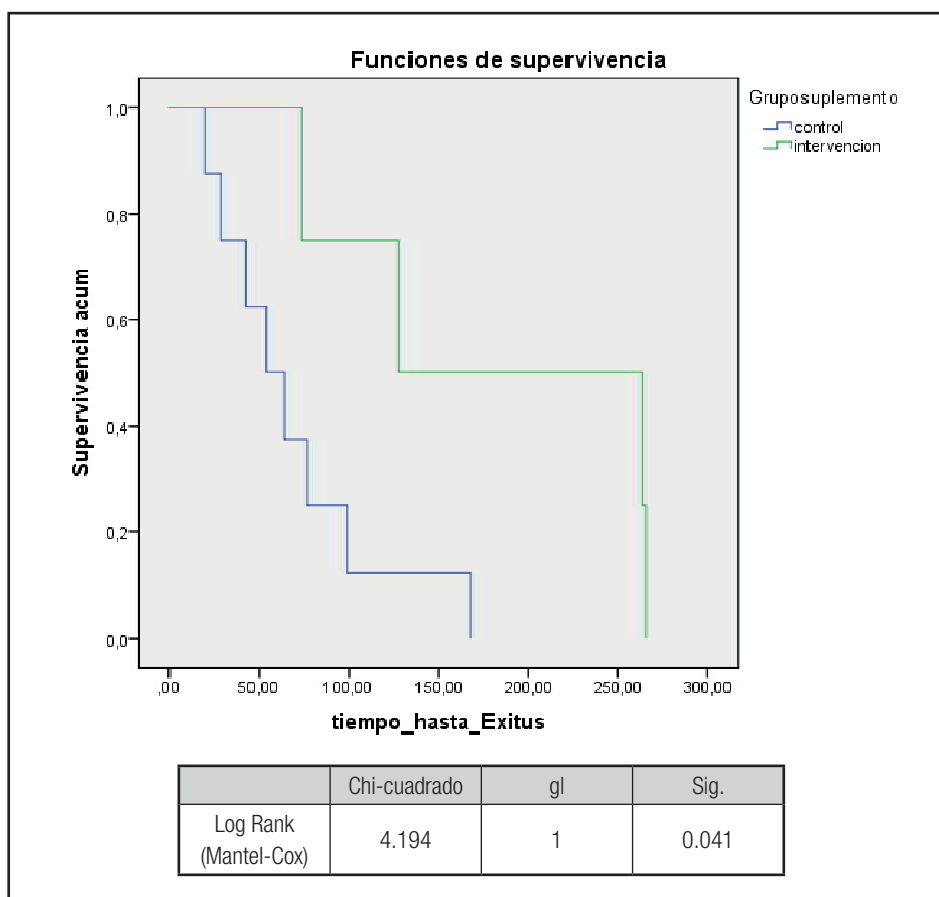
The results of our survival analysis are interesting and consistent –except in very specific areas– with those of the PICNIC

study (20,25) (a clinical trial sponsored by the Spanish Society of Cardiology involving patients hospitalized with heart failure, and a sufficiently large sample size to detect changes in mortality). In our study we detected differences in survival among patients classified by the SGA as at-risk during the baseline visit, although there were no differences in survival for those who were initially classed as malnourished, thus suggesting that nutritional interventions are more effective and efficient the earlier they start.

Unlike the PICNIC study (26), we were unable to demonstrate fewer readmissions, visits to the emergency department, and days of stay during follow-up over 1 year, since the sample size was calculated based on an improvement in nutritional status. In our case, it seems likely that the lack of homogeneity between groups at the baseline visit with respect to nutritional classification as based on the SGA tool made it impossible to demonstrate differences for these variables.

The PICNIC study differs from ours in important ways that could account for the differences in results as follows:

- The setting. We only included patients with exacerbations of chronic heart failure, which –we assume– increased mortality in our study.

**Figure 3.**

Survival at 12 months. Control vs. intervention group. Only the patients at “nutritional risk” according to the SGA during the baseline visit are included.

- Inclusion criteria. As we also used the MNA, our inclusion criteria were different, and we observed greater prognostic sensitivity in the SGA¹, perhaps because the experienced observer brings added sensitivity to the test.

In any case, the management of chronic diseases is changing. Patients with heart failure in particular may benefit from multidisciplinary programs based on integrated care, which they can access quickly and on demand as a result of functional class impairment. In addition to enhancing quality of life, these programs decrease the number of admissions for decompensation and mortality (27-33). Indeed, treatment is conceived not only as adherence to drug therapy, which should be appropriately monitored, but also as a suitable and healthy lifestyle. In addition to following guidelines on drug therapy, heart failure should be treated with a number of lifestyle interventions (aerobic exercise adapted to functional class), diet (low-sodium, antioxidant-rich diet), avoidance of harmful substances (smoking), optimization of treatment, and control of other risk factors (lipids, hypertension). Such is the origin of programs that –both in the hospital (34) and after discharge (18-23)– are aimed at maintaining quality of life

and functional capacity, and preventing admissions to hospital where possible. Admissions are expensive, have both a direct and an indirect effect on the patient's quality of life, and, in many cases, lead to a lasting reduction in the ability to carry out the activities of daily living.

Their high level of supporting evidence has resulted in these programs being recommended by scientific societies such as the European Society of Cardiology (35). The nursing service plays a key role in most cases. In heart failure, multidisciplinary follow-up programs in which the patient can access care quickly and on demand have proved cost-effective, since they reduce the number of days in hospital and of visits to the emergency department, and improve the patient's quality of life even though, in some specific cases, there is no evidence of reduced mortality (36-40).

We would like to see nutritional interventions included in the care package for patients with heart failure, especially for those who are at risk of malnutrition. In this study we have tried to advance the extant knowledge concerning malnutrition and heart failure in a practical and accessible way, and have proposed

potential solutions to daily issues such as loss of appetite, dysgeusia, and low-sodium diets. Every effort was made to enhance motivation, and the patient was made the center of his/her own access to care (empowerment). Moreover, the intervention targeted a very vulnerable group of patients whose prognosis seemed poor.

These interventions should be continued over time. It is not enough that a patient be cared for. Part of the success of these programs is based on the fact that the patient "feels" that he/she is being cared for. In our study, the most active part of the follow-up period was that spanning the first 12 weeks; the remaining period was restricted to monitoring the study variables. The motivational effect on behavior may be limited over time if it is not reinforced. In this sense, our results overlap with those of Harland et al. (41), who performed a clinical trial to evaluate methods for promoting physical activity. A meta-analysis on motivational interventions revealed that short interventions of even 15 minutes can prove effective, although the probability of success improves with the number of contacts with the patient and with prolonged follow-up periods (42).

Although training and motivational interventions alone cannot provide the ideal solution, there is solid evidence in favor of their inclusion in health care interventions (43).

Unfortunately, randomization returned non-homogeneous groups with respect to the SGA tool, one of the study's end-points. This has been an important limitation. Thus, we could not compare the final results of both groups. Instead, we verified that the evolution of subjects with respect to themselves was different in each group. The intervention group maintained their weight while reducing their abdominal circumference, which has been interpreted as a reduction in ascites. Not so in the control group. In the intervention group, too, all fatty folds and total cholesterol increased, which has been interpreted as an improvement in energy reserves.

LIMITATIONS

We do not know what is the specific weight of each part of the intervention. For example, we do not know how much of the improvement obtained in nutrition is due to the supplements administered, or to what extent increased knowledge and motivational content really modified habits.

The fact that the nutritional classification of the study groups, according to the SGA, was not homogeneous at baseline may have masked the development of variables such as hospitalization or mortality. It is important to remember that no differences in nutritional classification as based on the MNA questionnaire were found between groups during the baseline visit (see table).

CONCLUSIONS

We found that advice on nutrition and adapted physical exercise accompanied by high-calorie, normal-protein supplements

for 12 weeks improved nutritional status at 3 and 9 months (as measured using the SGA) in patients with chronic heart failure taking ACE inhibitors/ARA II or betablockers.

In patients with chronic heart failure at risk of malnutrition according to the SGA, who received a double nutritional intervention (advice plus supplements), survival was better than in patients with the same nutritional status who did not receive the intervention. This increase in survival was not observed in patients who already had overt malnutrition. It is important to remember that sample size was not calculated to distinguish changes in mortality.

REFERENCES

- Guerra-Sánchez L, Martínez-Rincón C, Fresno-Flores M. Prevalencia de malnutrición en pacientes hospitalizados por descompensación de insuficiencia cardíaca crónica; valoración subjetiva global como indicador pronóstico. *Nutr Hosp* 2015;31(n04):1757-62.
- García Peris P. Prevalencia y factores asociados a malnutrición en ancianos hospitalizados. *An Med Interna* 2004;21(6):5-6. DOI: 10.4321/S0212-71992004000600001
- Vidal A, Iglesias MJ, Pertega S, Ayúcar A, Vidal O. Prevalencia de malnutrición en los servicios médicos y quirúrgicos de un hospital universitario. *Nutr Hosp* 2008;23(3):263-7.
- Planas M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Puiggrós C, Casanelles JM, et al. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genome. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2004;23(5):1016-24. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.01.003
- Lobo Támer G, Ruiz López MD, Pérez de la Cruz AJ. [Hospital malnutrition: relation between the hospital length of stay and the rate of early readmissions]. *Med Clínica* 2009;132(10):377-84. DOI: 10.1016/j.medcli.2008.06.008
- Tevik K, Thürmmer H, Husby MI, de Soysa AK, Helvik A-S. Nutritional risk screening in hospitalized patients with heart failure. *Clin Nutr [Internet]*. [Accessed July 22, 2018]; Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561414000892>
- Anker SD, Negassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361(9363):1077-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12892-9
- Pichard C, Kyle UG, Morabia A, Perrier A, Vermeulen B, Unger P. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):613-8. DOI: 10.1093/ajcn/79.4.613
- Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol* 2016;117(8):1355-60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.033
- Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Ciccoira M, Francis DP, Coats AJS, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: The importance of obesity. *J Card Fail* 2003;9(1):29-35. DOI: 10.1054/jcaf.2003.4
- Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality CLINICAL PERSPECTIVE: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 2016;133(7):639-49. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016801
- Roig E. Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(4):347-56. DOI: 10.1016/S0300-8932(04)77113-4
- Szabó T, Scherbakov N, Sandek A, Kung T, von Haehling S, Lainscak M, et al. Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: Catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(1):50-6. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.04.015
- Szabo T, Felger D, Von Haehling S, Lainscak M, Anker SD, Doehner W. Overview of emerging pharmacotherapy in chronic heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(13):2055-74. DOI: 10.1517/14656560903117291

15. Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT. Pathophysiology of peripheral muscle wasting in cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8(3):249-54. DOI: 10.1097/01.mco.0000165002.08955.5b
16. Héliers-Toussaint C, Moirand C, Rasmussen C, Tabbi-Anneni I, Cynober L, Grynberg A. Aortic banding in rat as a model to investigate malnutrition associated with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(5):R1325-31. DOI: 10.1152/ajpregu.00320.2004
17. Palomar MJG, Palomar CG. Evaluación de la situación nutricional en pacientes con insuficiencia cardíaca (II). *Enferm En Cardiol Rev Científica E Inf Asoc Esp Enferm En Cardiol* 2007;(42):46-50.
18. Miján A, Martín E, Mateo B de. Caquexia cardíaca. *Nutr Hosp* 2006;21:84-93.
19. Baldwin C, Weekes CE. Dietary advice with or without oral nutritional supplements for disease-related malnutrition in adults. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [Accessed 10 October 2018]. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002008.pub4>. DOI: 10.1002/14651858.CD002008.pub4
20. Gámez-López AL, Bonilla-Palomas JL, Anguita-Sánchez M, Moreno-Conde M, López-Ibáñez C, Alhambra-Expósito R, et al. Justificación y diseño del estudio PICNIC: Programa de Intervención Nutricional en pacientes hospitalizados por Insuficiencia Cardíaca desnutridos. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(4):277-82. DOI: 10.1016/j.recesp.2013.07.014
21. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont À, Alonso J, et al. Validación de la versión española del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(3):251-9. DOI: 10.1157/13116652
22. Young K, Bunn F, Trivedi D, Dickinson A. Nutritional education for community dwelling older people: A systematic review of randomised controlled trials. *Int J Nurs Stud* 2011;48(6):751-80. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2011.03.007
23. Scurlock C, Pinney SP, Lin H-M, Potenza M, Weiss AJ, Zaidi N, et al. The Safety of Parenteral Nutrition in Patients Receiving a Ventricular Assist Device. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 2004;1992
24. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009;35(12):2018-27. DOI: 10.1007/s00134-009-1664-4
25. Bonilla Palomas JL, Gamez Lopez AL, Conde M, Ibanez L, Ramiro Ortega E, Castellano Garcia P, et al. Nutritional intervention in malnourished hospitalized patients with heart failure and hypoalbuminemia: subanalysis of PICNIC study. *Eur J HEART Fail* 2016;18:37-8.
26. PICNIC para los hospitalizados por insuficiencia cardíaca [Internet]. [Accessed 30 October 2016]. Available at: <http://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/6700-picnic-para-los-hospitalizados-por-insuficiencia-cardiaca>
27. Comin-Colet J, María Verdu-Rotellar J, Vela E, Cleries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Efficacy of an Integrated Hospital-primary Care Program for Heart Failure: A Population-based Analysis of 56 742 Patients. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(4):283-93. DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.005
28. Falces C, López-Cabezas C, Andrea R, Arnau A, Ylla M, Sadurní J. Intervención educativa para mejorar el cumplimiento del tratamiento y prevenir reingresos en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca. *Med Clínica* 2008;131(12):452-6. DOI: 10.1157/13126954
29. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, Matejka G, Persson B, Fagerberg B. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(8):1254-60. DOI: 10.1053/euhj.1998.1095
30. Doughty R. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management. The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J* 2002;23(2):139-46. DOI: 10.1053/euhj.2001.2712
31. Albert NM. A systematic review of transitional-care strategies to reduce rehospitalization in patients with heart failure. *Heart Lung J Acute Crit Care* 2016;45(2):100-13. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2015.12.001
32. Antonio Sarriá, José Miguel Morales. Modelos alternativos de atención para pacientes con insuficiencia cardíaca: revisión sistemática. *Rev Calid Asist* 2006;21(1):51-60. DOI: 10.1016/S1134-282X(06)70755-2
33. Maru S, Byrnes J, Whitty JA, Carrington MJ, Stewart S, Scuffham PA. Systematic review of model-based analyses reporting the cost-effectiveness and cost-utility of cardiovascular disease management programs. *Eur J Cardiovasc Nurs J Work Group Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol* 2015;14(1):26. DOI: 10.1177/1474515114536093
34. Constantini O, Huck K, Carlson MD, Boyd K, Buchter CM, Raiz P, et al. Impact of a guideline-based disease management team on outcomes of hospitalized patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:177-82. DOI: 10.1001/archinte.161.2.177
35. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19):2388-442.
36. de Bruin SR, Heijink R, Lemmens LC, Struijs JN, Baan CA. Impact of disease management programs on healthcare expenditures for patients with diabetes, depression, heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of the literature. *Health Policy* 2011;101(2):105-21. DOI: 10.1016/j.healthpol.2011.03.006
37. Matke S, Seid M, Ma S. Evidence for the effect of disease management: is \$1 billion a year a good investment? *Am J Manag Care* 2007;13(12):670.
38. Hamner JR. State of the science - Posthospitalization nursing interventions in congestive heart failure. *Adv Nurs Sci* 2005;28(2):175-90. DOI: 10.1097/00012272-200504000-00009
39. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):810-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.055
40. Takeda A, Taylor SJC, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2012;9(9):CD002752. DOI: 10.1002/14651858.CD002752.pub3
41. Harland J, White M, Drinkwater C, Chinn D, Farr L, Howel D. The Newcastle exercise project: a randomised controlled trial of methods to promote physical activity in primary care. *BMJ* 1999;319(7213):828-32.
42. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 2005;55(513):305.
43. Evidencia actual de la entrevista motivacional en el abordaje de los problemas de salud en atención primaria [Internet]. [Accessed 26 April 2018]. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656713000504>



Trabajo Original

Nutrición artificial

Clinical nutrition prescription using a mathematical method to assess industrialized formulas

Prescrição de nutrição clínica utilizando um método matemático para valorar as fórmulas industrializadas

Leandro Silveira Monteiro da Silva¹ and Haroldo Falcão Ramos da Cunha²

¹Nutrotech. Rio de Janeiro, Brazil. ²Nutrotech. Associação Brasileira de Nutrologia. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

Background: the planning of nutritional therapy depends on restrictions defined by the prescriber, in a way that nutrients and calories levels are placed at appropriate intervals. Since industrialized formulas (IF) have fixed compositions of macro and micronutrients, there is a high risk of not meeting the set of restrictions in a given clinical scenario, i.e., attendance of the caloric, but not of the protein target.

Objective: the objective of this study is to identify under what conditions it is possible an industrialized formula to meet the clinical restrictions of calories, macro and micronutrients.

Methods: we deduced a mathematical relationship that must be met in order to satisfy such constraints. Using as variables: a) the necessary volume of an IF to meet the energy goal; b) the energy density of the IF; c) upper limit of calorie or nutrient; and d) the lower limit of calorie or nutrient.

Results: a first degree inequality was developed that if attended allows to discriminate if a prescribed volume v of an IF meets the set of restrictions placed by the prescriber, in order to previously select viable formulas among a portfolio. Clinical vignettes are presented.

Conclusion: the viability condition of an industrialized formula for the attendance of a system of constraints can be identified with the aid of a mathematical formula of the first-degree inequality type.

Keywords:

Linear model.
Nutrition therapy.
Formula.
Macronutrient. Target.

Resumen

Introducción: la planificación de la terapia nutricional depende de las restricciones definidas por el prescriptor, de manera que los niveles de nutrientes y calorías se coloquen a intervalos apropiados. Como las fórmulas industrializadas (IF) tienen composiciones fijas tanto de macronutrientes como de micronutrientes, existe un alto riesgo de no cumplir con el conjunto de restricciones en un escenario clínico dado; es decir, la consecución del objetivo calórico, pero no del objetivo proteico.

Objetivo: el objetivo de este estudio es identificar bajo qué condiciones una fórmula industrializada puede cumplir con las restricciones clínicas de calorías, macronutrientes y micronutrientes.

Métodos: dedujimos una relación matemática que debe cumplirse para satisfacer tales restricciones. Usando como variables: a) el volumen necesario de un IF para alcanzar la meta de energía; b) la densidad de energía del IF; c) el límite superior de calorías o nutrientes; y d) el límite inferior de calorías o nutrientes.

Resultados: se desarrolló una desigualdad de primer grado que, si se atiende, permite discriminar si un volumen prescrito v de un IF cumple con el conjunto de restricciones impuestas por el prescriptor para seleccionar previamente fórmulas disponibles dentro de una cartera. Se presentan viñetas clínicas.

Conclusión: la condición de viabilidad de una fórmula industrializada para el cumplimiento de un sistema de restricciones puede identificarse con la ayuda de una fórmula matemática del tipo de desigualdad de primer grado.

Palabras clave:

Modelo lineal. Terapia nutricional. Fórmula. Macronutriente. Objetivo.

Received: 26/12/2019 • Accepted: 22/02/2020

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Clinical Relevancy Statement: The achievement of caloric, protein and micronutrient targets has been discussed in various publications. Industrialized formulas are default in provision of nutrition support for hospitalized patients, delivering a stable proportion of macro and micronutrients per volume unit. Goals are achieved by determination of a flow rate of industrialized formulas per unit of time. The flowrate necessary for attending the goals is found by trial and error until the constraints are met, or by the prescriber's choice to prioritize one constraint over others. Not infrequently, the final prescription delivers nutrients out of the desired limits.

Silva LSM, Cunha HFR. Clinical nutrition prescription using a mathematical method to assess industrialized formulas. Nutr Hosp 2020;37(3):432-435

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02982>

Correspondence:

Haroldo Falcão Ramos da Cunha. Nutrotech. Associação Brasileira de Nutrologia. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Rio de Janeiro, Brazil
e-mail: haroldo.falcao@gmail.com

INTRODUCTION

For nutrients to have beneficial effects on health, they must be offered in adequate doses, within maximum and minimum limits. The establishment of what is appropriate (maximum and minimum limits) for each patient is determined by the prescriber and constitutes a critical part of the decision-making process. In other words, the decision-making process consists in establishing maximum and minimum ranges not only for the calories but also for each of the macro and micronutrients. Societies of experts compile recommendations based on the best evidence, also expressing them through constraints, with upper and lower limit limits, for example caloric supply between 25 and 30 kcal.kg⁻¹.d⁻¹ (1).

For patients in nutritional therapy industrialized formulas (IF) constitute the means to supply nutrients and to meet nutritional goals is necessarily related to a daily flow given by the volume infused per unit of time.

However, since calories, proteins or any other nutrients that may become clinically relevant are linked to this flow, there is a risk of not meeting the restrictions for a given clinical circumstance. An example is the difficulty of meeting current protein targets with the formulas available in the market, usually with less protein than necessary, thanks to the use of protein supplement (2), complementary modalities such as supplementary parenteral nutrition (3), or acceptance of a nutritional load above the desired level in order to allow the fulfillment of currently important restrictions.

The IF flow prescription is found by trial and error, erratically, until the constraints are met, or by the prescriber's choice to prioritize one constraint over others. Not infrequently, the final prescription delivers nutrients out of the desired limits.

In order to improve the efficiency of the IF selection process, it is convenient to have prior knowledge of its potential adequacy to the proposed system of restrictions for each patient.

The objective of this study is to show under what conditions it is possible an industrialized formula to meet the clinical restrictions of calories, macro and micronutrients. To do so, we deduce a mathematical relationship that must be met in order to satisfy such constraints.

METHODS

The energy prescriptions place the energy (or caloric) supply between two extremes:

$$e^{\min} \leq \rho^e \cdot v_e \leq e^{\max} \quad (I)$$

where

v_e : volume required by energy $\in IF$

ρ^e : energy density $\in IF$

$e^{\max}$: superior limit of energy

$e^{\min}$: inferior limit of energy

Rewriting equation I, we obtain the volume effect of the energy restriction:

$$\frac{e^{\min}}{\rho^e} \leq v_e \leq \frac{e^{\max}}{\rho^e} \quad (II)$$

Similarly, any and all nutrients will be placed between two extremes in the medical prescription:

$$n_j^{\min} \leq \rho_j \cdot v_j \leq n_j^{\max} \quad (III)$$

where:

v_j : volume required by nutrient $j \in IF$

ρ_j : density of nutrient $j \in IF$

$n_j^{\max}$: superior limit of nutrient j

$n_j^{\min}$: inferior limit of nutrient j

Rewriting equation III, we obtain the volume effect of the nutrient restriction:

$$\frac{n_j^{\min}}{\rho_j} \leq v_j \leq \frac{n_j^{\max}}{\rho_j} \quad (IV)$$

The volume administered to the patient, however, is not something hypothetical or a thing of imagination. There is, for example, no negative volume. Thus:

$$v_e \geq 0$$

$$v_j \geq 0$$

In the same way, it is a real and equal quantity for all constraints, be they nutrients or energy. Thus:

$$\frac{e^{\min}}{\rho^e} \leq v \leq \frac{e^{\max}}{\rho^e} \quad (V)$$

$$\frac{n_j^{\min}}{\rho_j} \leq v_j \leq \frac{n_j^{\max}}{\rho_j} \quad (VI)$$

To meet all minimum constraints, we have to choose a volume such that:

$$\max \left\{ \frac{e^{\min}}{\rho^e}, \frac{n_j^{\min}}{\rho_j} \right\} \leq v \quad (VII)$$

To satisfy all the maximum constraints, we have to choose a volume such that:

$$v \leq \min \left\{ \frac{e^{\max}}{\rho^e}, \frac{n_j^{\max}}{\rho_j} \right\} \quad (VIII)$$

Therefore, we have the following restriction:

$$\max \left\{ \frac{e^{\min}}{\rho^e}, \frac{n_j^{\min}}{\rho_j} \right\} \leq v \leq \min \left\{ \frac{e^{\max}}{\rho^e}, \frac{n_j^{\max}}{\rho_j} \right\} \quad (IX)$$

Since the chosen volume must be a positive real quantity, the condition of existence of a solution to a formula becomes:

$$\max \left\{ \frac{e^{\min}}{\rho^e}, \frac{n_j^{\min}}{\rho_j} \right\} \leq \min \left\{ \frac{e^{\max}}{\rho^e}, \frac{n_j^{\max}}{\rho_j} \right\} \quad (X)$$

Or stated literally: the condition for an industrialized formula to meet a constraint system is that the maximum volume between the minimum service volumes of each restriction is less than or equal to the minimum volume between maximum volumes to meet each restriction.

Let's exemplify in clinical vignettes.

CLINICAL CASE 1

Let patient P with the following weights and goals to be met:

- weight = 70 kg
- caloric goal $e = 25$ a $30 \text{ kcal.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$
- protein goal $p = 1.2$ a $1.5 \text{ g ptn.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$

Let a proposed enteral formula to meet the goals described above containing

- caloric density $\rho = 1500 \text{ kcal.l}^{-1}$
- protein density $j = 60 \text{ g ptn.l}^{-1}$

The system of restrictions to be met by the formula will be composed of the following intervals:

- $25 \leq e \leq 30$
- $1.2 \leq p \leq 1.5$

Replacing in the equation X the terms, we have in the term of the left or "maximum volume" among minimal volumes:

$$\text{máx} \left\{ \frac{25 \times 70}{1500}, \frac{1.2 \times 70}{60} \right\}$$

$$\text{máx} \{1.17 \text{ l}; 1.4 \text{ l}\} = 1.4 \text{ liters of IF}$$

Replacing in the equation X the terms, we have in the term of the right or "minimums" among maximal volumes:

$$\text{mín} \left\{ \frac{30 \times 70}{1500}, \frac{1.5 \times 70}{60} \right\}$$

$$\text{mín} \{1.4 \text{ l}; 1.75 \text{ l}\} = 1.4 \text{ l}$$

Since $\text{Max} \{1.4\} \leq \text{Min} \{1.4\}$, then we have that the formula meets the constraint system and can comply.

CLINICAL CASE 2

Let patient P with the following weights and goals to be met:

- weight = 120 kg
- caloric goal = 12 to 14 $\text{kcal.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$
- protein goal $p = 1.8$ to $2.2 \text{ g ptn.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$

Let a proposed enteral formula to meet the goals described above containing

- caloric density $\rho = 1280 \text{ kcal.l}^{-1}$
- protein density $j = 75 \text{ g ptn.l}^{-1}$

The system of restrictions to be met by the formula will be composed of the following intervals:

- $12 \leq e \leq 14$
- $1.8 \leq p \leq 2.2$

Replacing in the equation X the terms, we have in the term of the left or "maximum volume" among minimal volumes:

$$\text{máx} \left\{ \frac{12 \times 120}{1280}, \frac{1.8 \times 120}{75} \right\}$$

$$\text{máx} \{1.73; 2.88\} = 2.88$$

Replacing in the equation X the terms, we have in the term of the right or "minimums" among maximal volumes

$$\text{mín} \left\{ \frac{14 \times 120}{1280}, \frac{2.2 \times 120}{75} \right\}$$

$$\text{mín} \{1.31; 3.52\} = 1.31$$

Since $\{2.88\} \leq \text{Mín} \{1.31\}$ is a false statement, then we have that the formula does not meet the constraint system and cannot comply.

CLINICAL CASE 3

Let patient P with the following weights and goals to be met:

- weight = 90 kg
- caloric goal $e = 28$ to $30 \text{ kcal.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$
- protein goal $p = 0.8$ to $1.2 \text{ g ptn.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$
- carbohydrate goal $c = 100$ to 150 g.d^{-1} (new restriction added)

Let a proposed enteral formula to meet the goals described above containing

- caloric density $\rho = 1000 \text{ kcal.l}^{-1}$
- protein density $j = 40 \text{ g.l}^{-1}$
- carbohydrate density $c = 81 \text{ g.l}^{-1}$

The system of restrictions to be met by the formula will be composed of the following intervals:

- $28 \leq e \leq 30$
- $0.8 \leq p \leq 1.2$
- $100 \leq c \leq 150$

Replacing in the equation X the terms, we have in the term of the left or "maximum volume" among minimal volumes:

$$\text{máx} \left\{ \frac{28 \times 90}{1000}, \frac{0.9 \times 90}{40}, \frac{100}{91} \right\}$$

$$\text{máx} \{2.52; 1.8; 1.23\} = 2.52$$

Replacing in the equation X the terms, we have in the term of the right or "minimals" among maximal volumes

$$\text{mín} \left\{ \frac{30 \times 90}{1000}, \frac{1.2 \times 90}{40}, \frac{150}{91} \right\}$$

$$\text{mín} \{2.70; 2.70; 1.85\} = 1.85$$

Since $\text{Máx} \{2.52\} \leq \text{Mín} \{1.85\}$ is a false statement, then we have that the formula does not meet the constraint system and cannot comply.

DISCUSSION

In the present work we propose an equation to identify the conditions of existence so that a nutritional formula of defined composition meets the clinical restrictions established based on the medical judgment.

In an ideal theoretical model, where we have an ideal nutritional formula, all the proposed restrictions would be met and we would be facing the perfect nutrition. The perfect nutrition is not dependent on via, and encompasses the modalities of parenteral nutrition, oral nutritional therapy and even these strategies combined with each other, as well as use of supplements.

In real world, however, the solution applied by the prescriber is to simplify the number of restrictions considered, usually based only on protein and caloric needs, with the inclusion of new restrictions for other nutrients depending on the clinical conditions. This bedside solution is performed erratically, in which the prescriber can randomly select formulas that do not necessarily meet the constraints and pre-terminate the search by the most appropriate formula. In addition, this method is vulnerable to non-technical elements such as prescription, marketing and industry advertising habits or anchoring in the last prescription made. Furthermore, as stated by Hoffer, "enteral products that have replaced PN are designed for normal people and hence are protein-deficient for critically ill patients. The current situation requires the treating team to choose between 2 adverse consequences: severe protein deficiency during the first 7 to 10 days in the ICU, or toxic calorie overfeeding as the cost of providing a suitable amount of protein" (4).

The presented theorem that denominated "maximum of the *minimi* and minimum of the *maximi*" is a more assertive method, and allows to identify immediately among formulas of defined composition in a portfolio, that attend or not to the set of restrictions. The medical decision focuses only on the determination of the intervals, thus being robust against non-technical influences from marketing and propaganda.

The method can also be applied in the field of parenteral nutrition therapy and in a variety of scenarios whenever the clinical condition in the patient demands a change in the system of

restrictions, without restricting free choice of the prescriber in the determination of the restrictions.

An additional utility of the method is to allow that when finding the inviability of a formula it is possible to identify which of the restrictions hinders the viability of its use. In this sense, it may still be a useful method for the industry, when studying the ideal types of patients, for example the severe obese patient, to identify in each formula profile in which categories of restrictions there will be no viability.

In the examples studied, calories, proteins and carbohydrates were considered. The method may encompass the incorporation of other categories including micronutrients and fibers.

The theorem was developed assuming the total nutrient load per unit of time, for example, kcal per day. In mathematics, this mode of developing the calculation is based on integral method. However, the infusion of nutritional formulas occurs in the form of flow. Future research results should analyze the properties of the volume infused in a differential perspective and in this sense include other elements such as cost for example.

CONCLUSION

The viability condition of an industrialized formula for the attendance of a system of constraints can be identified with the aid of a mathematical formula of the first-degree inequality type.

REFERENCES

1. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863
2. Hauschild DB, Oliveira LDA, Farias MS, et al. Enteral Protein Supplementation in Critically Ill Children: A Randomized Controlled Pilot and Feasibility Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43(2):281-9. DOI: 10.1002/jpen.1416
3. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381:385-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8
4. Hoffer LJ. Protein requirement in critical illness. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41(5):573-6. DOI: 10.1139/apnm-2015-0551



Trabajo Original

Pediatría

Assessment of renal function in obese and overweight children with NGAL and KIM-1 biomarkers

Valoración de la función renal en niños con sobrepeso y obesidad con las moléculas NGAL y KIM-1

Ali Gul¹, Resul Yilmaz², Zeliha Cansel Ozmen³, Ruveyda Gumuser⁴, Osman Demir⁴, and Velid Unsal⁵

¹Department of Pediatrics. Gaziosmanpasa University School of Medicine. Tokat, Turkey. ²Department of Pediatrics. Pediatric Intensive Care Unit. Selcuk University School of Medicine. Konya, Turkey. Departments of ³Biochemistry and ⁴Biostatistics. Gaziosmanpasa University School of Medicine. Tokat, Turkey. ⁵Department of Nutrition and Dietetics. Mardin Artuklu University School of Health. Mardin, Turkey

Abstract

Aim and background: the incidence of obesity has increased among children, and obesity has been considered an independent risk factor for chronic kidney disease. We aimed to determine the degree of kidney function impairment by evaluating urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels.

Materials and methods: in total, 15 obese, 26 overweight, and 26 control adolescents aged 10 to 16 years were enrolled into the study. Urine samples were evaluated for NGAL and KIM-1 levels using enzyme-linked immunosorbent assay kits. We investigated the association between obesity and related comorbidities with urinary NGAL and KIM-1 excretion.

Results: no significant differences were noted between the obese, overweight, and control groups in urinary NGAL and KIM-1 excretion ($p = 0.327$ and $p = 0.917$, respectively). In the obese and overweight groups urinary NGAL levels were 50.39 [30.88-74.22] in females and 26.67 [23.24-45.59] in males ($p = 0.013$). Also, urinary NGAL levels were increased in obese and overweight adolescents with LDL dyslipidemia at 64.12 [30.98-114.32] as compared to those without LDL dyslipidemia: 39.51 [25.59-56.37] ($p = 0.024$). Furthermore, a correlation was observed between insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance levels with the NGAL/creatinine ratio in the overweight group ($r = 0.515$; $p = 0.008$, and $r = 0.483$; $p = 0.014$, respectively). Such correlation was not found in the obese group.

Conclusion: the effect of obesity on renal function could not be determined in children. A longer exposure may be required for obesity-induced disruption of renal function in children. Renal function may be disrupted by dyslipidemia in obese adolescents. Furthermore, obesity impaired renal function in female adolescents. The normalization of these urinary markers as related to urine creatinine should be discussed.

Keywords:

Childhood obesity.
Metabolic syndrome.
NGAL. KIM-1. Renal injury.

Resumen

Introducción: la incidencia de la obesidad en la edad infantil ha aumentado. Se considera la obesidad como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad renal crónica. El objetivo de este estudio fue valorar el grado de alteración de la función renal evaluando los niveles urinarios de NGAL y KIM-1.

Material y métodos: el estudio incluyó a 15 adolescentes con obesidad, 26 con sobrepeso y 26 controles sanos. Las edades de los participantes estaban entre los 10 y los 16 años. Los niveles de NGAL y KIM-1 en orina se determinaron mediante un kit ELISA. Se investigó la asociación entre la obesidad y su comorbilidad con la excreción urinaria de NGAL y KIM-1.

Resultados: no se encontraron diferencias significativas en la excreción urinaria de NGAL y KIM-1 entre los sujetos con obesidad, los sujetos con sobrepeso y los controles sanos ($p = 0,327$ y $0,917$, respectivamente). En el grupo con sobrepeso y obesidad, los niveles de NGAL en las niñas fueron de 50,39 (30,88-74,22), mientras que en los niños fueron de 26,67 (23,24-45,59) ($p = 0,013$). Para los sujetos con dislipemia de LDL, el nivel de NGAL fue de 64,12 (30,98-114,32) frente a 39,51 (25,59-56,37) entre los que no la tenían ($p = 0,024$). Se encontró correlación entre los niveles de insulina, el HOMA-IR y la ratio NGAL/creatinina en el grupo con sobrepeso ($r = 0,515$; $p = 0,008$, y $r = 0,483$; $p = 0,014$, respectivamente). En el grupo con obesidad no se encontró dicha correlación.

Conclusiones: se precisa una duración más prolongada para encontrar alterada la función renal en los niños con exceso de peso. La función renal puede alterarse por la dislipemia en el caso de los adolescentes con obesidad. La función renal se afecta más en las adolescentes femeninas. En el artículo se discute la normalización de estos marcadores urinarios con la creatinina en orina.

Palabras clave:

Obesidad infantil.
Síndrome metabólico.
NGAL. KIM-1. Daño renal.

Received: 03-05-2019 • Accepted: 12-01-2020

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

This study was supported financially by the Gaziosmanpasa University Scientific Research Projects Fund. The Gaziosmanpasa University Ethics Committee approved this study (16-KAEK-052). The study was reported as an oral presentation at the 5th Erciyes Pediatrics Academy Winter Congress, 28 February-2 March 2019, in Kayseri, Turkey.

Author contributions were as follows: concept, A.G., R.Y.; design, A.G.; supervision, A.G., R.Y., R.G.; materials, R.G., Z.C.O., V.U.; data collection and/or processing, A.G., R.G., Z.C.O., V.U.; analysis and/or interpretation, A.G., O.D.; literature review, A.G., R.Y.; writing, A.G.; critical review, R.Y. The authors would like to thank Enago (www.enago.com) for the English language review.

Gul A, Yilmaz R, Cansel Ozmen Z, Gumuser R, Demir O, Unsal V. Assessment of renal function in obese and overweight children with NGAL and KIM-1 biomarkers. Nutr Hosp 2020;37(3):436-442

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02651>

Correspondence:

Ali Gul. Gaziosmanpasa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri AD. 60030 Tokat, Turkey
e-mail: draigul@yahoo.com

INTRODUCTION

The incidence of obesity has increased among children and adolescents, and obesity has been considered one of the most serious public health problems in recent years (1). Childhood obesity, similar to that in adults, also carries risk factors for atherosclerosis and cardiovascular diseases, such as hypertension, dyslipidemia, low HDL cholesterol, and impaired glucose metabolism (2). The effect of obesity on metabolic disease has been previously demonstrated (2). Obesity has been considered an independent risk factor for chronic kidney disease (CKD). Therefore, concurrent with a dramatic increase in the frequency of end-stage renal disease (ESRD), many studies have been conducted on obesity as a risk factor for CKD. Moreover, body mass index has been reported as an independent predictor of CKD progression (3,4).

The significant increase in childhood obesity has in turn increased the number of kidney disease patients (5). Early detection of impairment in kidney function before a significant decline in glomerular filtration rate (GFR) is crucial. Blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine levels do not help in the recognition of early renal damage because detectable increases in these levels can be seen only after substantial kidney injury (6). Hence, early biomarkers of renal dysfunction such as cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), and N acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) were evaluated in several studies. These biomarkers were suggested to determine early renal damage and its location (7,8).

Urinary NGAL levels increase particularly in patients with acute kidney injury. NGAL is readily excreted and detected in the urine. Kidney tubular epithelial cells release NGAL in response to inflammation and other tissue insults (9). Furthermore, NGAL is a sensitive biomarker of tubular damage (10).

Kidney injury molecule 1 (KIM-1) is a type-1 transmembrane glycoprotein expressed in the glomerular and tubular epithelial cells of a damaged kidney. KIM-1 is untraceable in the normal kidney, but its level increases significantly in damaged kidneys (9). KIM-1 can be used to detect early renal damage in obese children (8).

Considering that the onset of obesity-associated renal disease is insidious and asymptomatic, we proposed early biomarkers to detect impaired renal function in obese adolescents. We aimed to determine the degree of impairment of kidney function by evaluating urine NGAL and KIM-1 levels in obese adolescents with normal serum creatinine (sCr) and BUN levels.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS AND STUDY AREA

In total, 59 obese, 37 overweight, and 28 control adolescents were enrolled from the outpatient department at the Tokat Gaziosmanpaşa University School of Medicine Hospital, Tokat, Turkey. Subjects were classified based on the body mass index (BMI) reference curve adjusted for Turkish children according to age and sex. Adolescents with a BMI above the 95th percentile were

accepted as obese, those with a BMI between the 85th and 94th percentile were accepted as overweight, and those with a BMI within the 5-84th percentile were accepted as normal (11). Waist circumference was measured midway between the lowest rib and the iliac crest with a flexible anthropometric tape (12).

We excluded nine obese (three with familial Mediterranean fever, two with Hashimoto thyroiditis, and four aged < 10 years), 11 overweight (two with urinary tract infection; two with < 75 % of estimated GFR (eGFR), which was calculated according to the Schwartz formula, and seven aged < 10 years), and two control (one with urinary tract infection and one with familial Mediterranean fever) subjects. Finally, 50 obese, 26 overweight, and 26 control adolescents aged 10-16 years were enrolled. Figure 1 displays the flowchart depicting the study population.

Subjects' demographic and clinical data, basic demographic information (age and sex), and physical data (height, weight, BMI, and systolic and diastolic blood pressure) were recorded. Weights were measured using a digital scale (Seca Corp., Chino, California, USA) with the patients being barefoot and wearing light clothing. Height was measured using a portable stadiometer (Seca) together with weight. BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m²). The demographic data and characteristics of the study group are shown in table I.

LABORATORY TESTS

Laboratory tests, including complete blood count, glucose, BUN, sCr, aspartate transaminase (AST), and alanine transaminase (ALT), were derived from fasting blood samples drawn from all participants, whereas insulin levels, lipid profiles, and thyroid function tests were only conducted on obese and overweight participants. Urinary creatinine and protein were determined from urine samples.

Serum fasting glucose, insulin, triglycerides (TGs), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected using reagent kits from Roche Diagnostics adapted to the COBAS 6000 Autoanalyzer (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA). GFR was calculated using the Schwartz formula ($[k \times \text{height}]/\text{sCr}$) in units of GFR mL/min/1.73 m² (k constant, child or female adolescent: 0.55, male adolescent: 0.70).

Urine specimens were taken of 10 mL as spot urine, and centrifuged at 1,500 rpm for 5 min. The supernatant was removed and stored at -80 °C. Urinary NGAL (Affymetrix eBioscience Human NGAL Platinum ELISA, Austria) and KIM-1 levels (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, China) were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay kit. Urinary NGAL and KIM-1 levels were expressed related to urine creatinine as pg/mL/creatinine for NGAL and ng/mL/creatinine for KIM-1.

DEFINITION OF HYPERTENSION, INSULIN RESISTANCE, DYSLIPIDEMIA, AND METABOLIC SYNDROME

Blood pressure was measured using a digital sphygmomanometer (OMRON 705IT, Omron Healthcare Co., Kyoto, Japan).

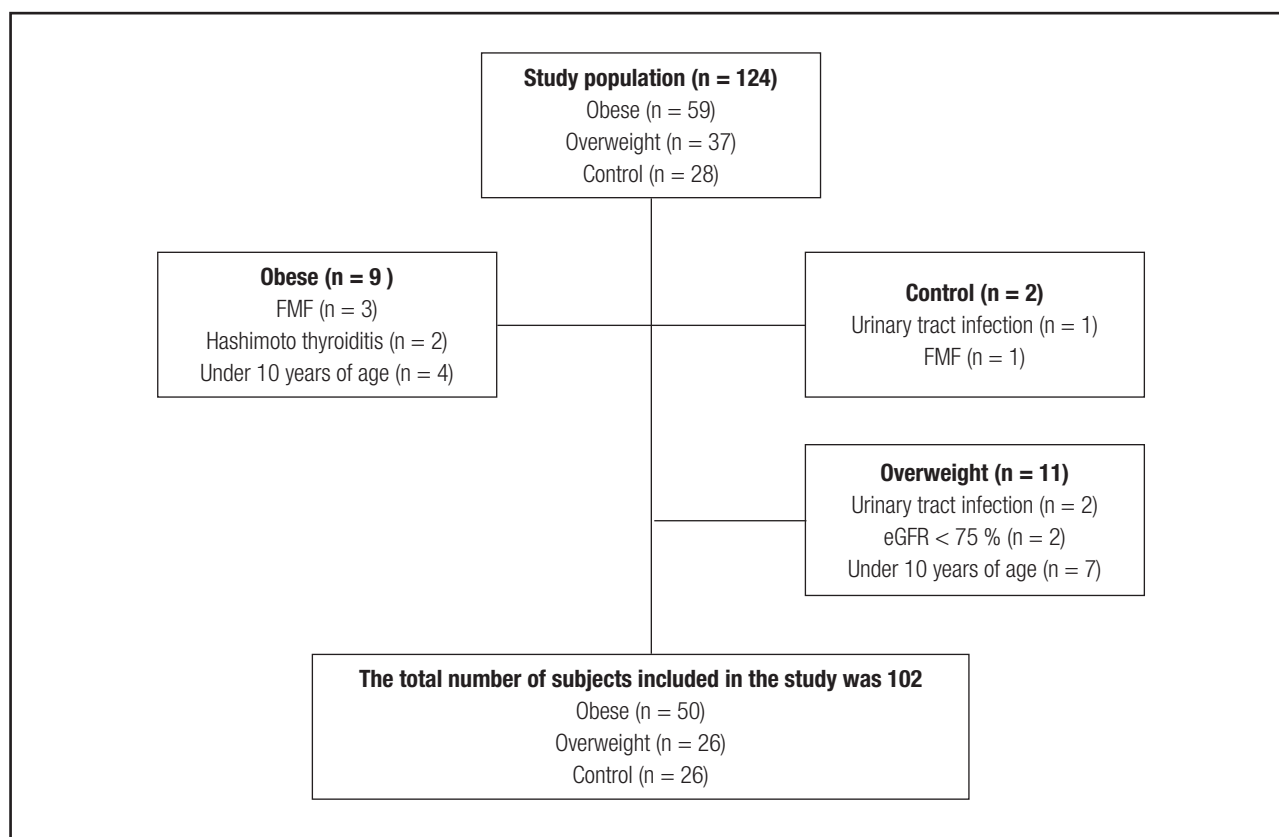


Figure 1.

Flowchart diagram of the study population (FMF: familial Mediterranean fever; eGFR: estimated glomerular filtration rate).

Hypertension was defined as blood pressure $\geq 95^{\text{th}}$ percentile according to age, sex, and height (13).

The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) level was calculated using the following equation: $\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 405$. The HOMA cutoff for insulin resistance diagnosis was 5.22 for male and 3.82 for female adolescents (14). Dyslipidemia was defined as the existence of any of these criteria: TGs > 136 mg/dL in children ≥ 10 years of age, and HDL-C < 35 mg/dL (15). We determined proteinuria with the urine protein/creatinine ratio in spot urine samples as ≥ 0.20 mg/mg (16).

Current definitions of metabolic syndrome (MetS) include the following key characteristics: hyperinsulinemia or insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and obesity, with a particular emphasis on central adiposity height (17,18).

STATISTICAL ANALYSES

Quantitative data are expressed as arithmetic mean and standard deviation. Categorical variables are demonstrated as number and percentage. An independent sample t-test or one-way analysis of variance was used to compare continuous normal data

between groups. For multiple comparisons, Tukey's HSD test was used. Chi-square tests or Kruskal–Wallis tests were used for categorical data analysis or non-normal data comparisons between groups. For examining the relationships between variables a simple correlation analysis and Pearson's correlation coefficient were used. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis of the data was performed using the SPSS 19 (IBM SPSS Statistics 19, SPSS Inc., Somers, NY, USA).

RESULTS

NGAL and KIM-1 levels were studied in urine samples from 102 subjects. NGAL and KIM-1 levels were expressed as a ratio to urine creatinine levels. The results obtained according to each study group are summarized in table II. The nonparametric results of urinary NGAL and KIM-1 levels were shown using median values because their distribution was not homogeneous.

In addition, obese and overweight adolescents were grouped according to sex, proteinuria, MetS, hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance, and statistical analyses were performed for NGAL and KIM-1 levels. In the obese and overweight group, urinary NGAL levels were higher in females than in males

Table I. Demographic data and subject characteristics according to groups

		Total	Group			p
			Obese (n = 50)	Overweight (n = 26)	Control (n = 26)	
Age		13.14 ± 2.17	13.46 ± 2.13	11.56 ± 1.81	14.12 ± 1.73	< 0.001
Gender	F	65 (63.7)	33 (66)	13 (50)	19 (73.1)	0.200
	M	37 (36.3)	17 (34)	13 (50)	7 (26.9)	
Weight (kg)		62.85 ± 19.97	77.64 ± 15.81 (a)	51.18 ± 12.49 (b)	46.09 ± 9.72 (b)	< 0.001
Height (cm)		155.43 ± 10.46	158.9 ± 8.84 (a)	148.29 ± 11.25 (b)	155.92 ± 9.22 (a)	< 0.001
BMI (kg/m ²)		25.56 ± 6.25	30.5 ± 4.56 (a)	22.86 ± 2.53 (b)	18.75 ± 2.4 (c)	< 0.001
Z score (BMI)		1.71 ± 1.44	2.74 ± 0.54 (a)	1.75 ± 0.49 (b)	-0.33 ± 1.06 (c)	< 0.001
BPs (mmHg)		107.56 ± 11.14	111.39 ± 10.39 (a)	102.77 ± 11.01 (b)	105.15 ± 10.46 (ab)	0.006
BPd (mmHg)		75.2 ± 8.81	78.31 ± 7.51 (a)	74.23 ± 10.34 (ab)	70.31 ± 7.13 (b)	< 0.001
BUN (mg/dL)		9.7 ± 2.46	9.64 ± 2.18	9.87 ± 3.19	9.65 ± 2.2	0.761
sCre (mg/dL)		0.57 ± 0.1	0.59 ± 0.09 (a)	0.53 ± 0.09 (b)	0.57 ± 0.11 (ab)	0.223
eGFR (ml/min/1.73m ²)		169.3 ± 33.83	165.76 ± 31.67	179.14 ± 38.44	166.12 ± 32.25	0.724
Glucose (mg/dL)		87.94 ± 7.26	87.76 ± 6.77	88.9 ± 9.22	87.06 ± 5.38	0.848
Insulin (uIU/mL)		22 ± 13.9	25.59 ± 14.15	15.08 ± 10.8		-
HOMA-IR		4.88 ± 3.31	5.61 ± 3.33	3.46 ± 2.9		-
TSH (IU/mL)		2.65 ± 1.14	2.75 ± 1.14	2.31 ± 1.05	3.32 ± 1.22	-
sT4 (IU/mL)		1.24 ± 0.18	1.23 ± 0.17	1.25 ± 0.2	1.27 ± 0.1	0.850
TG (mg/dL)		117.5 ± 52.13	128.13 ± 52.34	97.95 ± 47.61		-
LDL-c (mg/dL)		108.86 ± 31.33	118.42 ± 30.34	90.3 ± 24.87		-
Cholesterol (mg/dL)		162.53 ± 34.15	171.21 ± 35.18	145.77 ± 25.95		-
HDL-c (mg/dL)		46.38 ± 11.02	44.88 ± 9.26	49.05 ± 13.69		-
UProt/Cre		0.18 ± 0.31	0.18 ± 0.43	0.18 ± 0.11	0.18 ± 0.11	0.793
AST		22.21 ± 14.5	23.55 ± 18.96	23.3 ± 9.21	18.48 ± 5.96	0.378
ALT		19.89 ± 17.96	24.52 ± 21.6 (a)	16.15 ± 7.92 (ab)	14.53 ± 15.28 (b)	0.026

F: female; M: male; BPs: systolic blood pressure; BPd: diastolic blood pressure; BUN: blood urea nitrogen; sCre: serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HOMA-IR: Homeostasis Assessment Model-Insulin Resistance; TSH: thyroid stimulating hormone; fT4: free T4; TG: triglycerides; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol. Data are presented as number-percentage, mean ± standard deviation, using [Q1-Q3] for median. Chi-square and one-way ANOVA tests were used to compare groups. (ab): the common letter in a line means statistical insignificance. Statistically significant differences are shown in *italics* type. Age correction was applied for quantitative variables.

Table II. Urinary NGAL and KIM-1 levels according to groups

	Total	Group			p
		Obese (n = 50)	Overweight (n = 26)	Control (n = 26)	
NGAL	40.59 [26.37-62.84]	45.88 [25.98-71.08]	35.98 [25.59-49.12]	40.39 [28.53-56.96]	0.327
KIM1	85.88 [75.41-98.45]	89.03 [77.5-98.45]	80.65 [75.41-98.45]	84.84 [77.5-96.36]	0.917
NGAL/Cre	31.99 [19.58-53.37]	34.25 [20.54-56.65]	32.27 [19.58-45.62]	28.45 [16.65-49.88]	0.848
KIM-1/Cre	65.49 [48.26-108.21]	65.2 [41.73-101.36]	73.33 [55.69-126.26]	63.09 [44.72-100.47]	0.877

NGAL: ng/mL in urine; KIM-1: pg/mL in urine; NGAL/Cre: ng/mg; KIM-1/Cre: pg/mg. Data are presented using [Q1-Q3] for median. Chi-square, one-way ANOVA, and Kruskal-Wallis tests were used to compare groups. Age correction was applied for quantitative variables.

(p = 0.013) (Table III). Additionally, urinary NGAL levels were increased in obese and overweight adolescents with LDL dyslipidemia as compared with those without LDL dyslipidemia (p = 0.024) (Table III). Table III summarizes the obtained NGAL and

KIM-1 levels according to these variables in the obese and overweight group. In the group with high triglyceridemia, urinary NGAL and NGAL/Cre levels were higher than in those outside this group (p = 0.032 and 0.020, respectively; Table III).

Table III. Urinary NGAL, NGAL/Cre, KIM-1, and KIM-1/Cre levels in the obese and overweight group according to gender and clinical disturbances

		Obese and Overweight Group N = 76				
		n	NGAL (ng/mL)	NGAL/Cre (ng/mg)	KIM-1 (pg/mL)	KIM-1/Cre (pg/mg)
Gender	Female	46	50.39 [30.88-74.22]	36.38 [22.27-58.72]	89.03 [79.6-100.54]	63.13 [43.95-111.27]
	Male	30	26.67 [23.24-45.59]	24.73 [18.56-45.62]	82.74 [75.41-94.26]	85.52 [54.47-108.21]
<i>p</i>		0.013	0.099	0.917	0.515	
HT	Yes	59	41.08 [26.37-62.84]	31.37 [20.54-52.59]	85.88 [75.41-98.45]	68.46 [50.95-123.07]
	No	16	42.55 [25.79-80.69]	39.69 [20.93-64.82]	86.93 [76.46-94.26]	57.21 [44.3-102.95]
<i>p</i>		0.142	0.909	0.358	0.351	
Insulin resistance	No	42	42.85 [27.35-66.57]	33.52 [20.54-61.48]	85.88 [75.41-98.45]	67.37 [52.89-123.07]
	Yes	33	35 [24.02-53.63]	31.14 [18.87-45.62]	90.07 [77.5-98.45]	64.66 [43.95-101.36]
<i>p</i>		0.687	0.460	0.277	0.324	
High TzG	No	58	39.51 [25-62.84]	31.09 [19.06-53.37]	85.88 [75.41-96.36]	67.1 [51.61-104.55]
	Yes	17	45.98 [35-83.04]	41.93 [31.03-62.46]	90.07 [79.6-100.54]	66.85 [50.95-133.04]
<i>p</i>		0.032	0.020	0.822	0.482	
High LDL-c	No	58	39.51 [25.59-56.37]	30.83 [19.36-52.59]	84.84 [75.41-94.26]	65.17 [51.81-108.21]
	Yes	16	64.12 [30.98-114.32]	40.13 [31.03-61.97]	93.22 [81.69-119.4]	75 [42.63-104.07]
<i>p</i>		0.024	0.849	0.128	0.521	
Low HDL-c	No	65	42.25 [25.59-62.84]	34.44 [20.54-56.65]	85.88 [75.41-98.45]	68.46 [51.61-105.61]
	Yes	10	40.3 [30.88-65.2]	31.2 [22.16-51.83]	92.16 [83.79-98.45]	62.69 [40.57-129.95]
<i>p</i>		0.801	0.934	0.628	0.638	
Proteinuria	No	67	39.51 [25.98-62.06]	32.61 [20.54-51.83]	85.88 [75.41-96.36]	64.66 [50.95-105.61]
	Yes	9	60.1 [39.51-186.76]	62.46 [16.38-225.89]	94.26 [90.07-108.92]	93.22 [54.47-152.77]
<i>p</i>			0.001	< 0.001	0.017	0.013
Metabolic syndrome	No	59	40.29 [25.59-65.2]	32.61 [19.06-61.48]	87.98 [75.41-102.64]	68.46 [51.47-123.07]
	Yes	17	41.08 [30.29-47.35]	33.16 [22.83-48.29]	85.88 [79.6-92.17]	60.79 [42.86-104.55]
<i>p</i>			0.253	0.723	0.371	0.294

HT: hypertension; Cre: creatinine; TG: triglycerides; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol. Data are presented using [Q1-Q3] for median. Kruskal-Wallis tests were used to compare groups. Age correction was applied.

The KIM-1/Cre ratio was higher in overweight adolescents with abdominal obesity than in those without abdominal obesity (52.89 [28.55-55.69] and 93.22 [63.48-133.04], respectively, $p = 0.007$). This significant difference was not determined in the obese group (65.75 [41.73-101.36] and 80.09 [30.23-129.95], respectively, $p = 0.978$).

We determined a correlation between insulin and HOMA-IR levels with the NGAL/Cre ratio in the overweight group ($r = 0.515$; $p = 0.008$, and $r = 0.483$; $p = 0.014$, respectively). No correlation was found between insulin and HOMA-IR levels with NGAL/Cre ratio in the obese group ($r = -0.151$; $p = 0.296$, and $r = -0.149$; $p = 0.300$, respectively). In the obese group, insulin and HOMA-IR levels were correlated with ALT levels ($r = 0.388$; $p = 0.006$, and $r = 0.398$; $p = 0.005$, respectively).

DISCUSSION

Obesity is suggested to contribute to renal disease (19). Early renal markers (NGAL, cystatin C, NAG, and KIM-1) have been used in studies to evaluate renal function because of the late presentation of obesity-related kidney disorders. NGAL and KIM-1 as tubular damage markers have been used to assess proteinuric, toxic, and ischemic kidney diseases (20,21). If metabolic disturbances are not considered, we determined that renal function is not yet affected in obese adolescents as compared to controls and overweight participants. We observed that the renal function of obese female adolescents may have been impaired when compared with that of male adolescents.

The mechanisms by which obesity may initiate and exacerbate CKD remain unclear. Deterioration in renal hemodynamics is very likely the main factor; however, a contribution of inflammatory and metabolic mechanisms may be considered. The time at which the harmful effects of obesity on the kidney can be determined has not been established yet. Savino et al. suggested that a longer exposure to obesity is probably needed before renal function impairment develops (22). Han et al. showed that KIM-1 can be excreted in the urine within 12 h after an initial ischemic renal insult, before regeneration of the epithelium, and then persists over time (23).

Hypertension, DM, and hyperlipidemia, all of which increase the risk of ESRD, are more prevalent in the obese population. Obesity is linked with glomerular hyperfiltration and hypertension (3). Hypertension and hyperfiltration may contribute to glomerulosclerosis (24). Consistent with Goknar et al. (8), we found that hypertension was not associated with kidney injury in obese adolescents. In the present study, no significant differences in eGFR were found between the obese, overweight, and control groups. However, Duzova et al. found that eGFR was lower in patients with higher BMI; hence, obese children had the lowest eGFR (25). We thought that these different findings would depend on our small sample size. Conversely, Duzova et al. reported that there was no significant difference between the groups in terms of frequency of subjects with eGFR < 75 mL/min/1.73 m² (25). Also, Salman et al. reported that eGFR as calculated from sCr was higher in obese patients without MetS than in nonobese controls. They interpreted this as a symptom of hyperfiltration, which is the first stage of progression to renal dysfunction (26). Metabolic effects, including inflammation, insulin resistance, and adipokine dysregulation, may directly or indirectly affect renal structure and function (27). Conversely, inflammatory risk factors and lipid byproducts play a key role in the progression of renal dysfunction in obese adult patients (28). As mentioned above, consistent with the concept of a causal relationship between dyslipidemia and renal dysfunction, we found that the high LDL-c group had higher KIM1/Cre levels than the normal group. In the present study a statistically significant difference was found in the urinary excretion of NGAL between those with and without hypertriglyceridemia in the obese and overweight group. Intracellular accumulation of free fatty acids and triglycerides in renal glomerular and tubulo-interstitial cells may lead to renal lipotoxicity (29). Taken together, in agreement with the present study, abdominal obesity was reported to be an important risk factor for CKD (30).

In chronic hyperglycemia, especially in diabetes, the renin-angiotensin system and the endothelin system may induce hemodynamic effects, which lead to microvascular complications, and non-hemodynamic effects through an autocrine or paracrine action, which may contribute to the proliferation of kidney cells and the expression of growth factors or cytokines, leading to changes in renal function (31,32). Insulin resistance may be one of the real culprits in the development of glomerulosclerosis (33). Despite these mechanisms, consistent with the present study, Goknar et al. found that urinary injury markers did not differ among patients with insulin resistance and impaired glucose tolerance. These values have not correlated with fasting and

postprandial glucose values (8). Conversely, urine samples from patients with diabetic nephropathy and SLE nephropathy, who had significant proteinuria (3 g/day) but no evidence of tubule necrosis on urine sediments, had no elevated KIM-1 protein levels (23). Furthermore, we found a positive correlation between insulin and HOMA-IR values with NGAL/Cre values in overweight subjects, but not in obese subjects. A study from the EGIR-RISC cohort reports that improving insulin sensitivity might also reduce or prevent albuminuria, in particular at very early stages (34). Based on these findings, renal function was correlated with insulin and HOMA-IR levels in the early stages of excess weight gain. However, in the later stages of obesity we thought that NGAL excretion could be disproportionate with further deterioration of tubular function. We judged that excretion of NGAL in urine might be unstable when tubular disorder progresses.

The aforementioned mechanisms have been suggested to explain the impact of obesity on renal function. However, a meta-analysis suggested that a high body mass index acts as an independent predictor of new-onset CKD, which remains currently undefined (35). In a cohort study, central adiposity and metabolic disturbances may lie in the causal pathway between obesity and CKD (30). Therefore, renal function is not affected by obesity as compared with the control group according to the results of the present study. Otherwise, based on systematic review findings from cohort studies, Wang et al. suggested that obesity increased the risk for kidney disease, including CKD, ESRD, kidney stones, kidney cancer, and RCC (3). So, in light of these opinions, the finding might suggest that debates on the timing of kidney injury by obesity will continue. After an average follow-up of > 6 years, obesity increased the risk of low eGFR and albuminuria by 28 % and 51 %, respectively (35).

Physiological differences in the kidneys of men and women may be driven by the kidney's sex hormone receptors (36). Hill et al. reported a higher prevalence of CKD in women compared with men in a meta-analysis (37). Likewise, in our cohort, female obese adolescents excreted higher urinary NGAL levels than male obese adolescents. Hsu et al. suggested a higher risk for CKD in obese women when compared to obese men. This finding is due to a higher percentage of adipose tissue in obese women than in obese men (3). Differences in diet habits may also contribute to differences between genders.

Given that renal injury markers should be investigated in long-term, prospective, observational studies, the present study had a cross-sectional design and small sample size, which is a limitation of our study. By designing a longitudinal study, the effect of obesity on kidney function may be determined more accurately. The unsteady creatinine volume output will influence the data considerably. As such, the normalization of urinary markers as related to urine creatinine concentration poses a limitation. The strength of this study is that we chose to prospectively assess obese and overweight adolescents to evaluate kidney function. In the present study we also investigated the effects of all obesity-related comorbidities, i.e., hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, and proteinuria, on kidney function in obese adolescents.

Further, comprehensive studies are needed to prove that obesity disrupts renal function in adolescents. In the present study we

observed that obese and overweight adolescents had no notable renal dysfunction when compared with control adolescents. However, dyslipidemia in obesity affects kidney function. In addition, obesity impaired renal function in female adolescents as compared with male adolescents. Excretion of NGAL in urine might be unsteady when tubular disorder progresses. We suggest that the use of normalization of the urinary marker to urine creatinine ratio should be discussed.

REFERENCES

- Gungor NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2014;6(3):129-43. DOI: 10.4274/jcrpe.1471
- Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* (London, England) 2010;375(9727):1737-48. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60171-7
- Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin L. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73(1):19-33. DOI: 10.1038/sj.ki.5002586
- Hsu C-y, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of internal medicine* 2006;144(1):21-8. DOI: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006
- Ross WR, McGill JB. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease* 2006;13(4):325-35. DOI: 10.1053/j.ackd.2006.07.012
- Hewitt SM, Dear J, Star RA. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15(7):1677-89. DOI: 10.1097/01.ASN.0000129114.92265.32
- Ding W, Mak RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2015;30(1):1-4. DOI: 10.1007/s00467-014-2976-3
- Goknar N, Oktem F, Ozgen IT, Torun E, Kucukoc M, Demir AD, et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr Nephrol* 2015;30(1):139-44. DOI: 10.1007/s00467-014-2829-0
- Thakur V, Chattopadhyay M. Early Urinary Markers for Diabetic and Other Kidney Diseases. *Current drug targets* 2018;19(7):825-31. DOI: 10.2174/1389450119666180319124639
- Xu SY, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Bba-Protein Struct* 2000;1482(1-2):298-307. DOI: 10.1016/S0167-4838(00)00163-1
- Ozturk A, Mazicioglu MM, Hatipoglu N, Budak N, Keskin G, Yazlak Z, et al. Reference body mass index curves for Turkish children 6 to 18 years of age. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* 2008;21(9):827-36. DOI: 10.1515/JPEM.2008.21.9.827
- Lear S, James P, Ko G, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010;64(1):42-61. DOI: 10.1038/ejcn.2009.70
- Tümer N, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Köse K, Cakar N, et al. Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatric nephrology* 1999;13(5):438-43. DOI: 10.1007/s004670050636
- Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2010;2(3):100-6. DOI: 10.4274/jcrpe.v2i3.100
- Sangun Ö, Dündar B, Köşker M, Pirgon Ö, Dündar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2011;3(2):70-6. DOI: 10.4274/jcrpe.v3i2.15
- Houser MT, Jahn MF, Kobayashi A, Walburn J. Assessment of urinary protein excretion in the adolescent: effect of body position and exercise. *The Journal of pediatrics* 1986;109(3):556-61. DOI: 10.1016/S0022-3476(86)80143-3
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet* 2007;369(9579):2059-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60958-1
- Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2014;6(3):129. DOI: 10.4274/jcrpe.1471
- Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Archives of internal medicine* 2012;172(21):1644-50. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.85
- Mohammadi-Karakani A, Asgharzadeh-Haghighi S, Ghazi-Khansari M, Hosseini R. Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients. *Journal of clinical laboratory analysis* 2007;21(6):413-7. DOI: 10.1002/jcla.20212
- Nielsen SE, Schjoedt KJ, Astrup AS, Tarnow L, Lajer M, Hansen PR, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27(10):1144-50. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03083.x
- Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, Cataldo I, Chiarelli F, et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 2011;26(5):749-58. DOI: 10.1007/s00467-010-1659-y
- Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62(1):237-44. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x
- Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20(12):2594-7. DOI: 10.1093/ndt/gfi201
- Duzova A, Yalcinkaya F, Baskin E, Bakaloglu A, Soylemezoglu O. Prevalence of hypertension and decreased glomerular filtration rate in obese children: results of a population-based field study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013;28 Suppl 4:iv166-71. DOI: 10.1093/ndt/gft317
- Salman DÖ, Şıklar Z, İlarslan ENÇ, Özçakar ZB, Kocaay P, Berberoğlu M. Evaluation of Renal Function in Obese Children and Adolescents Using Serum Cystatin C Levels, Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae and Proteinuria: Which is most Useful? *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2019;11(1):46. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0046
- Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2007;2(3):550-62. DOI: 10.2215/CJN.04071206
- Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, Roberts WL, Beddhu S. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Journal of Renal Nutrition* 2004;14(4):201-7. DOI: 10.1016/S1051-2276(04)00133-5
- Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2010;19(4):393. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32833aa4ac
- Kramer H, Gutierrez OM, Judd SE, Muntner P, Warnock DG, Tanner RM, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016;67(1):62-9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.023
- Gross ML, Dikow R, Ritz E. Diabetic nephropathy: recent insights into the pathophysiology and the progression of diabetic nephropathy. *Kidney international Supplement* 2005(94):S50-3. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09412.x
- Hale LJ, Hurcombe J, Lay A, Santamaria B, Valverde AM, Saleem MA, et al. Insulin directly stimulates VEGF-A production in the glomerular podocyte. *American journal of physiology - Renal physiology* 2013;305(2):F182-8. DOI: 10.1152/ajprenal.00548.2012
- Kincaid-Smith P. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labelled 'hypertensive nephrosclerosis'. *Journal of hypertension* 2004;22(6):1051-5. DOI: 10.1097/00004872-200406000-00001
- Pilz S, Rutters F, Nijpels G, Stehouwer CD, Højlund K, Nolan JJ, et al. Insulin sensitivity and albuminuria: the RISC study. *Diabetes Care* 2014;37(6):1597-603. DOI: 10.2337/dc13-2573
- Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney international* 2017;91(5):1224-35. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.013
- Jelinsky SA, Harris HA, Brown EL, Flanagan K, Zhang X, Tunkey C, et al. Global transcription profiling of estrogen activity: estrogen receptor α regulates gene expression in the kidney. *Endocrinology* 2003;144(2):701-10. DOI: 10.1210/en.2002-220728
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765



Trabajo Original

Pediatría

Hábitos alimentarios, imagen corporal y condición física en escolares chilenos según niveles de actividad física y estatus corporal

Foods habits, body image and physical fitness in Chilean schoolchildren according to physical activity level and weight status

Daniela Reyes Olavarria^{1,2}, Pedro Delgado-Floody² y Cristian Martínez-Salazar²

¹Departamento Formación para el Deporte. Instituto Nacional de Deportes. Santiago de Chile, Chile. ²Departamento de Educación Física, Deportes y Recreación. Universidad de la Frontera. Temuco, Chile

Resumen

Antecedentes: los hábitos alimentarios y los patrones de actividad física (AF) juegan un papel crucial en el desarrollo integral de niños y adolescentes.

Objetivo: comparar según frecuencia de AF (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4 veces/semana) y estatus corporal (es decir, normopeso, sobrepeso y obesidad) la adherencia a la dieta mediterránea (DM), la insatisfacción por la imagen corporal y la condición física relacionada con la salud (CF), y, como segundo objetivo, determinar la asociación entre estas variables.

Métodos: participaron 481 escolares, 166 mujeres y 315 hombres, de entre 8 y 15 años ($12,10 \pm 1,10$ años) pertenecientes a escuelas públicas de la ciudad de Temuco (Chile). Se clasificaron en 3 grupos según la frecuencia de AF: grupo 1, no realiza AF; grupo 2, AF 1-2 veces/semana, y grupo 3: AF 3-4 veces/semana. Se midió la capacidad cardiorrespiratoria (CRF), el salto de longitud a pies juntos (SJT), la fuerza prensil, la adherencia a la DM y la insatisfacción con la imagen corporal.

Resultados: los escolares con más días de AF/semana reportaron mayor adherencia a la DM ($p = 0,020$), VO_{2max} ($p < 0,001$) y mayor SJT ($p < 0,001$). Asimismo, los escolares con normopeso presentaron más adherencia a la DM ($p < 0,001$) y menor grado de insatisfacción con la imagen corporal ($p < 0,001$). Se aprecia una asociación positiva entre la AF y la CRF ($B; 1,28, p < 0,001$). El género presentó asociación con la insatisfacción de la imagen corporal ($B; 25,51, p = 0,019$).

Conclusión: los escolares con mayor frecuencia de AF/semana presentaron mayor adherencia a la DM y mejor CF relacionada a la salud.

Palabras clave:

Actividad física.
Condición física.
Escolares. Hábitos alimentarios.
Insatisfacción de la imagen corporal.

Abstract

Background: dietary habits and physical activity (PA) patterns play a crucial role in the integral development of children and adolescents.

Objective: to compare according PA frequency (i.e., 0, 1, 2, 3 or 4 times / week) and weight status (i.e., normal weight, overweight and obesity), adherence to the Mediterranean diet (MD), body image dissatisfaction and the physical fitness related to health, and as second objective to determine the association between these variables.

Methods: 481 schoolchildren, 166 women and 315 men aged between 8 and 15 years (12.10 ± 1.10 years) belonging to public schools of Temuco, Chile participated. They were classified in three groups according PA frequency: group 1, without PA; group 2, PA 1-2 times/week, and group 3, PA 3-4 times/week. Cardio respiratory fitness (CRF), standing jump long test (SJT), handgrip strength, adherence to MD and body image dissatisfaction were measured.

Results: Schoolchildren with more days of PA / week reported higher adherence to MD ($p = 0.020$), VO_{2max} ($p < 0.001$) and SJT ($p < 0.001$) than peers. Likewise, schoolchildren with normal weight show more adherence to MD ($p < 0.001$) and lower body image dissatisfaction ($p < 0.001$). There is a positive association between PA with VO_{2max} ($B, 1.28, p < 0.001$). The gender presented association with body image dissatisfaction ($B, 25.51, p = 0.019$).

Conclusion: the schoolchildren with greater frequency of PA/week, presenting greater adherence to MD and better physical fitness related to health.

Keywords:

Physical activity.
Physical fitness.
Schoolchildren. Eating habits. Body image dissatisfaction.

Recibido: 22/07/2019 • Aceptado: 29/02/2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Reyes Olavarria D, Delgado-Floody P, Martínez-Salazar C. Hábitos alimentarios, imagen corporal y condición física en escolares chilenos según niveles de actividad física y estatus corporal. Nutr Hosp 2020;37(3):443-449

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02795>

Correspondencia:

Pedro Delgado-Floody. Departamento de Educación Física, Deportes y Recreación. Universidad de La Frontera. C\ Uruguay, 1980. Temuco, Chile.
e-mail: pedro.delgado@ufrontera.cl

INTRODUCCIÓN

Los malos patrones alimentarios y la falta de actividad física (AF) se han establecido como factores de riesgo en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles de manera exponencial en los escolares (1,2). En la actualidad, Chile se encuentra en el 6.º lugar mundial en casos de obesidad infantil y es el primero de América Latina (3); hay que destacar que el rango etario de 10 a 11 años es el que presenta mayor obesidad, con un 27,7 %, según el reporte nutricional de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB) (4). Esta alta prevalencia de malnutrición por exceso en prepúberes y púberes se ha desarrollado debido a la ingesta de alimentos de alta densidad energética e inadecuados hábitos alimentarios, muy alejados del estilo de la dieta mediterránea (DM) (5).

Del mismo modo, el reporte de notas chileno sobre AF de niños y adolescentes indica una baja participación en actividades deportivas y un bajo cumplimiento de los estándares de la capacidad cardiorrespiratoria (CRF) (6).

Un estudio comparativo entre el conocimiento y consumo alimentario entre escolares, padres y docentes (7) menciona que los escolares de Educación Primaria presentan una conducta alimentaria desfavorable, y señala un aumento de colaciones no saludables (*snacks* en base a pastelería, golosinas, chocolate con alto porcentaje de grasa y azúcares) y alto consumo de alimentos principalmente salados y de bebidas gaseosas azucaradas, entre otros, lo que provoca un cambio negativo de las conductas alimentarias (8). Por esta razón, la adquisición de un patrón alimentario y la adherencia a la DM se asocian a un menor factor de riesgo de padecer obesidad (9) y a una mejor calidad de vida (10). En este sentido, la DM presenta un alto consumo de frutas, verduras, legumbres, ácidos grasos esenciales (pescados y frutos secos) y bajo aporte de grasas saturadas (11).

El aumento de la obesidad y la disminución de los niveles de AF en edades tempranas se han relacionado con dificultades psicosociales, como la insatisfacción de la imagen corporal (12,13), el establecimiento de modelos corporales de forma errónea y la presentación de diferentes perturbaciones que comienzan de forma incipiente en etapas prepúberes, como rasgos de aislamiento, cambios en la conducta, pérdida de relaciones sociales, depresión (14) e incluso trastornos en la conducta alimentaria detectados de manera tardía (15).

Este desequilibrio entre la ingesta alimentaria y el gasto energético asociado a la AF ha generado una disminución de la condición física (CF) asociada a la salud en los escolares, limitando aquellos componentes relacionados con la CRF la resistencia y la fuerza muscular (16). En este sentido, se ha demostrado que la CF es un poderoso marcador de salud en los primeros años de vida y puede facilitar resultados positivos, incluida una mejor calidad de vida (17); además, una buena CRF se ha asociado con optimismo y bienestar (18). Asimismo, la evidencia sugiere que las personas que están en buena forma física y muestran un funcionamiento mental positivo pueden tener un mejor rendimiento académico durante la adolescencia (19).

Por otro lado, la evidencia reporta que intervenciones asociadas en la CF programadas con una adecuada intensidad y frecuencia semanal logran ser eficaces en la reducción de la ansiedad y de la depresión y mejoran la autoimagen (20), lo que genera un ambiente favorable para el desarrollo de factores protectores en la prevención del aislamiento social, la deserción escolar e, incluso, mayor participación, disfrute y asistencia en programas deportivos (21). Sin embargo, es necesario incrementar estos conocimientos en lo relativo a la frecuencia necesaria de AF semanal para adquirir mejoras biopsicosociales.

Por lo anteriormente mencionado, el objetivo del estudio fue comparar según frecuencia de AF (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4 veces/semana) y estatus corporal (es decir, normopeso, sobrepeso y obesidad) la adherencia a la DM, la insatisfacción por la imagen corporal y la CF relacionada con la salud y, como segundo objetivo, determinar la asociación entre estas variables.

MATERIAL Y MÉTODO

PARTICIPANTES

El estudio fue de corte transversal, con una muestra voluntaria y por conveniencia; está compuesta por 481 escolares de escuelas públicas de la región de La Araucanía de 8 a 15 años de edad. Del total, participaron 166 mujeres ($11,95 \pm 1,16$ años) y 315 hombres ($12,19 \pm 1,06$ años).

Los criterios de inclusión fueron: a) pertenecer a colegios públicos, y b) tener entre 8 y 15 años. Como criterios de exclusión se consideraron las limitaciones física, intelectual y sensorial y la enfermedad respiratoria crónica para la realización de ejercicios. Para la clasificación según AF se consideró lo siguiente: grupo 1, no realiza actividad física; grupo 2, actividad física de 1 a 2 veces por semana, y grupo 3, actividad física de 3 a 4 veces por semana.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de La Universidad de La Frontera, en Temuco (Chile). Los padres presentaron consentimiento informado y los niños dieron su asentimiento para participar en la investigación.

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

La medición del peso y de la estatura se realizó con balanza portátil SECA graduada en kilogramos (kg), con una precisión de 0,2 kg, y tallímetro portátil SECA213, graduado en milímetros (mm), con una precisión de 0,1 centímetros (cm), considerando la menor cantidad de ropa posible. Para el diagnóstico nutricional, se adecuó el índice de masa corporal (IMC: kg/m^2) según la edad cronológica de los evaluados (22). Se determinó el estado nutricional según tablas de percentiles, curvas del Center for Disease Control and Prevention (CDC/NCHS) (23,24) y los siguientes criterios de clasificación según su percentil: IMC < p 10: bajo peso; IMC entre p 10 y < p 85: normal; IMC entre p 85 y < p 95: sobrepeso; IMC > p 95: obesidad.

La circunferencia de cintura (CC) se midió con una cinta métrica inextensible Lufkin W6o6PM con 2 metros de extensión y una precisión de 0,1 cm. Para evaluar el riesgo cardiovascular futuro, se midió sobre la cresta ilíaca para estimar la razón cintura-estatura (RCE), dividiendo la CC por la talla, y se postuló como una herramienta de utilidad para predecir la adiposidad relativa en la población pediátrica en general. Si presentan un parámetro igual o mayor a 0,5, indicaría un mayor riesgo cardiometabólico (25).

CONDICIÓN FÍSICA

Para determinar el nivel de CF se realizaron las siguientes pruebas:

1. La CRF fue evaluada con el test de Léger. Los participantes debían correr entre dos líneas separadas entre sí por 20 metros de distancia mientras seguían el ritmo de las señales de audio emitidas por un CD pregrabado. La prueba ha sido validada entre escolares chilenos y ha sido utilizada en el Estudio Nacional de Educación Física (26). La CRF fue establecida según las ecuaciones propuestas por Léger y cols., en las que: $VO_{2MAX} = (31,025 + 3,238V - 3,248E + 0,1536VE)$, en la que la V es la velocidad alcanzada en la última etapa completada y la E, la edad del participante (27).

2. La fuerza explosiva de la parte inferior del cuerpo se evaluó mediante una prueba de salto de longitud, que consistía en saltar una distancia con ambos pies juntos. El niño se colocaba detrás de una línea marcada y saltaba lo más lejos posible (28). Cada niño saltó dos veces y se registró el mejor resultado. Las puntuaciones más altas indican un mejor rendimiento.

3. La fuerza prensil se utilizó para medir la fuerza de la parte superior del cuerpo a través de un dinamómetro de mano (TKK 5101 Grip D; Takei, Tokio, Japón). La prueba consiste en sostener un dinamómetro en una mano y apretarlo lo más fuerte posible sin permitir que el dinamómetro toque el cuerpo. La fuerza se aplica de forma gradual y continúa durante un máximo de 3-5 segundos (29). La prueba se realizó dos veces y la puntuación máxima para cada mano se registró en kilogramos. El promedio de las puntuaciones obtenidas por las manos izquierda y derecha se utilizó en el análisis. Las puntuaciones más altas indican un mejor rendimiento.

NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Para medir el nivel de AF se utilizó el cuestionario de actividad física para escolares (PAQ-C) (30), que ha sido validado y utilizado en diversos estudios (31,32). Este instrumento mide niveles de AF de moderada a vigorosa general en los últimos 7 días durante el año escolar. El resultado global del test es una puntuación de 1 a 5 puntos que permite establecer una graduación en el nivel de actividad física realizada por cada adolescente. Para los análisis comparativos de este estudio, se consideró la clasificación en 3 grupos: grupo 1, no realiza AF; grupo 2, AF de 1 a 2 veces por semana, y grupo 3, AF de 3 a 4 veces por semana.

INSATISFACCIÓN POR LA IMAGEN CORPORAL

Se evaluó el grado de preocupación por el estatus de peso e imagen corporal mediante el cuestionario Body Shape Questionnaire (BSQ), que consta de 34 ítems en formato Likert de 6 grados con respuestas, que tienen un valor de 1 a 6. Con puntajes mayores a 105 puntos, se presenta un trastorno de la imagen corporal (33).

ADHERENCIA A LA DM

Para la medición de los hábitos alimentarios se utilizó el KIDMED, que mide la adhesión a la DM. Este instrumento consta de 16 preguntas dicotómicas que deben responderse de manera afirmativa/negativa (sí/no). Las respuestas afirmativas en las preguntas que representan un aspecto positivo en relación con la DM (12 preguntas) suman un punto, mientras que las respuestas afirmativas en las preguntas que representan una connotación negativa respecto a la DM (cuatro preguntas) restan un punto. Las respuestas negativas o que no respondan a lo que se pide no puntúan. La puntuación total obtenida da lugar al índice KIDMED, clasificándolo en tres categorías: a) de 8 a 12: DM óptima (alto grado de adherencia); b) de 4 a 7: necesidad de mejorar el patrón alimentario para adecuarlo al modelo mediterráneo (medio grado de adherencia), y c) de 0 a 3: dieta de muy baja calidad (bajo grado de adherencia) (34).

PROCEDIMIENTOS

Se creó un equipo evaluador constituido por estudiantes de Pedagogía de Educación Física de la Universidad de La Frontera, que fueron instruidos en cada prueba según protocolos de batería ALPHA-Fitness (35). Las evaluaciones nutricionales y la aplicación de encuestas fueron llevadas a cabo por una nutricionista. Se evaluaron aquellos niños y niñas que presentaron el consentimiento y asentimiento firmados correctamente. Se organizaron jornadas de evaluación en horario de clases y fuera de las aulas, según la disponibilidad de los establecimientos, en los meses de septiembre y octubre de 2018.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El análisis estadístico se realizó con el *software* SPSS v 23.0. Las variables continuas mostraron distribuciones paramétricas y se expresaron como la media $\pm$ desviación estándar. Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante un análisis de variación de una vía (ANOVA). Para comparar los grupos se realizó ANOVA con un análisis *post hoc* (método de Bonferroni). Se realizó una prueba de chi cuadrado para la comparación de proporciones entre grupos. Se realizaron un análisis de correlación y un modelo de regresión lineal múltiple para determinar la asociación de las variables de estudio con la insatisfacción por la imagen corporal y el VO_{2MAX} . Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se presentó una diferencia significativa en relación a la AF y al estado nutricional ($p < 0,001$). Los escolares con mayor AF en la semana presentaron mayor VO_{2MAX} ($p < 0,001$), mejor rendimiento en el test de salto largo ($p < 0,001$), menor insatisfacción con la imagen corporal y mejores puntajes en hábitos alimentarios ($p < 0,020$) (Tabla I).

En la tabla II, al realizar las comparaciones entre grupos según estatus corporal, encontramos que los escolares clasificados en normopeso presentaron menores parámetros antropométricos en CC y RCE y menor insatisfacción por la imagen corporal ($p < 0,001$). De igual modo, reportaron niveles más altos de VO_{2MAX} y mayor adherencia a la DM ($p < 0,001$).

En la correlación entre los parámetros antropométricos, físicos y los hábitos alimentarios con la CRF y la insatisfacción con la

Tabla I. Comparación de variables según niveles de actividad física

	Grupo 1 (n = 120)	Grupo 2 (n = 235)	Grupo 3 (n = 126)	p valor
Edad (años)	11,98 ± 0,82	12,04 ± 0,87	12,34 ± 1,60	$p = 0,018$
Peso (kg)	63,31 ± 14,87	53,55 ± 14,31	54,83 ± 16,11	$p < 0,001$
Talla (m)	1,56 ± 0,10	1,57 ± 0,11	1,53 ± 0,12	$p < 0,030$
IMC (kg/m ²)	25,83 ± 4,65	21,90 ± 4,48	22,86 ± 4,25	$p < 0,001$
CC (cm)	82,69 ± 13,27	74,24 ± 10,00	72,88 ± 10,83	$p < 0,001$
RCE (CC/talla)	0,53 ± 0,08	0,48 ± 0,06	0,47 ± 0,06	$p < 0,001$
<i>Condición física</i>				
VO_{2MAX} (ml/kg/min)	42,23 ± 4,19	44,91 ± 5,18	46,48 ± 5,33	$p < 0,001$
Test salto largo (cm)	128,50 ± 25,16	131,62 ± 25,20	147,79 ± 29,98	$p < 0,001$
Fuerza prensil (kg)	23,52 ± 8,37	25,04 ± 9,09	23,88 ± 9,46	$p < 0,256$
<i>Cuestionarios</i>				
Imagen corporal insatisfacción (puntaje)	81,58 ± 44,31	56,16 ± 29,01	64,21 ± 29,94	$p < 0,001$
Hábitos alimentarios (puntaje)	5,55 ± 2,53	6,17 ± 2,22	6,33 ± 2,42	$p < 0,020$

Los valores se muestran como media ± DE. Valores $p < 0,05$ son estadísticamente significativos.

Grupo 1, no realiza AF; grupo 2, AF 1 a 2 veces por semana, y grupo 3: AF de 3 a 4 veces por semana;

IMC: índice de masa corporal. CC: contorno cintura; RCE: razón cintura estatura.

Tabla II. Comparación de variables según estatus corporal

	Normopeso (n=177)	Sobrepeso (n=141)	Obesidad (n=163)	Valor p
Edad (años)	12,30 ± 1,21	12,00 ± 1,06	11,98 ± 0,99	$p = 0,011$
Peso (kg)	45,27 ± 8,75	56,07 ± 12,44	68,53 ± 14,40	$p < 0,001$
Talla (m)	1,56 ± 0,11	1,54 ± 0,11	1,57 ± 0,11	$p = 0,217$
IMC (kg/m ²)	18,79 ± 1,83	23,24 ± 2,78	27,75 ± 3,76	$p < 0,001$
CC (cm)	66,82 ± 6,17	76,66 ± 8,05	85,37 ± 11,46	$p < 0,001$
RCE	0,43 ± 0,04	0,50 ± 0,05	0,54 ± 0,06	$p < 0,001$
<i>Condición física</i>				
VO_{2MAX} (ml/kg/min)	47,05 ± 5,44	43,95 ± 4,57	42,66 ± 4,43	$p < 0,001$
Test salto largo (cm)	141,97 ± 25,83	134,28 ± 26,96	128,29 ± 28,27	$p < 0,001$
Fuerza de prensión ^{AM}	24,98 ± 9,22	23,76 ± 8,96	24,19 ± 8,88	$p = 0,469$
<i>Cuestionarios</i>				
Imagen corporal insatisfacción (puntaje)	47,63 ± 16,72	60,04 ± 27,67	87,01 ± 43,17	$p < 0,001$
Hábitos alimentarios (puntaje)	6,72 ± 2,24	5,68 ± 2,22	5,67 ± 2,47	$p < 0,001$

Los valores son mostrados como media ± DE. Valores $p < 0,05$ son estadísticamente significativos.

IMC: índice de masa corporal; CC: contorno cintura; RCE: razón cintura estatura; fuerza de prensión^{AM}; promedio fuerza prensil ambas manos.

Tabla III. Correlación de variables con la insatisfacción con la imagen corporal y CRF

	Insatisfacción con la imagen corporal	VO _{2MAX}
IMC (kg/m ²)	0,48 $p < 0,001$	-0,38 $p < 0,001$
Circunferencia de cintura (cm)	0,36 $p < 0,001$	-0,43 $p < 0,001$
Fuerza de prensión (kg)	-0,01 $p < 0,809$	0,09 $p < 0,048$
Actividad física (puntaje)	-0,17 $p < 0,001$	0,21 $p < 0,001$
Hábitos alimentarios (puntaje)	-0,04 $p = 0,311$	0,06 $p = 0,149$

Valores representan r y p valor. Valores $p < 0,05$ son considerados estadísticamente significativos. IMC: índice de masa corporal.

Tabla IV. Asociación de variables con la insatisfacción con la imagen corporal y la capacidad cardiorrespiratoria

	Insatisfacción imagen corporal		VO _{2MAX}	
	B	Valor p	B	Valor p
(Constante)	34,81	$p = 0,006$	53,60	$p < 0,001$
Género (hombre referencia)	25,51	$p < 0,001$	-1,54	$p < 0,001$
IMC (kg/m ²)	2,51	$p < 0,001$	-0,16	$p = 0,015$
CC (cm)	0,20	$p = 0,244$	-0,12	$p < 0,001$
Hábitos alimentarios (puntaje)	0,44	$p = 0,432$	0,00	$p = 0,929$
Actividad física (puntaje)	-4,55	$p = 0,019$	1,28	$p < 0,001$
Fuerza de prensión	0,20	$p = 0,174$	0,05	$p = 0,016$

Valores presentados son Beta, p valor. $P < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. IMC: índice de masa corporal; CC: contorno cintura.

En género: mujer = 0, hombre = 1 como valor de referencia.

imagen corporal, encontramos que el IMC presentó una relación negativa con el VO_{2MAX} ($r = -0,38$, $p < 0,001$) y una relación positiva con la insatisfacción con la imagen corporal ($r = 0,48$, $p < 0,001$) (Tabla III). Asimismo, la CC presentó relación positiva con la insatisfacción por la imagen corporal ($r = 0,36$, $p < 0,001$) y una relación negativa con el VO_{2MAX} ($r = -0,43$, $p < 0,001$).

Al determinar la asociación de variables, se aprecia una relación positiva entre la AF y el VO_{2MAX} ($B: 1,28$, $p < 0,001$) (Tabla IV) y una asociación negativa con el grado de insatisfacción con la imagen corporal ($B: -4,55$, $p = 0,019$). En relación a la variable de género, considerando a los hombres como valor de referencia, se presentó una asociación con el grado de insatisfacción de la imagen corporal ($B: 25,5$, $p < 0,001$); por lo tanto, ser mujer incrementa el riesgo de insatisfacción. De igual forma, el IMC presentó una asociación positiva con la insatisfacción con la imagen corporal ($B: 2,51$, $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue comparar, según la frecuencia de AF (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4 veces/semana) y el estatus corporal (es decir, normopeso, sobrepeso y obesidad), la adherencia a la

DM, la insatisfacción con la imagen corporal y la CF relacionada con la salud, y, como segundo objetivo, determinar la asociación entre estas variables. Los principales hallazgos del estudio fueron: a) los escolares en normopeso presentaron mayor adherencia a la DM y menor grado de insatisfacción con la imagen corporal; b) el grupo 3 reportó mejores resultados en VO_{2MAX}, rendimiento muscular y mejores patrones alimentarios de tipo saludable, y c) la insatisfacción con la imagen corporal presenta una correlación positiva entre el IMC, CC y AF, todos con valores significativos.

Los resultados en este estudio indicaron que los escolares con mayores niveles de AF presentaron también mayor adherencia a la DM. Sin embargo, todos los grupos de estudio necesitan mejorar sus hábitos alimentarios para adecuarlo al modelo mediterráneo (entre 8 y 12 puntos indican alto grado de adherencia) (36). El puntaje promedio de los clasificados como grupo 3 con mayores niveles de AF ($6,33 \pm 2,42$) y los considerados con estado nutricional de normalidad ($6,72 \pm 2,24$) obtuvieron puntajes levemente superiores dentro de la muestra total, pero un promedio menor en comparación a otros estudios (31,37), lo que concuerda con los resultados obtenidos por Zapata (34) en la población infantil chilena.

Los escolares con mayores niveles de AF presentaron mejores resultados en la CRF (es decir, VO_{2MAX}), que se considera un

importante predictor de mortalidad y riesgo cardiometabólico (38). En esta misma línea, el grupo de mayor AF presentó en promedio 10 cm menos de CC, lo que genera un factor protector de riesgo cardiovascular futuro (25), asociado, además, al desarrollo puberal y a la distribución de los componentes corporales propios de la edad. A la vez, se observa que los escolares con un estado nutricional más saludable y mayor AF obtuvieron mejor VO_{2MAX} , lo que indica coherencia con otros estudios (32,39). Estos resultados concuerdan con el estudio de Torres-Luque y cols., en el que señalan que aquellos escolares que sumen más minutos de AF en la semana presentan mejores resultados en rendimiento aeróbico y muscular (40).

En relación a factores psicosociales, es importante recalcar que el constructo de imagen corporal se desarrolla desde los primeros años de vida, integrando componentes perceptuales, cognitivos, afectivos y conductuales (12). Esto puede verse influido por determinantes sociales, la nutrición, el estado de salud y el ejercicio físico, entre otros factores. Estas variables han sido agrupadas según el grado de insatisfacción de la imagen corporal. Diversos estudios presentan resultados conformes a los obtenidos en este (33,40), en los que se destacan que los hallazgos más importantes en relación a estas variables (el género [es decir, ser mujer], el IMC [es decir, presentar obesidad] y la AF [es decir, baja AF o no realiza]) presentaron asociación significativa con la insatisfacción con imagen corporal. En esta misma línea, una revisión de la literatura realizada por Rodríguez y cols. (41) concluye que la realización sistemática de ejercicios o deportes en escolares provoca una mejor apreciación y satisfacción de la imagen corporal, lo que coincide con los resultados presentados en esta investigación.

LIMITACIONES

Las principales limitaciones del estudio fueron las propias dado el diseño de la investigación por su carácter transversal y tipo de selección de la muestra. Los niveles de AF se evaluaron de forma indirecta. Se utilizaron encuestas de autoinforme para la AF y evaluación de hábitos alimentarios, lo que implica una deseabilidad social propia de este tipo de herramientas.

En la evaluación de hábitos alimentarios se necesita profundizar en herramientas que permitan acercarse a patrones locales de valoración de consumo alimentario según la pertinencia regional de los escolares chilenos. Por el diseño de esta investigación, aún faltan por evaluar otras variables que determinen la magnitud del cambio producto de la AF y conductas alimentarias que puedan ser atribuibles a intervenciones multidisciplinarias en establecimientos educacionales.

CONCLUSIÓN

La considerable baja de AF y la modificación de los estilos de vida desde edades tempranas provocan la adquisición de patrones alimentarios inadecuados y el empeoramiento del estado

nutricional, variables que son determinantes en la apreciación de la imagen corporal. En este estudio, los escolares que presentaron mayor AF indicaron mejor CF, menor grado de insatisfacción con la imagen corporal y mejores hábitos alimentarios que aquellos que no realizan algún tipo de actividad física semanal en tiempo libre.

Es de vital importancia el abordaje multidisciplinar en centros de educación que promuevan el mantenimiento de un estado nutricional saludable. Los escolares de esta investigación que presentaban estado nutricional en normopeso indicaron mejor condición física y mejores hábitos alimentarios, los niveles más altos de VO_{2max} y menor grado de insatisfacción con la imagen corporal. Es por esto que el diseño de programas sistemáticos que incentiven la incorporación a actividades deportivas o aumenten la frecuencia de actividad física semanal esté alineado a estrategias en la mejora de la educación alimentaria tanto en niños y niñas como en los padres y el entorno educativo, considerando la medición del impacto de estas intervenciones que permitan asociar antecedentes cualitativos, psicosociales y de calidad de consumo alimentario a la promoción de ambientes saludables en el desarrollo en los escolares.

AGRADECIMIENTOS

Escuelas públicas participantes e Instituto Nacional de Deportes por la gestión de las dependencias para las mediciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1257-64.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
3. WHO. Ending childhood obesity. 2016.
4. JUNAEB. Mapa Nutricional. 2018.
5. Burrows AR, Díaz BE, Sciaraffia MV, et al. Hábitos de ingesta y actividad física en escolares, según tipo de establecimiento al que asisten. *Rev Med Chil* 2008;136:53-63.
6. Cortínez A-A. Reporte de Notas chileno sobre la actividad física de niños y adolescentes. 2018.
7. Olivares S, Zacarías I. Estudio para revisión y actualización de las Guías Alimentarias para la Población Chilena. Santiago: Ministerio de Salud de Chile. 2013.
8. Vio del RF, Salinas CJ, Lera ML, et al. Conocimientos y consumo alimentario en escolares, sus padres y profesores: un análisis comparativo. *Rev Chil Nutr* 2012;39:34-9.
9. Bedard A, Dodin S, Corneau L, et al. The impact of abdominal obesity status on cardiovascular response to the mediterranean diet. *J Obes* 2012;2012:969124.
10. Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Mayorga DJ, et al. The association between children's food habits, anthropometric parameters and health-related quality of life in Chilean school-age children. *Nutr Hosp* 2019;36(5):1061-6.
11. Bullo M, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvado J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem* 2011;11(14):1797-810.
12. Vaquero-Cristóbal R, Alacid F, Muyor JM, et al. Imagen corporal: revisión bibliográfica. *Nutr Hosp* 2013;28:27-35.
13. Delgado P, Martínez C, Caamaño F, et al. Insatisfacción con la imagen corporal y su relación con el estado nutricional, riesgo cardiometabólico y capacidad

- cardiorrespiratoria en niños pertenecientes a centros educativos públicos. *Nutr Hosp* 2017;34(5):1044-9.
14. Delgado-Floody P, Jerez-Mayorga D, Caamaño-Navarrete F, et al. Psychological well-being related to screen time, physical activity after school, and weight status in Chilean schoolchildren. *Nutr Hosp* 2019;36(6):1254-60.
15. Ortega Becerra MA, Muros JJ, Palomares Cuadros J, et al. Influencia del índice de masa corporal en la autoestima de niños y niñas de 12-14 años. *An Pediatr* 2015;83(5):311-7.
16. Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Palomino-Devia C, et al. Relationship in obese Chilean schoolchildren between physical fitness, physical activity levels and cardiovascular risk factors. *Nutr Hosp* 2019;36(1):13-9.
17. Gu X, Chang M, Solmon MA. Physical activity, physical fitness, and health-related quality of life in school-aged children. *J Teaching in Physical Education* 2016;35(2):117-26.
18. Rodríguez-Ayllón M, Cadenas-Sánchez C, Esteban-Cornejo I, et al. Physical fitness and psychological health in overweight/obese children: A cross-sectional study from the ActiveBrains project. *J Sci Med Sport* 2018;21(2):179-84.
19. Xiang M, Gu X, Jackson A, et al. Understanding adolescents' mental health and academic achievement: Does physical fitness matter? *School Psychology International* 2017;38(6):647-63.
20. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med* 2018;52(6):376-84.
21. Ahmed MD, Ho WKY, Zazed K, et al. The adolescent age transition and the impact of physical activity on perceptions of success, self-esteem and well-being. *JPhys Educ* 2016;16(3):776.
22. Norma técnica de evaluación nutricional del niño de 6 a 18 años. *Rev Chil Nutr* 2004;31:128-37.
23. Pizarro T, Rodríguez L, Benavides X. Technical norm for the nutritional evaluation of children aged 6 to 18 years old. Year 2003. *Rev Chil Nutr* 2004;31:11-30.
24. Karnik S, Kanekar A. Childhood obesity: a global public health crisis. *Int J Prev Med* 2012;3(1):1-7.
25. Chung IH, Park S, Park MJ, et al. Waist-to-Height Ratio as an Index for Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results from the 1998-2008 KNHANES. *Yonsei Med J* 2016;57(3):658-63.
26. Ministerio E. SIMCE 2015. Educación Física, resultados para Docentes y Directivos. Santiago. 2015.
27. Leger LA, Mercier D, Gadoury C, et al. The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci* 1988;6(2):93-101.
28. Castro-Piñero J, Ortega FB, Artero EG, et al. Assessing muscular strength in youth: usefulness of standing long jump as a general index of muscular fitness. *J Strength Cond Res* 2010;24(7):1810-7.
29. España-Romero V, Artero EG, Santaliestra-Pasias AM, et al. Hand span influences optimal grip span in boys and girls aged 6 to 12 years. *J Hand Surg* 2008;33(3):378-84.
30. Kowalski KC, Crocker PR, Donen RM. The physical activity questionnaire for older children (PAQ-C) and adolescents (PAQ-A) manual. College of Kinesiology, University of Saskatchewan. 2004;87(1):1-38.
31. Rosa Guillamón A, Carrillo López PJ, García Cantó E, et al. Dieta mediterránea, estado de peso y actividad física en escolares de la Región de Murcia. *Clin Investig Arterioscler*. 2018.
32. Rosa Guillamón A, García-Cantó E, Rodríguez García PL, et al. Actividad física, condición física y calidad de la dieta en escolares de 8 a 12 años. *Nutr Hosp* 2017;34:1292-8.
33. Delgado-Floody P, Caamaño F, Osorio A, et al. Imagen corporal y autoestima en niños según su estado nutricional y frecuencia de actividad física. *Rev Chil Nutr* 2017;44:12-8.
34. Zapata F D, Granfeldt M G, Mosso C C, et al. Evaluación nutricional y adherencia a la dieta mediterránea de adolescentes chilenos que residen en hogares de familias hospedadoras. *Rev Med Chil* 2016;43:110-5.
35. Ruiz JR, España Romero V, Castro Piñero J, et al. Batería ALPHA-Fitness: test de campo para la evaluación de la condición física relacionada con la salud en niños y adolescentes. *Nutr Hosp* 2011;26:1210-4.
36. Vernetta Santana M, Peláez EM, Ariza L, et al. Dieta mediterránea, actividad física e índice de masa corporal en adolescentes rurales de Granada (España). *Nutr Clín Diet Hosp* 2018;38(1):71-80.
37. Rodríguez MC, Romero JAG, Guerrero JMM. Hábitos alimentarios y de actividad física en escolares de la provincia de Granada. *Nure Investigación* 2013;2(67).
38. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, et al. Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (Estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol* 2005;58(8):898-909.
39. Cordova A, Villa G, Sureda A, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors in Spanish children aged 11-13 years. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(7):620-6.
40. Luque GT, Rivera EC, Sánchez AJL, et al. Niveles de condición física de escolares de educación primaria en relación a su nivel de actividad física y al género. *FEADEF* 2014(25):17-22.
41. Rodríguez-Camacho DF, Alvis-Gómez KM. Generalidades de la imagen corporal y sus implicaciones en el deporte. *Rev Fac Med* 2015;63(2):9.



Trabajo Original

Nutrición en el anciano

Prevalence of sarcopenia in elderly users of the primary health care system *Prevalencia de la sarcopenia entre los ancianos usuarios del sistema de atención primaria*

Patrícia de Carli Toniai¹, Eliane Lucia Colussi², Ana Luisa Sant'Anna Alves², Jaqueline Stürmer¹ and Luis Antônio Bettinelli²

¹ Nutrition Clinic. Passo Fundo, RS, Brazil. ² Postgraduate Program in Human Ageing. Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brazil

Abstract

Objective: to identify the prevalence of sarcopenia in elderly primary care users, and the relationship of nutritional status with sarcopenia.

Material and methods: the study was a cross-sectional study with elderly users of the primary health care network. The participants were evaluated for the diagnosis of sarcopenia, which involved calculation of muscle mass, grip strength, and walking speed, as well as sociodemographic, anthropometric and nutritional variables. Nutritional status was evaluated through the body mass index (BMI) and the Mini Nutritional Assessment (MNA) instrument. The study was conducted at eleven family health centers in Marau, Rio Grande do Sul, and included elderly subjects aged 65 years and over (n = 148).

Results: of the elderly subjects evaluated, 72.3 % were female; mean age was 73.6 years (SD: 5.5), ranging from 65 to 89 years. The prevalence of sarcopenia was 14.2 %, 47.3 % of the sample had low manual grip strength, and 53.7 % had inadequate walking speed. Regarding BMI, 10.8 % of participants were classified as underweight, and 75 % of these were diagnosed with sarcopenia. Sarcopenia was significantly associated with the oldest age group (p = 0.046) and with higher BMI (p < 0.001).

Conclusions: results show the importance of assessing nutritional status and a potential diagnosis of sarcopenia, mainly since this syndrome is highly associated with inappropriate food intake, which is often impaired among the elderly because of economical and/or physiological reasons.

Keywords:

Elderly. Sarcopenia.
Nutritional status.
Geriatric.

Resumen

Objetivo: identificar la prevalencia de la sarcopenia en personas mayores de atención primaria y la relación entre el estado nutricional y la sarcopenia.

Material y métodos: el estudio fue un estudio transversal de usuarios mayores de la red de atención primaria de salud. Los ancianos se evaluaron para ver si tenían diagnóstico de sarcopenia, lo que implica calcular la masa muscular, la fuerza de agarre y la velocidad al caminar, así como variables sociodemográficas, antropométricas y nutricionales. El estado nutricional se evaluó a través del índice de masa corporal (IMC) y el instrumento Mini Evaluación Nutricional (MNA). El estudio se llevó a cabo en once centros de salud familiar de Marau, Rio Grande do Sul, Brasil, y contó con ancianos de 65 o más años de edad (n = 148).

Resultados: de los ancianos evaluados, el 72,3 % eran mujeres; la edad media fue de 73,6 años (DE: 5,5) con un rango de 65 a 89 años. La prevalencia de la sarcopenia fue del 14,2 %, el 47,3 % de los ancianos tenían una fuerza de agarre manual baja y el 53,7 % tenían una velocidad de marcha insuficiente. Con respecto al IMC, el 10,8 % de los ancianos se clasificaron como de bajo peso y el 75 % de estos se diagnosticaron de sarcopenia. La sarcopenia se asoció significativamente al grupo de mayor edad (p = 0,046) y al de mayor IMC (p < 0,001).

Conclusiones: estos resultados muestran la importancia que tiene evaluar el estado nutricional junto con el posible diagnóstico de sarcopenia, principalmente porque el síndrome está relacionado con la ingesta inapropiada de alimentos, que muchas veces aparece deteriorada en las personas mayores por motivos económicos y/o fisiológicos.

Palabras clave:

Anciano. Sarcopenia.
Estado nutricional.
Geriátrico.

Received: 19-07-2019 • Accepted: 08-01-2020

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Toniai PC, Colussi EL, Alves ALSA, Stürmer J, Bettinelli LA. Prevalence of sarcopenia in elderly users of the primary health care system. Nutr Hosp 2020;37(3):450-455

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02790>

Correspondence:

Ana Luisa Sant'Anna Alves. Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil
e-mail: alves.als@upf.br

INTRODUCTION

The aging process is followed by many physical, biological and psychological changes. An acute alteration associated to ageing, a progressive reduction in skeletal muscle mass, results in impaired mobility, balance, strength, and function (1).

This change in body composition, in which there is reduced muscle mass, together with impaired muscle function, is called sarcopenia. Currently, it has been suggested its being a geriatric syndrome (1), which may lead to worsening in health conditions, and difficulties to carry out the basic and instrumental activities that are part of daily life (2,3).

Therefore, sarcopenia is characterized as a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass associated with a reduction in strength and/or physical performance, which results in more falls, worse quality of life, functional incapacity, and higher mortality (4,5). In September 2016 sarcopenia was recognized as a disease state, and awarded an ICD-10-CM code (M62.84) (6).

The prevalence of sarcopenia varies considerably among elderly men and women, mainly due to the chosen method of diagnosing. After the creation of the European group "European Working Group on Sarcopenia in Older People" (EWGSOP), new epidemiological studies were performed using their criteria, which were proposed in 2010 (4). In this way the incidence of sarcopenia has varied between 5 % and 33 % among populations of different nationalities (7-12).

With data extracted from the 28 countries of the European Union, retrieved from the Eurostat online database, interpolating age- and gender-specific prevalences of sarcopenia according to the different diagnostic cutoffs posited by the EWGSOP, when using the definition providing the lowest prevalence estimates the number of individuals with sarcopenia in Europe rose from 11.1 % in 2016 to 12.9 % in 2045 (a 72.4 % increase). The reported prevalence estimates were interpolated between 65 and 100 years. This increase in prevalence corresponds to an increase in the number of individuals with sarcopenia, rising from about 18 million in 2016 to 32 million by 2045 within the European Union, according to the chosen diagnostic thresholds for muscle mass, muscle strength, and gait speed (13).

By using these parameters with Brazilian elderly subjects, Alexandre et al. found a prevalence of 15.4 % in the city of São Paulo (14), and Barbosa-Silva et al., through the study performed in Pelotas, Rio Grande do Sul, found a prevalence of 13.9 % (15). Both teams evaluated community-dwelling elderly individuals at least 60 years of age; however, to assess muscle mass, the former used the predictive equation by Lee et al. (16), whereas the latter used X-ray absorptiometry and calf circumference (14,15).

Thus, this study aimed to evaluate the prevalence of sarcopenia in elderly users of the primary health care network of the city of Marau, applying the criteria proposed by the EWGSOP.

METHODS

This was a cross-sectional study in elderly users of the primary health care system of the city of Marau, Rio Grande do Sul,

Brazil. This research was approved by the Ethics Committee at "Universidade de Passo Fundo" (approval no. 1.041.028), and all participants provided their informed consent.

For sample calculation the total number of elderly residents in Marau (3,964) was taken into consideration, together with an error margin of 5 %, a sarcopenia prevalence of 10 %, and a level of significance corresponding to a 95 % confidence interval, which resulted in a sample of 148 seniors. The sampling process was expedited and data collection was performed through individual interviews in the eleven family care clinics of the city.

The following sociodemographic data were collected using a questionnaire: gender, age, race, marital status, education, occupation, family member formation, and lifestyle.

To establish a diagnosis of sarcopenia muscle mass, hand grip strength, and gait speed were estimated according to the descriptions below.

MUSCLE MASS

Skeletal muscle mass (SMM) was measured using the predictive equation of Lee et al. (16), which has been validated for Brazilian elderly (3):

$$\text{SMM (kg)} = 0.244 \times \text{body weight (kg)} + 7.8 \times \text{height (m)} - 0.098 \times \text{age (years)} + 6.6 \times \text{gender} + \text{ethnics} - 3.3$$

For the above equation the following values were used: gender = 1 for men and 0 for women; ethnics = 1.2 for Asian, 0 for white, and 1.4 for black.

After estimating SMM, values were adjusted by squared height to create the Skeletal Muscle Mass Index (SMMI). A percentage cut-off point of 20 was used for the study population, following recommendations by Delmonico et al. (17) and Newman et al. (18); these were used in Brazil for the SABE study, which was performed in elderly people from São Paulo, and also used the equation by Lee et al. for the calculation of skeletal muscle mass (14). In the present study the 20th percentile was represented by 6.72 kg/m² for women and 6.85 kg/m² for men.

MUSCLE STRENGTH

Hand grip strength was evaluated through the use of a digital dynamometer (Saehan). The procedure followed the recommendations of the American Society of Hand Therapists (ASHT): the patient was placed in a seated position with the shoulder adducted, elbow flexed by 90°, forearm in neutral, and wrist between 0 and 30° of dorsiflexion. Speaking loudly, a verbal "go" was given by the evaluator. The senior pulled the strap and kept it for 6 seconds. Three measures were obtained and expressed as kilograms-force (kgf) for the dominant hand, and the average value of all three measures was considered (19). Values under 30 kgf and 20 kgf, respectively for men and women, were considered reduced muscle strength (4,20).

MUSCLE PERFORMANCE

To analyze muscle performance speed gait was measured as the time spent to walk a distance of 4.6 m. The senior walked a total distance of 8.6 m, with the two initial and two final meters being ignored. Three measures were taken in seconds, and the average value of all three was considered. Results equal or inferior to 0.8 m/s were considered a loss in physical performance (4).

OTHER ANTHROPOMETRIC AND NUTRITIONAL DATA

To evaluate nutritional risk the Mini Nutritional Assessment (MNA) instrument was administered; it includes 18 questions split into two parts: the first part, called screening, has 6 questions to assess food intake, weight loss over the last three months, mobility, psychological stress, recent acute disease, neuropsychological conditions, and BMI (21). The second part includes an overall assessment using questions related to lifestyle, medications, health status, anthropometric measures, arm circumference, calf circumference, and food (number of meals, foods and drinks taken, etc.).

According to Guigoz et al. (21), the sum of MNA scores allows to differentiate elderly individuals with a proper nutritional condition (> 24) from those at risk of malnutrition (17-23.5), and those who are malnourished (< 17).

Current weight was measured using an electronic digital portable scale of the platform type (Caumaq) capable of 180 kg and with a sensitivity of 100 g. Weight was measured with the person wearing the least possible amount of clothes and without shoes.

Height was measured with a portable height-measuring appliance with a maximum of 2.20 meters, divided in centimeters and subdivided in millimeters (Wood Portatil Compact).

Body mass index (BMI) was obtained by dividing weight (kg) by the square of height in meters (m^2), with results being expressed kg/m^2 . It was then classified according to specific cutoffs for seniors established by Pan-American Health Organization – OPAS (22): low weight ($BMI < 23 kg/m^2$); eutrophy ($23 < BMI < 28 kg/m^2$); overweight ($28 < BMI < 30 kg/m^2$); and obesity ($> 30 kg/m^2$). This calculation was applied in the SABE study, which was carried out in seven Latin American and Caribbean countries.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were fed to and analyzed by a statistical software program. Measures of central tendency and dispersion were calculated for quantitative variables, which were expressed as absolute frequencies and simple ratios. Fisher's exact test was used for associations, and statistical significance was considered for a p -value < 0.05 .

RESULTS

An investigation of 148 elderly subjects with a mean age of 73.6 years ($SD = 5.5$) was performed, of which 107 (72.3 %)

Table I. Demographic and socioeconomical characteristics of elderly users of the health care system of Marau, 2015 (n = 148)

Variables	Categories	n	(%)
Gender	Male	41	27.7
	Female	107	72.3
Age	65 to 74 years	85	57.4
	75 years or more	63	42.6
Skin color	White	122	82.4
	Non-white	26	17.6
Marital status	With a partner	89	60.1
	Without a partner	59	39.9
Education	None	33	22.3
	Elementary/High school	115	77.7
Living alone	Yes	35	23.6
	No	113	76.4
Own house	Yes	127	85.8
	No	21	14.2

were women. The marital status “with a partner,” that encompassed married or in common-law married individuals was predominant in the study (60.1 %). White skin color (82.4 %) and education also predominated — 51.1 % of subjects had studied beyond elementary school. Of the elderly subjects evaluated, 23.6 % lived alone and 85.8 % had their own houses. Table I shows the sociodemographic variables of interest.

Table II shows the prevalence of sarcopenia (14.2 %) found by the present study, considering that 47.3 % of the sample had

Table II. BMI, prevalence of sarcopenia, and diagnostic criteria for elderly users of the health care system of Marau, 2015 (n = 148)

Variables	Categories	N	(%)
BMI	Eutrophy	55	37.2
	Low weight	16	10.8
	Excess weight*	77	52
Hand grip strength	Appropriate	78	52.7
	Low FPM	70	47.3
Muscle mass	Appropriate	119	80.4
	Low MM	29	19.6
Speed gait†	$> 0,8$	68	46.3
	$\leq 0,8$	79	53.7
Sarcopenia†	Without sarcopenia	119	80.4
	Pre-sarcopenia	8	5.4
	With sarcopenia	21	14.2

*Excess weight: overweight and obesity. †n = 147 (valid answers).

Table III. Association between sarcopenia and both demographic and socioeconomical characteristics of elderly users of the health care system of Marau, 2015 (n = 148)

Variables	Categories	Sarcopenia				p-value*
		No		Yes		
		n	(%)	n	(%)	
Gender	Male	33	80.5	8	19.5	0.186
	Female	94	87.9	13	12.1	
Marital status	With a partner	77	86.5	12	13.5	0.471
	Without a partner	50	84.7	9	15.3	
Skin color	White	103	84.4	19	15.6	0.239
	Non-white	24	92.3	2	7.7	
Age group	65 to 74 years	77	90.6	8	9.4	0.046
	75 years or more	50	79.4	13	20.6	
Education	None	21	75.8	8	24.2	0.060
	Elementary/High school	102	88.7	13	11.3	
Living alone	Yes	30	85.7	5	14.3	0.588
	No	97	85.8	16	14.2	
Own house	Yes	107	84.3	20	15.7	0.159
	No	20	95.2	1	4.8	
MNA	At risk/Malnourished	10	71.4	4	28.6	0.115
	Well nourished	117	87.3	17	12.7	
BMI	Low weight	4	25	12	75	< 0.001
	Eutrophy and/or excess weight	123	93.2	9	6.8	

* Fisher's exact test.

low hand-grip strength and 53.7 % inadequate gait speed. As for BMI, 10.8 % of the elderly participants were considered to be low-weight.

Table III shows the association between sarcopenia and socio-demographic characteristics. The highest prevalence of sarcopenia was obtained in the male gender (19.5 %), with marital status "without partner" (15.3 %), white skin color (15.6 %), and no education (24.2 %), having their own house (15.7 %), and being 75-year-old or beyond (20.6 %). Regarding nutritional evaluations, according to the MNA, the subjects that were at risk of malnutrition or malnourished had a higher prevalence of sarcopenia (28.6 %), as had those with a BMI of low weight. However, only older age ($p = 0.046$) and BMI ($p < 0.05$) were statistically significant. The results listed in table III show that 75 % of the low-weight senior participants were sarcopenic.

DISCUSSION

The prevalence of sarcopenia in this study (14.2 %) was similar to that observed in other researches performed in Brazil using the EWGSOP criteria. In the COMO VAI study, performed in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, a 13.9 % rate of sarcopenia was found among the elder population (15), and the SABE study, which

was performed using the equation posited by Lee et al. to calculate muscle mass, found a prevalence of 15.4 % for sarcopenia among the seniors living in the city of Sao Paulo (14). The study by Almeida dos Santos et al., which was performed in elderly subjects with no physical or cognitive restriction who were seen in the geriatric walk-in clinic of a college hospital in north-eastern Brazil, with a mean age of 73.9 years, found a prevalence of 18 % for sarcopenia (23). The Toledo Study of Healthy Aging (TSHA), a study of community-dwelling elderly individuals with a mean age of 75.42 years, 21.8 % of participants were considered sarcopenic according to the EWGSOP criteria (24).

This research did not find an association between sarcopenia and sex, although sarcopenia was more common in men. Identical results were reported by Lee et al. (10), Lin et al. (11), Davies et al. (24), and Espinel-Bermúdez et al., who studied 1,177 subjects (median age, 68.4 years) living in Mexico City, and reported a 9.9 % rate of sarcopenia in older people (9.0 % females and 11.1 % males) using the EWGSOP criteria (25).

However, in the studies by Alexandre et al. (14) and Barbosa-Silva et al. (15) prevalence was higher in elderly women, although no significant statistical differences between genders were found. Massanes et al. (26), in a study performed on Spanish elderly subjects in Barcelona, found a 10 % sarcopenia rate in men, and a 33 % sarcopenia rate in women; they used BIA to evalu-

ate muscle mass and a young population as reference for their cutoffs, and also assessed muscle function through the use of Barthel's index rather than gait speed as in our study. Patel et al. showed a prevalence of sarcopenia of 4.6 % in men and 7.9 % in women in the United Kingdom, with a mean age of 67 years (12). We believe that this lower prevalence as compared to the one found in our study is due to the younger mean age of their subjects, and to socioeconomical and anthropometric differences between the two populations; also, they measured muscle mass by using skinfold thickness.

The "Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE)" study, a cross-sectional study conducted in Bogotá, Colombia, that collected sociodemographic, health, cognitive, and anthropometric parameters from 2,000 community-dwelling adults aged 60 years and older, and that assessed sarcopenia following the European Working Group on Sarcopenia in Older People algorithm, identified 166 (11.5 %) elderly subjects with sarcopenia, and reported that older age and female gender are significantly associated with this condition (27). Espinel-Bermúdez et al., using 2012 National Health and Nutrition Survey data, analyzed a sample of 5,046 older adults. The prevalence of sarcopenia in their study was 13.30 %; the condition was more prevalent in women (9.57 %), and increased with advanced age (75.87 ± 8.81 age, $p < 0.001$) (28).

Regarding the association of sarcopenia with elderly or advanced age individuals, the studies by Arango-Lopera et al. (7), Alexandre et al. (14), Volpato et al. (29), Barbosa-Silva et al. (15), and Almeida dos Santos et al. also demonstrated that sarcopenia increases with advanced age (23). The same was shown by the pivotal studies that informed the diagnostic criteria issued by EWGSOP (10,30-32).

It has been estimated that from 40 years of age on a loss of muscle mass of about 5 % occurs in each decade, resulting in a reduction of about 30 % after age 70 (33). In Brazilian women, for example, a decrease in muscle mass of approximately 17 % was measured after two decades from age 40 (34). Human muscle tissue is made up of different types of fiber — type-I fibers, aerobic, slow contraction; type-II fibers, anaerobic, fast contraction. Type-I fibers seem to be more resistant to ageing-related atrophy, at least until 70 years of age, whereas type-II fibers decrease by 20 %-50 % as years go by. These physiological changes may explain the increased prevalence of sarcopenia in older subjects.

The statement that subjects with sarcopenia have a high prevalence of malnourishment (35) was confirmed in our study, where 28.6 % of sarcopenic subjects were malnourished or at risk of malnutrition according to the MNA, and 75 % of subjects with low-weight BMI were sarcopenic. This was also shown by Almeida dos Santos et al. (23), who found an average BMI of 24.6 kg/m^2 , that 26 % of their elderly subjects were low-weight, and that 61.5 % of the latter had a diagnosis of sarcopenia. In the study by Alexandre et al. (14) seniors with sarcopenia were significantly more prone to be at risk for malnourishment, their rate being 26 % according to MNA scores.

The present study found a greater occurrence of sarcopenia in elderly subjects without a partner and with low or no education,

as was also reported by Alexandre et al. (14), Barbosa-Silva et al. (15), and Almeida dos Santos et al. (23). Volpato and contributors confirmed in their study the role of higher education as a protective factor for good health, showing that the years of education were inversely associated with the possibility of suffering from sarcopenia (15).

The criteria predominantly used for the diagnosis of sarcopenia were gait speed and hand-grip strength. Of the 197 subjects evaluated by Landi et al., 143 had reduced gait speed (9), as was also the case in the study by Alexandre et al., where sarcopenic subjects were significantly more prone to have their gait speed reduced (14).

The low hand-grip strength (HGS) found in this research is consistent with the study by Arango-Lopera et al., which was performed in Mexico City in elderly subjects with a mean age of 78.5 years, reported that 47.8 % of the sample had low HGS (7). The same was reported by the study "COMO VAI", where the rate found was 34.1 % (15).

Bianchi and colleagues showed that assessing muscle weakness and lower muscle mass provided a predictive value similar to that of the EWGSOP algorithm, suggesting that gait speed evaluation may not be essential to the definition of sarcopenia. Furthermore, particularly in hospitalized or institutionalized elderly individuals, the evaluation of gait speed may be impracticable due to functional limitations and patient disability. Therefore, to reach a diagnosis of sarcopenia in patients who are unable to walk and with low muscle mass measuring HGS may be a useful alternative. All in all, the authors conclude that the EWGSOP algorithm is a good predictor of physical disability, hospitalization, and death (36).

CONCLUSIONS

The prevalence of sarcopenia found in this study (14.2 %) is consistent with that reported by national and international studies. Our results show the importance of assessing sarcopenia in the primary health care setting, aiming at its prevention and early treatment. This will result in containment of the high costs associated with geriatric care, which is an issue in the current context of population aging.

The variables that exhibited an association with sarcopenia were older age and a muscle mass index characterized by low weight. Even though no significant association was found between MNA score and sarcopenia, a higher proportion of sarcopenic subjects was classified as at risk of malnutrition or malnourished.

These results show the importance of assessing nutritional status together with potential sarcopenia, as this syndrome is known to be highly associated with inadequate food intake, which is often impaired among the elderly because of economical and/or physiological factors related to changes in taste, dentition, and digestion.

Health services need to adapt to new demands, aiming to maintain quality of life for ageing people, prolonging their lives, and favoring thereby a true "active aging" process.

REFERENCES

- Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:1-7. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328333c1c1
- Buurman BM, Van Munster BC, Korevaar JC, de Haan RJ, de Rooij SE. Variability in measuring (instrumental) activities of daily living functioning and functional decline in hospitalized older medical patients: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2011;64(Suppl. 6):S619-27. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.005
- Rech CR, Dellagrana RA, Marucci MF, Petroski EL. Validity of anthropometric equations for the estimation of muscle mass in the elderly. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2012;14(Suppl. 1):S23-31. DOI: 10.5007/1980-0037.2012v14n1p23
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(Suppl. 4):S412-23. DOI: 10.1093/ageing/afq034
- Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iSIRENTE study. *Clin Nutr* 2012;31:652-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.02.007
- Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016;7:512-4. DOI: 10.1002/jcsm.12147
- Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Prevalence of Sarcopenia in Mexico City. *European Geriatric Medicine* 2012;3:157-60. DOI: 10.1016/j.eurger.2011.12.001
- Abellan Van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashemi F, Schott AM, et al. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing* 2013;42(Suppl. 2):S196-202. DOI: 10.1093/ageing/afs173
- Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovanni S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the iSIRENTE study. *Age and Ageing* 2013;42:203-9. DOI: 10.1093/ageing/afs194
- Lee WJ, Liu LK, Peng LN, Lin MH, Chen LK, ILAS Research Group. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:528e1-e7. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.019
- Lin CC, Lin WY, Meng NH, Li CI, Liu CS, Lin CH, et al. Sarcopenia prevalence and associated factors in an elderly Taiwanese metropolitan population. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(Suppl. 3):S459-62. DOI: 10.1111/jgs.12129
- Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing* 2013;42(3):S378-84. DOI: 10.1093/ageing/afs197
- Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, Bruyère O, Reginster JY. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int* 2017;100:229-34. DOI: 10.1007/s00223-016-0220-9
- Alexandre TS, Duarte YAO, Santos JLF, Wong R, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia among elderly in Brazil: findings from the SABE study. *J Nutr Health Aging* 2013;18(Suppl. 3):S284-90. DOI: 10.1007/s12603-013-0413-0
- Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gonzalez MC, Menezes AM. Prevalence of sarcopenia among community-dwelling elderly of a medium-sized South American city: results of the COMO VAI? Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:136-43. DOI: 10.1002/jcsm.12049
- Lee RC, Wang Z, Heo M, Lee RC, Wang Z, Heo M. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72:796-803. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.796
- Delmonico MJ, Harris TB, Lee J, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(Suppl. 5):S769-74. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(Suppl. 11):S1602-9. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x
- Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FCM, Souza MAP. Test of grip strength using the Jamar dynamometer. *Acta Fisiatr* 2007;14(Suppl. 2):S104-10. DOI: 10.5935/0104-7795.20070002
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1851-60. DOI: 10.1152/japplphysiol.00246.2003
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology* 1994;4(Suppl. 2):S15-59.
- Organização Pan-Americana da Saúde. Saúde, Bem-estar e Envelhecimento – O Projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: OPAS; 2003.
- Almeida dos Santos AD, Pinho CPS, Nascimento ACS, Oliveira Costa AC. Sarcopenia en pacientes ancianos atendidos ambulatoriamente: prevalencia y factores asociados. *Nutr Hosp* 2016;33:255-62. DOI: 10.20960/nh.100
- Davies B, García F, Ara I, Artalejo FR, Rodríguez-Manas L, Walter S. Relationship Between Sarcopenia and Frailty in the Toledo Study of Healthy Aging: A Population Based Cross-Sectional Study. *JAMDA* 2018;19:282-6. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.09.014
- Espinel-Bermúdez MC, Ramírez-García E, García-Peña C, Salvá A, Ruiz-Arregui L, Cárdenas-Bahena A, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people of Mexico City using the EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) diagnostic criteria. *JCSM Clinical Reports*. 2017(2). DOI: 10.17987/jcsm-cr.v2i2.9
- Masanés F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, Torres B, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging* 2012;16(Suppl. 2):S184-7. DOI: 10.1007/s12603-011-0108-3
- Samper-Terment R, Reyes-Ortiz C, Ottenbacher KJ, Cano CA. Frailty and sarcopenia in Bogotá: Results from the SABE Bogotá Study. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:265-72. DOI: 10.1007/s40520-016-0561-2
- Espinel-Bermúdez MC, Sánchez-García S, García-Peña C, Trujillo X, Huerta-Viera M, Granados-García V, et al. Associated factors with sarcopenia among Mexican elderly: 2012 National Health and Nutrition Survey. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc* 2018;56(Suppl. 1):S46-53.
- Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia in Community-Dwelling Older People: Application of the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(Suppl. 4):S438-46. DOI: 10.1093/gerona/glt149
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(Suppl. 5):S889-96. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x
- Lau EMC, Lynn HS, Woo JW, Kwok TC, Melton LJ 3rd. Prevalence of and risk factors for sarcopenia in elderly Chinese men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60A(Suppl. 2):S213-6. DOI: 10.1093/gerona/60.2.213
- Silva TAA, Frisoli AJ, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Sarcopenia and Aging: Etiological Aspects and Therapeutic Options. *Rev Bras Reumatol* 2006;46(Suppl. 6):S391-7. DOI: 10.1590/S0482-50042006000600006
- Orsatti FL, Dalanesi LC, Maestá N, Nahas EPA, Burini RC. Muscle strength reduction is related to muscle loss in women over the age of 40. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011;13:36-42.
- Velázquez-Alva MC, Irigoyen Camacho ME, Delgadillo Velazquez J, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutricion Hospitalaria* 2013;28(Suppl. 2):S514-52.
- Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio M, Bandinelli S, Savino E, et al. The Predictive Value of the EWGSOP Definition of Sarcopenia: Results From the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(Suppl. 2):S259-64. DOI: 10.1093/gerona/glv129



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women

La terapia interdisciplinaria tuvo efectos positivos en el estado inflamatorio, mediado por la leptina, la adiponectina y la calidad de la dieta en mujeres obesas

Carolina Kim Shiba¹, Ana Raimunda Dâmaso¹, Samantha Ottani Rhein¹, Paola Próspero Machado¹, Deborah Cristina Landi Masquio², Lila Missae Oyama^{1,3}, João Augusto Barreto Lombardi⁴, Leonardo Lo Duca⁴, Lian Tock⁴, Gabriela Iervolino Oliveira⁴, and Raquel Munhoz da Silveira Campos⁵

¹Post-Graduated Program of Nutrition. Paulista Medicine School. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, Brazil. ²Camilo University Center. São Paulo, Brazil. ³Department of Physiology, Paulista Medicine School. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, Brazil. ⁴Obesity Study Group. Universidade Federal de São Paulo (GEO - UNIFESP). São Paulo, Brazil. ⁵Department of Biosciences. Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista. Santos, Brazil

Abstract

Background: obesity is a chronic disease associated with inadequate eating habits and reduced levels of physical activity. Because of obesity, the risk for comorbidities is increased, especially for cardiovascular diseases, insulin resistance, and increased pro-inflammatory factors. The aim of the present investigation was to analyze potential correlations between pro/anti-inflammatory adipokines, glycemic index, and other markers of diet quality using a metabolic profile in women undergoing interdisciplinary weight loss therapy.

Methods: thirty-two women with obesity were enrolled in a 12-week program of interdisciplinary therapy combining a clinical, nutritional, and physical exercise approach. Body composition, quality of diet, metabolic profile, and pro/anti-inflammatory adipokines were analyzed.

Results: the therapy showed to be effective in reducing body weight (from 93.16 ± 16.96 to 88.36 ± 16.23 ; $p = 0.0000001$), body mass index (from 34.01 ± 4.00 to 32.29 ± 3.96 ; $p = 0.0000001$), and body fat (from 38.25 ± 5.05 to 36.13 ± 5 ; $p = 0.0000001$). There was also an improvement in lipid profile, including total cholesterol (from 196.16 ± 34.78 to 183.53 ± 43.15 ; $p = 0.001$), non-HDL-cholesterol (from 142 ± 30.05 to 133.69 ± 35.41 ; $p = 0.01$), VLDL-cholesterol (from 27.13 ± 12.4 to 22.06 ± 8.55 ; $p = 0.002$), triglycerides (from 135.88 ± 61.21 to 110.75 ± 43.09 ; $p = 0.002$) and glucose metabolism, including glucose (from 97.13 ± 10.43 to 92.6 ± 6.6 ; $p = 0.004$), and insulin (from 13.05 ± 5.54 to 11.29 ± 4.85 ; $p = 0.03$). As for food intake, there was a decrease in calorie consumption (from 1991.45 ± 677.78 to 1468.88 ± 390.56 ; $p = 0.002$), carbohydrates (from 50.37 ± 6 to 47.04 ± 8.67 ; $p = 0.04$), lipids (from 31.83 ± 5.53 to 30.37 ± 7.04 ; $p = 0.3$), and glycemic load (from 80.53 ± 39.88 to 54.79 ± 23.69 ; $p = 0.02$), and an increased consumption of proteins (from 18.3 ± 2.39 to 22.89 ± 4.9 ; $p = 0.002$). Positive correlations were demonstrated between insulin concentration and waist circumference ($r = 0.82$; $p = 0.003$); leptin and body fat and abdominal circumference ($r = 0.74$; $p = 0.01$); and LDL-cholesterol fraction and total cholesterol consumption ($r = 0.69$; $p = 0.027$). Negative correlations were demonstrated between leptin and monosaturated fat consumption ($r = -0.71$; $p = 0.02$); and adiponectin and liver enzyme GGT levels ($r = -0.65$; $p = 0.04$).

Conclusions: interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet. Our findings suggest the effectiveness and clinical relevance of the interdisciplinary clinical therapy applied for obesity.

Keywords:

Obesity. Inflammation. Interdisciplinary intervention. Food intake. Physical exercise.

Received: 14-08-2019 • Accepted: 30-01-2020

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

This work was supported by: Foundation of São Paulo Research - FAPESP [2017/07372-1; 2015/14309-9], National Council for Scientific and Technological Development - CNPq [409943/2016-9; 301322/2017-1], and Coordination of Higher Education Personnel Training - CAPES.

Shiba CK, Dâmaso AR, Rhein SO, Machado PP, Masquio DCL, Oyama LM, Lombardi JAB, Duca L, Tock L, Oliveira GI, Campos RMS. Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women. *Nutr Hosp* 2020;37(3):456-464

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02777>

Correspondence:

Carolina K. Shiba & Ana R. Dâmaso. Rua Botucatu, 862, 2º andar. Ed. Ciências Biomédicas - Fisiologia da Nutrição. Vila Clementino - 04023-060 São Paulo/SP, Brasil
e-mail: nutricarol.kim@gmail.com;
ana.damaso@unifesp.br

Resumen

Introducción: la obesidad es una enfermedad crónica asociada con hábitos alimentarios inadecuados y niveles reducidos de actividad física. Debido a la obesidad, el riesgo de comorbilidad aumenta, especialmente el de las enfermedades cardiovasculares, la resistencia a la insulina y el aumento de los factores proinflamatorios. El objetivo de la presente investigación fue analizar las posibles correlaciones entre las adipocinas pro/antiinflamatorias, el índice glucémico y otros marcadores de calidad de la dieta con el perfil metabólico en mujeres sometidas a terapia interdisciplinaria para perder peso.

Métodos: treinta y dos mujeres con obesidad participaron en 12 semanas de terapia interdisciplinaria en la que se combinaron los enfoques clínico, nutricional y de ejercicio físico. Se analizaron la composición corporal, la calidad de la dieta, el perfil metabólico y las adipocinas pro/antiinflamatorias.

Resultados: la terapia demostró ser efectiva para reducir el peso corporal (de $93,16 \pm 16,96$ a $88,36 \pm 16,23$; $p = 0,0000001$), el índice de masa corporal (de $34,01 \pm 4,00$ a $32,29 \pm 3,96$; $p = 0,0000001$) y la grasa corporal (de $38,25 \pm 5,05$ a $36,13 \pm 5,00$; $p = 0,0000001$). También hubo una mejora del perfil lipídico, incluidos el colesterol total (de $196,16 \pm 34,78$ a $183,53 \pm 43,15$; $p = 0,001$), el colesterol no HDL (de $142,00 \pm 30,05$ a $133,69 \pm 35,41$; $p = 0,01$), el VLDL-colesterol (de $27,13 \pm 12,4$ a $22,06 \pm 8,55$; $p = 0,002$), y el metabolismo de la glucosa, incluyendo la glucosa (de $97,13 \pm 10,43$ a $92,6 \pm 6,6$; $p = 0,004$) y la insulina (de $13,05 \pm 5,54$ a $11,29 \pm 4,85$; $p = 0,03$). En cuanto a la ingesta de alimentos, hubo disminución en el consumo de calorías (de $1991,45 \pm 677,78$ a $1468,88 \pm 390,56$; $p = 0,002$), carbohidratos (de $50,37 \pm 6,00$ a $47,04 \pm 8,67$; $p = 0,04$), lípidos (de $31,83 \pm 5,53$ a $30,37 \pm 7,04$; $p = 0,3$) y carga glucémica (de $80,53 \pm 39,88$ a $54,79 \pm 23,69$; $p = 0,02$), y aumento del consumo de proteínas (de $18,3 \pm 2,39$ a $22,89 \pm 4,90$; $p = 0,002$). Se demostraron correlaciones positivas entre la concentración de insulina y la circunferencia de la cintura ($r = 0,82$; $p = 0,003$); la leptina, la grasa corporal y la circunferencia abdominal ($r = 0,74$; $p = 0,01$), y la fracción de colesterol LDL y el consumo total de colesterol ($r = 0,69$; $p = 0,027$). Se demostraron correlaciones negativas entre la leptina y el consumo de grasa monosaturada ($r = -0,71$; $p = 0,02$), y la adiponectina y la enzima hepática GGT ($r = -0,65$; $p = 0,04$).

Conclusiones: la terapia interdisciplinaria tuvo efectos positivos sobre el estado inflamatorio, mediado por la leptina, la adiponectina, y la calidad de la dieta. Nuestros hallazgos sugieren la efectividad y la relevancia clínica de la terapia clínica interdisciplinaria aplicada a la obesidad.

Palabras clave:

Obesidad.
Inflamación.
Intervención
interdisciplinaria.
Ingesta de alimentos.
Ejercicio físico.

INTRODUCTION

Obesity has been increasing in the last decades across the world and presents a major challenge to chronic disease prevention and health. Improper eating habits with high-carbohydrate and high-fat diets and sedentary lifestyle are two main reasons for the increase in the prevalence of the disease (1-3).

It was well known that severe obesity was characterized by a state of chronic low-grade inflammation that increased the development of other chronic diseases, including cardiovascular disease, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, many cancers, and an array of musculoskeletal disorders (1,3-7).

The inflammatory process present in obesity may induce a state of hyperleptinemia and low adiponectin concentration. It means that both altered hormonal conditions may be an important contributor to increased risk for metabolic diseases, including atherosclerosis, in adolescent and adult populations (8,9).

Moreover, the nutritional profile plays a determinant role in obesity-related inflammatory processes (10). In fact, it was previously shown that an increase in saturated fat intake and a diet with a high glycemic index may induce the expression of inflammatory molecules, and may also accentuate inflammatory status in obesity (11).

Additionally, it is currently known that the hypothalamus is affected during the early stages of obesity (12). The variation in energy depot size acts on the hypothalamus through circulating signals that regulate food intake (13). Excessive consumption of saturated fat may increase hypothalamic inflammation, which may alter orexigenic/anorexigenic pathway function as well as food intake regulation and energy expenditure. Consequently, lesions in this brain area have a rather unremarkable impact on these parameters, leading to a vicious cycle between food consumption and obesity (13).

Therefore, we aimed to analyze potential correlations between pro-/anti-inflammatory adipokines, leptin, and adiponectin with glycemic index and other markers of diet quality with the metabolic profile in women undergoing interdisciplinary weight loss therapy.

MATERIAL AND METHODS

This study consisted of a 12-week interdisciplinary weight loss therapy, with a clinical approach including a nutritionist and an exercise physiologist, and was approved by the Ethics and Research Committee at the Federal University of São Paulo (CEP nº 1013/2019). All volunteers signed an informed consent form.

POPULATION

Thirty-two women (31 ± 4 years) were recruited from ads served in the media (newspapers, magazines, radio, television, and social media: Instagram®). Enrollment was performed for women who lived in the city of São Paulo or nearby, so they could attend meetings. The volunteers underwent clinical, nutritional, and physical exercise evaluations and educational sessions every month, supporting adherence.

Besides that, the volunteers followed weekly the instructions found in the platform #12Semanas® to complete the Education Behaviors Program. The volunteers must be women aged 20 to 45 years, with a body mass index (BMI) above 30 kg/m^2 , classified as obesity according to the World Health Organization (WHO). They could not present any pathology that could influence or compromise the results of the research (heart disease, musculoskeletal deformities, diseases related to the immune system, genetic, metabolic or endocrine diseases, as identified by the physician).

INTERDISCIPLINARY THERAPY

Once included in the study, the volunteers were evaluated at baseline and at the end of the intervention (week 12) by a health team including an endocrinologist, a nutritionist, and an exercise physiologist. The target weight loss was 5 % to 10 % with changes in eating habits and physical exercise that were taught during treatment. In the baseline and final periods, weight, height, and waist, hip and neck circumferences were evaluated. Body composition, nutritional assessment, physical activity level, and blood pressure at rest evaluations were performed. Blood samples were collected for biochemical testing. During treatment, the study volunteers received support including doubt solving and orientation, either in groups or individually, when necessary as part of the interdisciplinary clinical approach (1st and 12th weeks). They received electronic support and educational videos about eating, exercising, and healthy habits every week.

ANTHROPOMETRIC MEASURES AND BODY COMPOSITION

Body mass was measured with the patients using light clothes and barefoot on a Filizola® (São Paulo, Brazil) mechanical anthropometric scale with a maximum capacity of 150 kg and a sensitivity of 100 g. Height was measured with a Sanny® brand stadiometer (São Paulo, Brazil) with a precision scale of 0.1 cm. Subsequently, body mass index (BMI) was calculated using the formula: body mass (kg) times height (m) squared.

Neck, waist, abdominal, and hip circumferences were measured with a flexible and inelastic tape. Body composition was measured with a bio-impedance meter (BIA) and a basal metabolic rate estimation was provided by a BIODYNAMICS 310e device (TBW®, Shoreline, USA).

SERUM ANALYSIS

Blood samples were collected after a 12-hour overnight fast. The serum was separated, and glucose, insulin, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-c), very low-density lipoprotein-cholesterol (VLDL-c), and hepatic transaminases such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutamyltransferase (GGT) levels were determined by enzymatic colorimetric methods (CELM) immediately after blood collection. Serum samples were stored at -80 °C for subsequent adipokine testing. An enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) measured leptin concentration (RD191001100, Bio Vendor) and adiponectin concentration (RD195023100, Bio Vendor, Melbourne, Australia).

Insulin resistance was determined using the homeostasis model of assessment for insulin resistance (HOMA-IR), and was calculated with the following formula: [fasting glucose (mmol/L) x fasting insulin (μU/L)] / 22.5 (14). According to the cutoff point determined for the Brazilian population, HOMA-IR values above

2.71 were considered markers of insulin resistance (IR) (15). The homeostasis model of assessment-adiponectin (HOMA-AD) was calculated as follows: [fasting glucose (mmol/L) x fasting insulin (μU/L)] / [22.5 x fasting adiponectin (μg/mL)] (16).

INTERDISCIPLINARY INTERVENTION

Clinical therapy

Medical follow-up involved the initial clinical history, physical examination with blood pressure, heart rate, and body composition, and checking for adherence to all the interdisciplinary therapies administered. Volunteers underwent two in-clinic medical monitoring sessions, at baseline and at the end of the interdisciplinary therapy.

Nutritional therapy

Volunteers participated in group and individual interventions conducted by nutritionists. Monthly, all patients received individual nutritional counseling and relevant healthy nutrition topics were discussed, including principles of healthy eating, differences between hunger and satiety, importance of understanding these sensations for body weight control, phases of weight loss with their characteristics and fundamentals, food behavior and nutrition, and guidelines for achieving continuous weight loss and weight maintenance.

Furthermore, according to the basal metabolic rate (BMR) obtained by the bioimpedance test, volunteers were allocated to 4 groups for calorie consumption guidelines according to energy needs: group 1 (BMR between 1400 and 1600; they received a 1400-kcal menu); group 2 (BMR between 1600 and 1800; a 1600-kcal menu); group 3 (BMR between 1800 and 2000; 1800-kcal menu); group 4 (BMR > 2000; 2000-kcal menu). These menus were planned with suggestions of food groups and contemplated daily intake following the energy distribution recommended by the FAO/WHO, 2003 for proteins (10-15 %), lipids (15-30 %), and carbohydrates (55-75 %).

Energy intake was set at the levels recommended by the dietary reference intake for subjects using dietary reference intake equations according to low levels of physical activity based on age and patient gender. Each participant filled in a three-day dietary record at baseline and at the end of therapy. These dietary data were transferred to a computer by the nutritionist, and the nutrient composition was analyzed by the computer program Diet Smart (Diet Smart Copyright®, 2012-2018), based on western and local food tables. No pharmacotherapy, antioxidants, or supplements were recommended.

Physical activity

During the twelve weeks of interdisciplinary therapy the volunteers received weekly physical exercise orientation via a website,

with demonstrative videos for exercises and educational text to improve lifestyle changes (> 150 min/week). Moreover, the exercise physiologist provided information regarding the frequency, duration, and type of physical exercise, and recommended the monitoring of heart rate. The exercise program included endurance, resistance, flexibility, and balance. The Borg Scale was used to monitor training intensity (17). Body composition variables and basal metabolic rate were used by the physiologist to recommend exercise training and promote adherence, and to facilitate the choice of the modality to be practiced by volunteers. The program followed the recommendations given by the American College of Sports Medicine (18,19).

TOPICS COVERED VIA THE WEBSITE

In the web support weekly interval-modified exercises were suggested for a better way to improve results. The motivation of the volunteers was built up through conversations with the exercise physiologist and nutrition professionals via chat, WhatsApp® groups, and also videos and explanatory texts on various themes including: 1) nutrition, physical exercise and motivation; 2) esthetics is the consequence of the search for health; 3) sedentary lifestyle can increase expression of a gene responsible for obesity;

4) learn to choose physical exercise according to your identity; 5) make the right choice and learn to eat healthy; 6) use the food pyramid in your favor; 7) the importance of dietary fractionation; 8) learn how to assemble your dish by combining foods efficiently; 9) slow chewing is one of the steps to weight loss success; and 10) learn to drink water.

In addition, the volunteers needed to fill out the session form weekly for the professionals to observe how they were involved and to allow interactions with the other volunteers as motivational strategies (Fig. 1).

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the program STATISTICA version 7.0 for Windows. The adopted significance value was $\alpha \leq 5\%$. Sample size was obtained considering the variable glycemic index, and was performed using the program G*Power 3.1.9.2; significance level was 0.05, test power was 0.80, and effect size was 0.35. Data normality was verified with the Shapiro-Wilk test. Parametric data were expressed as mean $\pm$ SD, and non-parametric were assessed for normality using Z-score values. To analyze the effects of the intervention a t-test was used; for dependent samples Pearson's correlation analysis test was applied. For sample size the

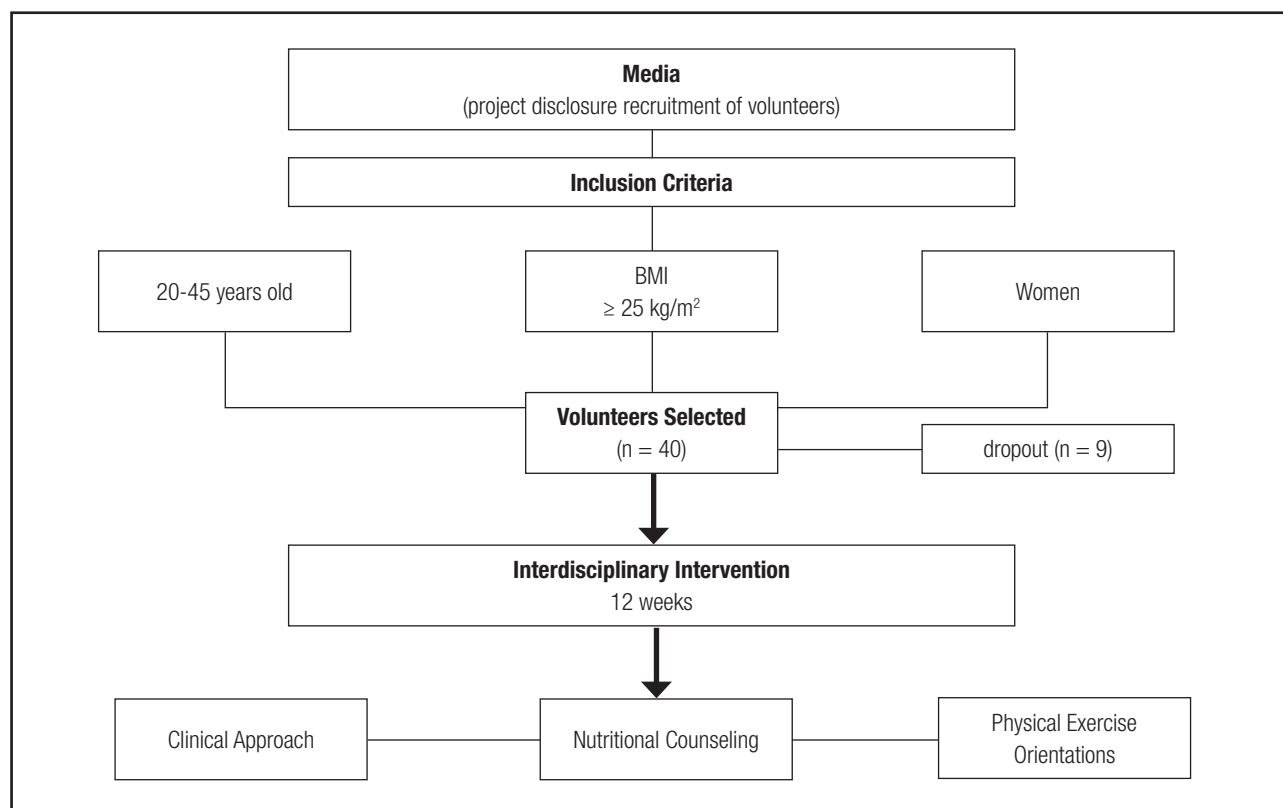


Figure 1.

Methodological design of the interdisciplinary clinical approach to improve health habits in women with obesity.

G*Power v. 3.0.10 program was used and the t-test was adopted. Significance level was 5 %, test power was 85 %, and effect was 0.5. The sample size obtained was of 31 volunteers submitted to the interdisciplinary intervention for 12 weeks.

RESULTS

EFFECTS OF THE INTERDISCIPLINARY THERAPY ON BODY COMPOSITION

The therapy model used was shown to be effective in reducing body weight, body mass index, body circumferences, and body fat. Moreover, lean body mass was maintained (Table I).

EFFECTS OF THE INTERDISCIPLINARY THERAPY ON LIPID PROFILE

In relation to metabolic variables the therapy achieved significantly decreased values of total cholesterol, high-density lipo-

protein cholesterol (HDL-cholesterol), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-cholesterol), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-cholesterol), and triglycerides (TG) (Table II).

EFFECTS OF THE INTERDISCIPLINARY THERAPY ON GLUCOSE METABOLISM, INSULIN, INFLAMMATORY PROFILE, AND HEPATIC ENZYMES

Interestingly, in the present investigation were found significantly decreased values of metabolic, hormonal, and inflammatory biomarkers, including insulin, leptin concentration, homeostatic model of assessment-insulin resistance (HOMA-IR), and homeostasis model of assessment-adiponectin (HOMA-AD). However, no changes in hepatic enzymes were observed. However, it is important to note that these had normal values at baseline and after therapy. Adiponectin and leptin/adiponectin ratio remained unchanged (Table III).

Table I. Body composition of obese women submitted to interdisciplinary therapy

	Baseline			After therapy			
	media	±	SD	media	±	SD	p-value
Body weight (kg)	93.16	±	16.96	88.36	±	16.23	0.0000001
Body mass index (kg/m ²)	34.01	±	4	32.29	±	3.96	0.0000001
Neck circumference (cm)	36.41	±	1.97	35.32	±	1.77	0.00
Waist circumference (cm)	95.47	±	8.91	90.22	±	8.16	0.00
Abdominal circumference (cm)	107.13	±	8.84	102.13	±	8.81	0.00
Hip circumference (cm)	120.05	±	9.73	115.73	±	9.04	0.00
Waist/hip ratio	0.79	±	0.07	0.78	±	0.06	0.02
Fat body mass (%)	38.25	±	5.05	36.13	±	5	0.0000001
Lean body mass (kg)	57.40	±	7.46	56.67	±	9.17	0.36

Values expressed as mean ± SD. Statistical significance: $p \leq 0.05$; p-values refer to comparison of baseline vs post-therapy values in the same group. Reference values: body mass index, 18.5-24.9 kg/m² (20); waist/hip ratio, < 0.85; abdominal circumference, < 88 cm (21).

Table II. Biochemical profile of obese women submitted to interdisciplinary therapy

	Baseline			After intervention			
	media	±	SD	media	±	SD	p-value
Total cholesterol (mg/dL)	196.16	±	34.78	183.53	±	43.15	0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	52.55	±	13.3	51.32	±	11.37	0.25
Non-HDL-cholesterol (mg/dL)	142	±	30.05	133.69	±	35.41	0.01
LDL-cholesterol (mg/dL)	114.91	±	26.98	111.63	±	31.81	0.3
VLDL-cholesterol (mg/dL)	27.13	±	12.4	22.06	±	8.55	0.002
Triglycerides (mg/dL)	135.88	±	61.21	110.75	±	43.09	0.002

Values expressed as mean ± SD. Statistical significance: $p \leq 0.05$; p-values refer to comparison of baseline vs post-therapy values in the same group. Reference values: total cholesterol, < 190 mg/dL; high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, > 40 mg/dL; low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, < 100-130 mg/dL; very low-density lipoprotein (VLDL)-cholesterol, 10-50 mg/dL; triglycerides (TG), < 150 mg/dL (22,23).

Table III. Glucose metabolism, insulin, inflammation, and hepatic enzyme profiles of obese women submitted to interdisciplinary therapy

	Baseline			After intervention			
	media	±	SD	media	±	SD	p-value
AST enzyme (U/L)	16.03	±	5.26	15.71	±	5.03	0.76
ALT enzyme (U/L)	16.83	±	9.50	17.77	±	10.32	0.53
GGT enzyme (U/L)	23.53	±	15.02	21.19	±	11.26	0.25
Glucose (mg/dL)	97.13	±	10.43	92.58	±	6.6	0.004
Insulin (μIU/mL)	13.05	±	5.54	11.29	±	4.85	0.03
Adiponectin (μg/mL)	4.76	±	2.66	4.02	±	2.17	0.15
Leptin (ng/mL)	68.51	±	22.38	58.16	±	30.53	0.02
Lep/adipo ratio	20.47	±	14.23	18.02	±	12.02	0.35
HOMA - IR	3.09	±	1.59	2.51	±	1.19	0.01
HOMA-AD	13.35	±	10.60	10.32	±	9.36	0.02

Values expressed as mean ± SD. Statistical significance: $p \leq 0.05$; p-values refer to comparison of baseline vs post-therapy values in the same group. Reference values: alanine aminotransferase (ALT), < 40 U/L; aspartate aminotransferase (AST), < 40 U/L; gamma-glutamyltransferase (GGT), > 38 U/L; insulin, 2.5-30.0 μIU/mL; HOMA-IR, < 2.7 (15,24).

EFFECTS OF THE INTERDISCIPLINARY THERAPY ON FOOD INTAKE

The interdisciplinary therapy was effective to promote a reduction in food intake of carbohydrates, lipids, saturated and monosaturated fat. Additionally, protein intake was increased and dietary glycemic load was significantly reduced (Table IV).

CORRELATION ANALYSES

In the present study positive correlations were demonstrated between insulin concentration and waist circumference ($r = 0.82$; $p = 0.003$); leptin concentration and abdominal circumference ($r = 0.74$; $p = 0.01$), and LDL-cholesterol and total cholesterol consumption ($r = 0.69$; $p = 0.027$). Negative correlations were demonstrated between leptin concentration and monosaturated fat consumption ($r = -0.71$; $p = 0.02$). Additionally, a negative correlation was also found between adiponectin concentration and GGT ($r = -0.65$; $p = 0.04$) (Fig. 2).

DISCUSSION

The aim of the present investigation was to analyze potential correlations between pro/anti-inflammatory adipokines, glycemic index, and other dietary markers using the metabolic profile in women undergoing an interdisciplinary therapy for weight loss. Therefore, the most important finding was that the interdisciplinary therapy administered had positive effects on the inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and improved diet quality.

Interestingly, in the present study we were able to obtain a reduction in both HOMA-IR and HOMA-AD; and importantly, evidence strongly suggests that improving this biomarker of inflammation plays a key role in the prevention of many chronic diseases, including obesity and diabetes (25,26). Moreover, previous research by our team showed that insulin resistance is the most commonly altered parameter in obesity, thus increasing the chances of developing dyslipidemia, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, respiratory disease, metabolic disorders, cardiovascular disease, and type-2 diabetes (25-28).

These issues occur in association with low adiponectin concentration. In fact, the present study found a negative correlation between adiponectin concentration and hepatic GGT. Together, these results reinforce the importance that improving these risk factors has in obesity and its related comorbidities.

Additionally, we were able to show a decrease in carbohydrate consumption associated with an increase in protein intake. These improvements in food consumption are important as nutritional strategies in the prevention not only of obesity, but also of many other chronic diseases, including diabetes (29). Interestingly, glycemic load was reduced thus favoring insulin and glucose homeostasis. These results may partially explain the reduction in HOMA-IR and HOMA-AD observed in the present investigation, which contributed to controlling the pro-inflammatory state present in obesity.

Moreover, it is important to note that in the present study women reduced their lipid intake, including saturated and monosaturated fatty acids. Excessive saturated fat intake is related to increases in the inflammatory state associated with obesity and many chronic diseases, including cardiovascular diseases. In addition, associations have been reported between high glycemic index diet and raised inflammatory status in people with obesity (30).

Table IV. Food intake of women with obesity submitted to interdisciplinary therapy

	Baseline			After intervention			
	media	±	SD	media	±	SD	p-value
Calories (kcal)	1991.45	±	677.78	1468.88	±	90.56	0.002
Carbohydrate (g)	239.47	±	82.74	167.31	±	47.38	0.00
Carbohydrate (%)	50.37	±	6.01	47.05	±	8.66	0.04
Fiber (g)	20.29	±	10.66	15.49	±	5.56	0.03
Protein (g)	88.14	±	28.83	82.02	±	24.34	0.38
Protein (%)	18.3	±	2.39	22.89	±	4.9	0.002
Lipid (g)	72.02	±	30.03	51.64	±	22.83	0.00
Lipid (%)	31.83	±	5.53	30.37	±	7.04	0.3
Saturated (g)	21.77	±	10.67	16.38	±	8.24	0.05
Monosaturated (g)	19.93	±	10.48	14.41	±	8.13	0.04
Polysaturated (g)	21.79	±	48.24	7.73	±	3.72	0.20
Cholesterol (g)	365.46	±	158.11	378.48	±	196.34	0.82
Sodium (mg)	2146.38	±	1001.44	1657.93	±	486.51	0.06
Vitamin A (mcg)	1153.54	±	1692.14	1399.74	±	4472.82	0.82
Vitamin D (mcg)	125.88	±	321.66	46.85	±	151.56	0.35
Vitamin B6 (mg)	1.31	±	0.64	1.3	±	0.46	0.9
Vitamin B12 (mcg)	9.74	±	14.09	10.33	±	29.97	0.94
Folic acid (mcg)	164.59	±	99.42	149.83	±	73.39	0.53
Calcium (mg)	710.76	±	354.81	588.03	±	194.69	0.09
Iron (mg)	12.96	±	5.78	955	±	4.6	0.03
Zinc (mg)	9.02	±	5.49	7.95	±	3.16	0.45
Copper (mg)	1.25	±	1.08	0.99	±	0.84	0.42
Selenium (mcg)	40.52	±	27.87	40.42	±	31.41	0.99
Glycemic index	495.56	±	146.71	507.47	±	141.97	0.77
Glycemic load	80.53	±	39.88	54.79	±	23.69	0.02

Values expressed as mean ± SD. Statistical significance: $p \leq 0.05$; p-values refer to comparison of baseline vs post-therapy values in the same group.

Conversely, a high consumption of saturated fat was found to increase serum cholesterol, hence cardiovascular risk, whereas polyunsaturated fat (PUFA) may reduce both. Thus, the reduction in saturated fat intake observed in the present investigation may protect this population by reducing the morbidity and mortality previously reported other researchers (31).

It is also known that diet-derived saturated fatty acids increase the expression of IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α), which are pro-inflammatory cytokines, whereas consumption of a diet rich in monounsaturated fatty acids results in a more anti-inflammatory profile. Moreover, acute n-3 PUFA dietary supplementation has been shown to improve fasting as well as postprandial lipid metabolism and components of the associated inflammatory response (32).

Interestingly, in the present study we found an improvement in lipid profile, including a reduction in total cholesterol, VLDL cholesterol, triglycerides, and non-HDL cholesterol. In fact, the

reduction in cholesterol consumption presented a positive correlation with LDL cholesterol. Together, all these results reinforce the importance of diet quality for improving the inflammatory process related to obesity and its comorbidities.

Another important result observed in the present study was a positive correlation between insulin levels and both waist circumference and waist/hip ratio, which confirmed the role of this hormone as a trigger for central obesity. However, it is important to note that insulin concentration was significantly decreased in this analyzed population.

In fact, the reduction in insulin concentration may protect against the development of many chronic diseases mediated by adiponectin, including diabetes, atherosclerosis, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In this way, negative correlations were demonstrated between adiponectin and hepatic GGT, thus confirming the importance of adiponectin as a key factor in the all-inflammatory process present in obesity.

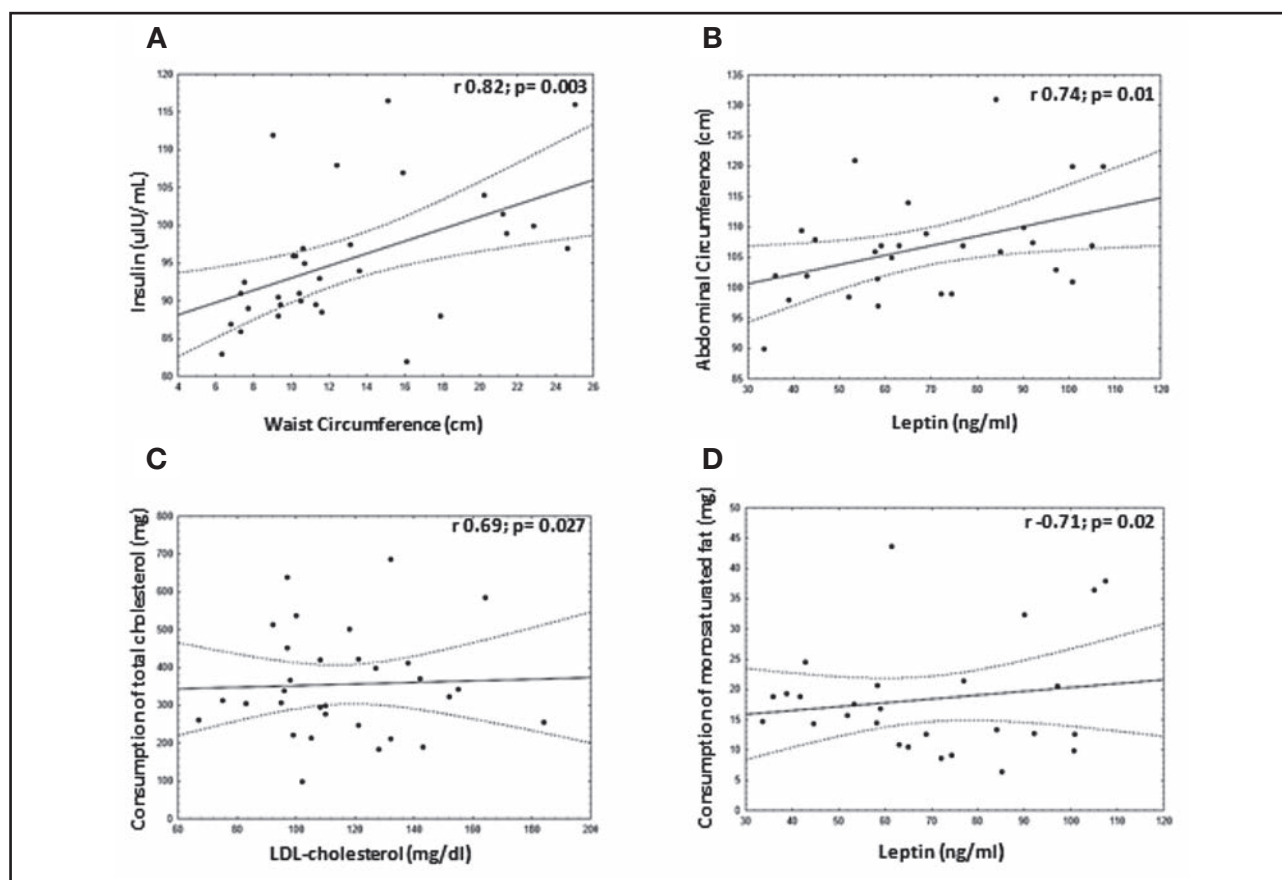


Figure 2.

Correlations identified among studied variables: A. A positive correlation was demonstrated between insuline concentration and waist circumference: $r = 0.82$, $p = 0.003$. B. A positive correlation was demonstrated between leptin concentration and abdominal circumference: $r = 0.74$, $p = 0.01$. C. A positive correlation was demonstrated between the low-density lipoprotein (LDL) cholesterol fraction and total cholesterol consumption: $r = 0.69$, $p = 0.027$. D. A negative correlation was demonstrated between leptin concentration and monosaturated fat consumption: $r = -0.71$, $p = 0.02$.

Furthermore, it has been suggested that lipid accumulation in the liver may be a cause of insulin resistance via a local increase in lipogenesis and hepatic insulin resistance, leading to further compensatory hyperinsulinemia and hyperglycemia in adolescents with obesity (33).

We have previously showed that adolescents with obesity present a high prevalence of NAFLD that may reach 50 %, and this might be reduced following a long-term interdisciplinary approach (28,34). In the same investigation, insulin resistance and visceral fat were the independent risk factors.

Another interesting result from the present study was a significant reduction in leptin concentration. Moreover, leptin concentration in the present investigation was negatively correlated with monosaturated fat consumption. However, it is important to note that the analyzed population maintained a state of hyperleptinemia, which may partially explain the fact that adiponectin concentration was not increased.

A positive correlation between leptin, body fat, and abdominal circumference was found. In fact, we had previously shown that

hyperleptinemia and reduced levels of adiponectin may impair the increase in carotid intima-media thickness (cIMT), thus confirming the role of these hormones in the pro-inflammatory state related to obesity (35).

Limitations of the present study include a small sample size, short intervention period (only 12 weeks), lack of control group, and recording of physical activity. Moreover, the role of epigenetics was not explored. Secondly, the Brazilian database does not include all of the 45 food parameters that may be calculated. In conclusion, in the present investigation we showed that an interdisciplinary therapy had positive effects on the obesity-related inflammatory state mediated by leptin, adiponectin, and diet quality, including a decrease in glycemic load and saturated fat ingestion, and an increase in protein intake. Our findings suggest the effectiveness and clinical relevance of an interdisciplinary clinical therapy applied to obesity. However, it needs to be confirmed in the long term with a large cohort study to completely elucidate and understand the exact mechanisms involved in the role played by the glycemic index and glycemic load in the control of the inflammatory state related to obesity.

REFERENCES

- Song M. Trajectory analysis in obesity epidemiology: A promising life course approach. *Current Opinion In Endocrine And Metabolic Research* 2019;4:37-41. DOI: 10.1016/j.comr.2018.08.002
- Hruby A, HU FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015;33(7):673-89. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x
- Cazettes F, Cohen JI, Yau PL, Talbot H, Convit A. Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. *Brain Research* 2011;1373:101-9. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.008
- FRÜHBECK, Gema et al. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte* 2018;7(1):57-62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151
- Chentouf M, Dubois G, Jahannaut C, Castex F, Lajoix AD, Gross R, et al. Excessive Food Intake, Obesity and Inflammation Process in Zucker fa/fa rat pancreatic islets. *Plos One* 2011;6(8):e22954. DOI: 10.1371/journal.pone.0022954
- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine* 2017;377(1):13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- Clemente APG, Netto BDM, Carvalho-Ferreira JP, Campos RMS, Ganen AP, Tock L, et al. Circunferência da cintura como marcador para triagem de doença hepática gordurosa não alcoólica em adolescentes obesos. *Revista Paulista de Pediatria* 2016;34(1):47-55. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.05.007
- Campos RMS, Lazaretti-Castro M, de Mello MT, Tock L, Silva PL; Flávia C. Corgosinho FC, et al. Influence of visceral and subcutaneous fat in bone mineral density of obese adolescents. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2012 Feb;56(1):12-8. DOI: 10.1590/S0004-27302012000100003
- Dâmaso AR, de Piano A, Sanches PL, Corgosinho F, Tock L, Oyama LM. 2017 Jan 3;127(1):43-54. Hyperleptinemia in obese adolescents deregulates neuropeptides during weight loss. *Peptides* 2011;32(7):1384-91. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.04.025
- McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: Insights into the Emerging Role of Nutritional Strategies. *Frontiers In Endocrinology* 2013;4:52. DOI: 10.3389/fendo.2013.00052
- Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *Journal of Clinical Investigation* 2017;127(1):43-54. DOI: 10.1172/JCI88880
- Dragano NR, Solon C, Ramalho AF, de Moura RF, Razolli DS, Christiansen E, et al. Polyunsaturated fatty acid receptors, GPR40 and GPR120, are expressed in the hypothalamus and control energy homeostasis and inflammation. *Journal of Neuroinflammation* 2017;14(1):91. DOI: 10.1186/s12974-017-0869-7
- Velloso LA, Schwartz MW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *International Journal of Obesity* 2011;35(12):1455-65. DOI: 10.1038/ijo.2011.56
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9. DOI: 10.1007/BF00280883
- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IIR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219-20. DOI: 10.1016/j.diabres.2005.10.017
- Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Ueda S, Funahashi T, et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(1):151-4. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.10.005
- Stamford BA. Validity and reliability of subjective ratings of perceived exertion during work. *Ergonomics* 1976;19(1):53-60. DOI: 10.1080/00140137608931513
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weightloss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(2):459-71. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181949333
- Kraemer WJ, Fragala MS. Personalize it: program design in resistance training. *ACSM'S Health Fit J* 2006;10:7-17. DOI: 10.1249/00135124-200607000-00006
- Organização Mundial da Saúde. [Access: 29 May 2019] [Available at: <https://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>]
- Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. [Access: 29 May 2019] [Available at: http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf]
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Access: 29 May 2019] [Available at: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf]
- Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico. [Access: 29 May 2019] [Available at: http://www.sbpcc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf]
- <http://www.diabetes.org/>
- Vilela BS, Vasques AC, Cassani RS, Forti AC, Pareja JC, Tambascia MA, et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) closely mirrors the HOMA-IR index in the screening of insulin resistance in the Brazilian metabolic syndrome study (BRAMS). *Plos One* 2016;11(8):e0158751. DOI: 10.1371/journal.pone.0158751
- Dâmaso AR, Campos RMS, Caranti DA, de Piano A, Fisberg M, Foschini D, et al. Aerobic plus resistance training was more effective in improving the visceral adiposity, metabolic profile and inflammatory markers than aerobic training in obese adolescents. *Journal of Sports Sciences* 2014;32(15):1435-45. DOI: 10.1080/02640414.2014.900692
- Sanches PL, de Piano A, Campos RMS, Carnier J, de Mello MT, Elias N, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular risk factors in obese adolescents: The role of interdisciplinary therapy. *Journal Of Clinical Lipidology* 2014;8(3):265-72. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.007
- Tock L, Dâmaso AR, de Piano A, Carnier J, Sanches PL, Lederman HM, et al. Long-Term Effects of Metformin and Lifestyle Modification on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Obese Adolescents. *Journal of Obesity* 2010;2010. pii: 831901. DOI: 10.1155/2010/831901
- Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obesity Reviews* 2007;8(Suppl 1):13-7. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00311.x
- Netto BM, Masqui DCL, Campos RMS, Sanches PL, Corgosinho FL, Tock L, et al. The high glycemic index diet was an independent predictor to explain changes in agouti-related protein in obese adolescents. *Nutricion Hospitalaria* 2014;29(2):305-14.
- Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(6):CD011737. DOI: 10.1002/14651858.CD011737
- Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation* 2010;2010. pii: 289645. DOI: 10.1155/2010/289645
- Masquio DCL, Ganen AP, Campos RMS, Sanches PL, Corgosinho FC, Caranti D, et al. Cut-off values of waist circumference to predict metabolic syndrome in obese adolescents. *Nutricion Hospitalaria* 2015;31(4):1540-50.
- Campos RMS, Masquio DCL, Corgosinho FC, Caranti DA, Ganen AP, Tock L, et al. Effects of magnitude of visceral adipose tissue reduction: Impact on insulin resistance, hyperleptinemia and cardiometabolic risk in adolescents with obesity after long-term weight-loss therapy. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2019;16(2):196-206. DOI: 10.1177/1479164118825343
- Masquio DC, de Piano A, Sanches PL, Corgosinho FC, Campos RMS, Carnier J, et al. The effect of weight loss magnitude on pro-/anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy. *Clinical Endocrinology* 2013;79(1):55-64. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04504.x



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Effects of a snack enriched with carob and *Undaria pinnatifida* (wakame) on metabolic parameters in a double blind, randomized clinical trial in obese patients

Efectos de un aperitivo enriquecido con algarroba y Undaria pinnatifida (wakame) sobre los parámetros bioquímicos en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de pacientes obesos

Olatz Izaola¹, David Primo¹, Daniel Rico Bargés², Ana Belén Martín-Diana², Cristina Martínez Villaluenga³, Jónatan Miranda⁴, and Daniel Antonio de Luis¹

¹Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínico Universitario & Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain. ²Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. Subdirección de Investigación y Tecnología. Consejería de Agricultura y Ganadería. Valladolid, Spain. ³Department of Food Characterization, Quality and Safety. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC). Madrid, Spain. ⁴Nutrition and Obesity Group. Department of Nutrition and Food Science. Universidad del País Vasco (UPV/EHU), & Centro de Investigación Lucio Lascaray. Vitoria, Spain

Abstract

Introduction: the composition of snack foods likely influences the overall effect that snacking has on metabolism and obesity. The objective of the current study was to assess the responses to two different snacks, one of them supplemented with wakame and carobs, on cardiovascular risk factors, satiety, and subsequent food intake in obese subjects with metabolic syndrome.

Material and methods: forty patients were randomized in a clinical trial (NCT03420989, clinicaltrials.gov) to group I (enriched snack, n = 16) or group II (control snack, n = 16). At baseline and after 8 weeks biochemical parameters, dietary intakes, and nutritional status were assessed. The subjects also rated their feelings of satiety/hunger with a test meal.

Results: no differences were detected in anthropometric parameters between both snacks. Changes in other parameters were detected in patients with enriched snacks, with a significant decrease in LDL-cholesterol by 7.4 % (intervention snack, -8.9 ± 2.3 mg/dL vs control snack, -0.9 ± 3.3 mg/dL; $p = 0.03$), in total cholesterol by 5.8 % (intervention snack, -10.4 ± 2.9 mg/dL vs control snack, -1.4 ± 3.2 mg/dL; $p = 0.02$), and in resistin level by 15.9 % (intervention snack, -1.0 ± 0.2 mg/dL vs control snack, -0.1 ± 0.3 mg/dL; $p = 0.03$). After the test meal, satiety scores (after 20 min and 40 min) were higher than fasting levels in both groups. The same results were obtained with the 100-mm, 5-point visual satiety scale.

Conclusion: our study indicates that a wakame- and carob-enriched snack induces a significant decrease in total cholesterol, LDL-cholesterol, and resistin levels when compared to a control snack, without effects on food consumption, other cardiovascular parameters, or anthropometric parameters.

Keywords:

Snacks. *Undaria pinnatifida*. Carob. Metabolic parameters. Obesity.

Resumen

Introducción: la composición de los "snacks" probablemente influya en el efecto que produce su consumo sobre los marcadores metabólicos y la obesidad. El objetivo del presente estudio fue evaluar las respuestas a dos snacks, uno de ellos suplementado con wakame y algarroba, sobre factores de riesgo cardiovascular, saciedad y posterior ingesta de alimentos, en sujetos obesos con síndrome metabólico.

Material y métodos: se aleatorizaron 40 pacientes en el ensayo clínico NCT03420989 (clinicaltrials.gov) para participar en el grupo I (snack enriquecido, n = 16) o el grupo II (snack de control, n = 16). Antes y después de 8 semanas se determinaron los parámetros bioquímicos, las ingestas dietéticas y el estado nutricional. A los sujetos también se les evaluó la saciedad y el apetito con una comida de prueba.

Resultados: no se detectaron diferencias en los parámetros antropométricos con ambos snacks. Se detectaron cambios en los parámetros bioquímicos de los pacientes que recibieron snacks enriquecidos, con una disminución significativa del colesterol-LDL del 7,4 % (snack de intervención, $-8,9 \pm 2,3$ mg/dl vs. snack de control, $-0,9 \pm 3,3$ mg/dl; $p = 0,03$), del colesterol total del 5,8 % (snack de intervención, $-10,4 \pm 2,9$ mg/dl vs. snack de control, $-1,4 \pm 3,2$ mg/dl; $p = 0,02$) y de los niveles de resistina del 15,9 % (snack de intervención, $-1,0 \pm 0,2$ mg/dl vs. snack de control, $-0,1 \pm 0,3$ mg/dl; $p = 0,03$). Después de la comida de prueba, las puntuaciones de saciedad (a los 20 min y 40 min) fueron más altas que el nivel de ayuno en ambos grupos. Los resultados fueron similares con la escala de saciedad visual de 5 puntos y 100 mm.

Conclusión: nuestro estudio muestra que un snack enriquecido con wakame y algarroba produce una disminución significativa de los niveles de colesterol total, colesterol-LDL y resistina frente a un snack de control, sin efectos sobre el consumo de alimentos, otros parámetros cardiovasculares y los parámetros antropométricos.

Palabras clave:

Snacks. *Undaria pinnatifida*. Algarroba. Parámetros metabólicos. Obesidad.

Received: 10-10-2019 • Accepted: 16-12-2019

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Izaola O, Primo D, Rico Bargés D, Martín-Diana AB, Martínez Villaluenga C, Miranda J, de Luis DA. Effects of a snack enriched with carob and *Undaria pinnatifida* (wakame) on metabolic parameters in a double blind, randomized clinical trial in obese patients. Nutr Hosp 2020;37(3):465-473

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02906>

Correspondence:

Daniel Antonio de Luis. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Los perales, 16. Simancas, 47130 Valladolid, Spain
e-mail: dadluis@yahoo.es

INTRODUCTION

Snack foods are substantial contributors to daily energy intake. In a study, more than 80 % of participants reported snacking at least once per day, and more than 50 % of participants reported snacking multiple times per day (1). Investigators have demonstrated that subjects commonly choose chocolate, bakery goods, sweets, milk products, salad products and cookies during snacking episodes (2). Some researchers (3,4) reported that obese subjects consume snacks more frequently than healthy-weight subjects do. The composition of snack foods likely influences the overall effects that snacking has on metabolism and obesity.

Obesity represents a major pandemic with a multifactorial origin, showing an association with various cardiovascular risk factors, high mortality, and high healthcare costs (5). Metabolic syndrome accompanies obesity and worsens the prognosis of these patients, increasing their cardiovascular risk. Diet plays a major role in preventing and managing metabolic syndrome (6). One of the problems with dietary therapy is lack of patient adherence, as well as lack of perception of the benefits provided by the control of cardiovascular risk factors. One possibility is including in the diet snacks containing fiber or new ingredients to control satiety and dietary intake (7). Marine algae could be one of these new ingredients. Marine algae are divided into two groups, namely macroalgae (seaweed) and microalgae. Macroalgae are rich in minerals, vitamins, dietary fiber, proteins, polysaccharides, and polyphenols. These algae are divided into three classes — brown (phaeophytes), red (rhodophytes), and green (chlorophytes). Brown seaweeds contain bioactive compounds such as polyphenols, omega-3 fatty acids, fucosterol, and fucoxanthin. These components have several properties, including anti-inflammatory, anti-diabetic, and antihypertensive activity (8). *Undaria pinnatifida*, commonly known as wakame, is a species of brown seaweed containing valuable bioactive organic compounds including fucoxanthin (8). Some observational studies reported that elderly people who consume more seaweed have lower blood pressure (9,10) as compared to individuals with lower seaweed intakes. Seaweed supplements of wakame have been used in clinical hypertension trials, obtaining a reduction of systolic and mean blood pressure (11,12). In another interventional study (13), consumption of wakame sporophylls reduced postprandial glucose concentrations.

Moreover, a high-fiber diet has been linked to decreased cardiovascular risk factors (14). But little is known about the effect of insoluble fiber on these cardiovascular risk factors, especially on blood lipids. The carob tree fruit has a high content of insoluble fiber and is supposed to have beneficial effects on human health (15). For example, in a one-arm study a carob pulp preparation reduced low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in human beings (16).

The objective of the current study was to assess the responses to two different snacks, one of them enriched with wakame and carobs, on cardiovascular risk factors, satiety, and subsequent food intake in obese subjects with metabolic syndrome.

MATERIAL AND METHODS

Forty obese subjects were recruited from the community in a randomized, double blind, placebo-controlled, parallel arm study; recruitment started in January 2018 and follow-up was completed in July 2018. The recruited subjects fulfilled the following criteria: presence of metabolic syndrome according to ATP III criteria (17) and body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²; no history of coronary events, thyroid disease, renal or hepatic disorders, alcoholism, or malignant tumors; and no medications known to affect lipid levels received within 6 months before the study (hormonal therapy, glucocorticoids, anti-inflammatory drugs). Potential obese patients with metabolic syndrome were excluded if they were pregnant or taking any of the following medications: statins, fibrates, resins, sulfonylureas, biguanides, thiazolidinediones, insulin, glucocorticoids, alpha-blockers, converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor antagonists. Subjects needed to fulfill at least 3 of the following 5 criteria to be diagnosed with metabolic syndrome: elevated fasting glucose or treatment for diabetes, elevated triglycerides (> 150 mg/dL) or treatment for dyslipidemia, low HDL-cholesterol < 40 mg/dL [males] or < 50 mg/dL [females], elevated systolic or diastolic blood pressure ($> 130/85$ mmHg or antihypertensive treatment), and increased waist circumference (WC) (> 94 cm [males] or > 80 cm [females]).

The Hospital Ethics Committee (HCUVA Committee) approved the study, which was in accordance with the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki. All participants provided their written informed consent. The study was registered in www.clinicaltrials.gov with code number NCT03420989.

PROCEDURE AND SATIETY SCORES

Patients were randomized (table of numbers) to one of the following two groups: snack I (enriched with wakame and carob pod flour, see table I) or snack II (control snack, see table I). Each patient received a total of 50 grams of either product per day (two packages of 25 g per day), and completed 8 weeks of treatment. Snack intake was controlled for 8 weeks, every week, and patients were instructed to eat their snacks along the day. The methodology was a double-blind, placebo-controlled, parallel arm study where neither the patient nor the investigator who followed the patient knew which type of snack had been assigned. Only the patients who took more than 80 % of the snacks dispensed were analyzed.

Patients reported to the laboratory at the same time each day following a 10-h fast. Before starting the dietary intervention and at the end of the protocol weight, fat mass, blood pressure, fasting blood glucose, C-reactive protein (CRP), insulin, insulin resistance (HOMA-R), total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, thyroid-stimulating hormone (TSH), and adipokine (leptin, resistin, adiponectin) levels were measured.

After their arrival at the laboratory patients were interviewed to ensure that they followed the dietary protocol prior to the visit.

Table I. Snack composition
(per 100 g; intervention dose, 50 g/day)

	Control snack	Intervention snack
Proteins (g)	13.1	11.8
Carbohydrates (g)	38.3	31.4
Fats (g)	18.0	16.0
Saturated (g)	2.9	2.5
Mono-unsaturated (g)	12.4	11.2
Poly-unsaturated (g)	2.6	2.3
Total fiber (g)	24.4	22.9
Soluble fiber (g)	8.8	6.5
Insoluble fiber (g)	15.6	16.4
Wakame (g)	0	0.064
Carob pod flour (g)	0	3.64
Kcal	367.4	365.2

Subjects rated their feelings of satiety/hunger using a scoring system graded from minus 10, to represent extreme hunger, to plus 10, to represent extreme satiety (18). Subjects were shown a scale with 20 graduations, and asked to indicate how they felt regarding hunger or satiety by pointing to the appropriate place along the scale. The scale was punctuated with phrases describing various degrees of hunger and satiety, but subjects were free to choose any point along it. A 100-mm, 5-point visual satiety scale (19) was used, too. Patients were instructed to place a single vertical line on the scale, representing their feeling in response to 5 questions (grade of hunger, grade of satiety, grade of fullness, desire to eat some food, desire to eat something fatty, salty, sweet, or savory). The scale was anchored at 0 with “nothing at all” and at 100 with “a large amount”.

Both hunger and satiety scores were recorded before a test meal of 25 grams of snacks, immediately after it, and at 20 and 40 minutes after starting the meal. Patients were instructed to eat the test meal (25 grams of snacks) in less than 10 minutes with 150 mL of water.

BIOCHEMICAL DETERMINATIONS

Fasting venous blood samples were taken for measurements of fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) using a biochemical auto-analyzer (Hitachi 7060, Tokyo, Japan). LDL-cholesterol was determined using Friedewald's formula (20). Fasting glucose was determined by the enzymatic colorimetric method using glucose oxidase. Fasting insulin was measured using the radio-immunoassay method (RIA) (RIA Diagnostic Corporation, Los Angeles, CA, USA) with a sensitivity of 0.5 mIU/L (normal range, 0.5-30 mIU/L) (21). We calculated the

homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) as follows: $HOMA-IR = (insulin \times glucose) / 22.5$ (22). C-reactive protein (CRP) was determined by immunoturbimetry (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), with a normal range of (0-7 mg/dL) and analytical sensitivity of 0.5 mg/dL.

Leptin was determined by ELISA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) (DSL1023100), with a sensitivity of 0.05 ng/mL, a normal range of 10-100 ng/mL, and a CV % of 3.5 % (23). Adiponectin was determined by ELISA (R&D systems, Inc., Minneapolis, USA) (DRP300) with a sensitivity of 0.246 ng/mL, a normal range of 8.65-21.43 ng/mL, and a CV % of 3.8 % (24). Resistin was determined by ELISA (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, Czech Republic) (RD191016100) with a sensitivity of 0.2 ng/mL, a normal range of 4-12 ng/mL (25), and a CV % of 3.2 %. TSH was determined by ELISA (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, Czech Republic) (ab100660) with a sensitivity of 0.1 IU/L, a normal range of 0.4-4.5 IU/L, and a CV % of 3.8 %.

BLOOD PRESSURE AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS

Mean systolic and diastolic blood pressures were calculated by averaging three measurements (Omrom, LA, CA, USA) after the subjects had sat for 10 minutes. Body weight was determined in the morning with the subjects minimally unclothed and wearing no shoes. They were measured using digital scales (Omrom, LA, CA, USA), and recorded to the nearest 50 g. Height was measured with a tape measure (Omrom, LA, CA, USA) while the patients were standing with their shoulders in normal alignment and wearing no shoes. Body mass index (BMI) was calculated as body weight (in kg) divided by height (in m²). Waist circumference (WC) was measured at the umbilical level with the use of an upstretched tape measure. Bio impedance was used to determine body composition with an accuracy of 5 g (26) (EFG BIA 101 Anniversary, Akern, Italy). This equation was used: $0.756 \text{ Height}^2 / \text{Resistance} + (0.110 \text{ Body mass}) + (0.107 \text{ Reactance}) - 5.463$.

DIETARY INTERVENTION

Before and after the intervention with snacks (two packages of 25 g per day), patients received prospective serial assessments of nutritional intake with written food records for 3 days. All enrolled subjects received instructions to record their daily dietary intake for three days including a weekend day. The handling of dietary data was by means of a personal computer equipped with personal software, incorporating the use of food scales and models to enhance portion size accuracy. The records of intake and consumption of snacks were reviewed by a dietician and analyzed with a computer-based data evaluation system. National food composition tables were used as reference (27). The exercise allowed was aerobic, which was previously done by patients before entering the study, mainly walking.

GASTROINTESTINAL EFFECTS

At dietary intervention patients were asked whether they considered their bowel habits had changed either quantitatively or qualitatively. For a qualitative evaluation, they were asked in the last visit whether they considered that the introduction of the snack in their diet could have induced diarrhea (yes/no), meteorism (yes/no), or vomiting (yes/no). For a quantitative evaluation, they were asked about their number of stools per day.

STATISTICAL ANALYSIS

Sample size was calculated to detect a difference in LDL-cholesterol of 5 % after treatment with a 90 % power and an alpha error of 5 % ($n = 15$ in each group). The results were expressed as mean (standard deviation). The normality of variables was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables with normal distribution were analyzed with Student's t-test for both paired and unpaired variables. Variables without normal distribution were analyzed with Wilcoxon's W-test. The ANOVA test was used as needed, with Bonferroni's test as post-hoc test. Qualitative variables were analyzed using the chi-squared test with Yates' correction when appropriate, and Fisher's test. The area under the response curve (AUC) for both hunger/satiety scores with the test food (25 g of snacks) was calculated using the trap-

ezoidal method. The strategy of analysis was by intention to treat. A p-value lower than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the SPSS (version 19.0) software.

RESULTS

Forty patients were included in the protocol (Fig. 1, Consort diagram), 32 patients finished the study. The 8 patients excluded from the analysis had taken less than 80 % of the prescribed snacks. Distribution included group I (enriched snack, 8 males and 8 females with a mean age of 50.7 ± 10.2 years) and group II (control snack, 7 males and 9 females with a mean age of 51.4 ± 10.3 years). No differences in gender or age distribution was observed.

BIOCHEMICAL AND ANTHROPOMETRICAL PARAMETERS

The values of anthropometric and biochemical parameters are shown in table II and table III, respectively. No differences were detected in anthropometric parameters with the dietary intervention. Anthropometric parameters after the introduction of snacks in the patients' usual diet did not change any parameter (Table II). This finding is logical because the inclusion of patients in the protocol

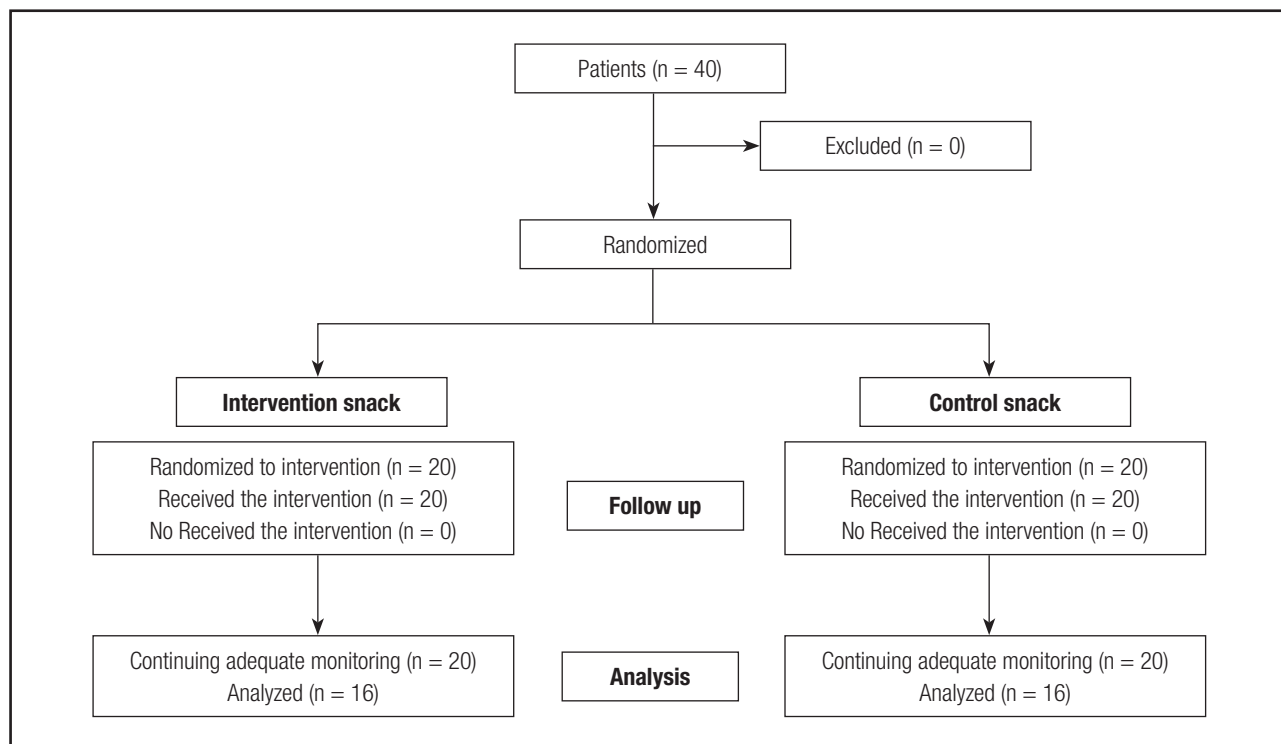


Figure 1.

Flow chart of patients.

Table II. Anthropometric parameters and blood pressure

Parameters	Intervention snack		Control snack	
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks
Age	50.7 ± 10.2	-	51.4 ± 10.3	-
Gender (F/M)	8/8		9/7	
BMI	39.8 ± 5.4	39.4 ± 4.5	40.0 ± 4.8	39.8 ± 3.7
Weight (kg)	110.4 ± 16.3	111.3 ± 12.4	109.4 ± 19.3	108.6 ± 19.4
Fat mass (kg)	49.8 ± 10.3	49.9 ± 8.6	47.8 ± 12.3	47.6 ± 12.6
WC	121.7 ± 10.8	121.5 ± 8.1	124.8 ± 11.8	122.9 ± 9.1
SBP (mmHg)	135.1 ± 11.3	135.9 ± 10.1	139.4 ± 15.3	137.3 ± 12.1
DBP (mmHg)	85.4 ± 9.3	84.1 ± 7.2	82.6 ± 9.3	81.1 ± 7.2

BMI: body mass index; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. No statistical differences within the intervention group or between groups.

Table III. Biochemical cardiovascular risk factors, TSH, and adipokine levels

Parameters	Intervention snack		Control snack	
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks
Glucose (mg/dL)	101.9 ± 14.9	100.4 ± 12.0	111.9 ± 14.9	113.4 ± 12.0
Total ch. (mg/dL)	196.2 ± 30.4	185.8 ± 28.5*	189.2 ± 42.4	187.8 ± 49.5
LDL-ch. (mg/dL)	120.4 ± 24.7	111.5 ± 21.5*	108.4 ± 40.7	107.5 ± 31.5
HDL-ch. (mg/dL)	49.4 ± 7.3	48.5 ± 7.2	50.2 ± 13.3	49.7 ± 10.2
TG (mg/dL)	145.6 ± 96.4	129.6 ± 46.3	167.2 ± 83.4	166.2 ± 87.6
Insulin (mU/L)	21.9 ± 10.2	20.8 ± 18.4	20.4 ± 11.5	19.0 ± 8.6
HOMA-IR	5.9 ± 3.1	5.8 ± 4.1	6.1 ± 5.9	5.6 ± 4.3
CRP(mg/dL)	6.0 ± 3.9	6.0 ± 3.1	6.1 ± 4.6	6.1 ± 4.8
TSH (U/L)	2.6 ± 1.2	3.2 ± 1.5	3.1 ± 2.1	3.2 ± 2.0
Resistin (ng/dL)	6.3 ± 5.2	5.3 ± 5.1*	5.5 ± 2.3	5.4 ± 3.8
Leptin (ng/dL)	78.7 ± 47.4	87.6 ± 47.1	75.1 ± 52.5	65.8 ± 43.1
Adiponectin (ng/dL)	25.7 ± 16.4	27.6 ± 19.1	27.4 ± 15.5	27.9 ± 14.1

Ch: cholesterol; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; TG: triglycerides; CRP: C-reactive protein; HOMA-R: homeostasis model of assesment; TSH: thyroid-stimulating hormone. * Statistical differences in the same snack group after intervention. No statistical differences between both groups.

did not alter total energy intake from their diet. With respect to biochemical values after the introduction of snacks on the patients' usual diet (Table III), changes were identified in patients with enriched snacks, with a significant decrease in LDL-cholesterol by 7.4 % (intervention snack, -8.9 ± 2.3 mg/dL vs control snack, -0.9 ± 3.3 mg/dL; $p = 0.03$), in total cholesterol by 5.8 % (intervention snack, -10.4 ± 2.9 mg/dL vs control snack, -1.4 ± 3.2 mg/dL; $p = 0.02$), and in resistin by 15.9 % (intervention snack, -1.0 ± 0.2 mg/dL vs control snack, -0.1 ± 0.3 mg/dL; $p = 0.03$).

DIETARY INTAKE EFFECTS

In the evaluation of dietary intake variables no statistically significant differences in baseline values were detected between the

two groups of snacks (Table III). With respect to the values after the introduction of snacks on the patients' usual diet, in patients with both snacks a significantly increase in total fiber and soluble fiber dietary intakes was identified, as expected (Table III).

The percentage of consumed snack packages after 8 weeks of intervention was 97.8 % in the intervention snack group, and 96.6 % in the control snack group.

SATIATING EFFECTS

Immediately before the test meal, the baseline hunger/satiety score (18) (Table IV) was similar with both the intervention and control snacks; the data after 8 weeks of treatment were similar in both groups, too. After the test meal, the baseline AUC of this

Table IV. Dietary intakes and exercise

Parameters	Intervention snack		Control snack	
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks
Energy (kcal/day)	1728.9 ± 543.1	1844.5 ± 557.2	1823.2 ± 462	1713.7 ± 466.3
CH (g/day)	180.2 ± 54.1	195.8 ± 76.7	174.9 ± 67.8	161.8 ± 52.9
Fat (g/day)	62.5 ± 27.5	68.1 ± 20.7	73.8 ± 23.9	72.1 ± 30.4
Fat-S (g/day)	19.1 ± 9.2	17.8 ± 9.1	21.3 ± 11.5	18.2 ± 9.1
Fat-M (g/day)	26.2 ± 14.2	33.4 ± 11.4	29.4 ± 9.3	31.5 ± 12.1
Fat-P (g/day)	6.6 ± 5.7	7.5 ± 3.1	8.9 ± 4.9	7.1 ± 4.2
Protein (g/day)	81.4 ± 35.4	85.4 ± 32.5	96.8 ± 20.2	89.8 ± 17.3
Total fiber (g/day)	14.5 ± 8.9	23.8 ± 6.1*	12.1 ± 4.3	22.1 ± 6.1*
Soluble fiber (g/day)	2.4 ± 1.1	5.2 ± 1.3*	2.1 ± 0.7	5.3 ± 1.2*
Insoluble fiber (g/day)	12.1 ± 7.1	18.7 ± 5.8*	10.0 ± 3.1	16.7 ± 4.3*
Cholesterol (mg/day)	310.2 ± 193.2	295.5 ± 188.1	315.5 ± 173.1	316.2 ± 183.8
Sodium (mg/day)	1536.2 ± 684.1	1544.1 ± 762.3	1624.2 ± 688.1	1265.5 ± 646.3
Exercise (h/week)	1.6 +/- 1.3	1.2 +/- 1.9	1.9 +/- 0.7	1.8 +/- 1.2

CH: carbohydrates; Fat-S: fat, saturated; Fat-M: fat, mono-unsaturated; Fat-P: fat, poly-unsaturated. * Statistical differences in the same snack group after intervention. No statistical differences between both groups.

Table V. Satiety/hunger using a scoring system graded from minus 10, to represent extreme hunger, to plus 10, to represent extreme satiety

Parameters	Intervention snack		Control snack	
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks
AUC score (mm)	-2.1 ± 3.1	-1.0 ± 2.7	-1.6 ± 2.5	-2.0 ± 2.2
Score before test meal (mm)	-2.5 ± 2.4	-2.3 ± 2.1	-2.5 ± 2.4	-2.9 ± 1.9
Score 20 min after test meal (mm)	-0.2 ± 1.8*	0.1 ± 2.8*	-0.2 ± 2.1*	-0.5 ± 2.7*
Score 40 min after test meal (mm)	0.6 ± 2.1*	1.2 ± 2.0*	1.1 ± 3.2*	1.3 ± 3.0*

AUC: area under the curve. No statistical differences between snack groups. * Statistical differences in the same snack group (baseline or 8 weeks).

hunger/satiety score was similar both the with intervention and control snacks, and the data after 8 weeks of treatment were also similar. In both groups the scores (20 min and 40 min) were higher than the fasting level.

The results obtained were similar with the 100-mm, 5-point visual satiety scale (19) (Table V). When asked "How is your grade of hunger?," "How is your desire to eat some food?," and "How is your desire to eat something salty, sweet, or savory?" after 20 min and 40 min, the subjects responded that they wanted to eat less with both snacks, without statistical differences between them. After the test meal, the baseline AUCs for these questions were similar for both snacks.

When asked "How is your grade of satiety?," and "How is your grade of fullness?" (Table V) after 20 min and 40 min, the subjects gave higher scores with both snacks, without statistical differences between snacks. After the test meal, the baseline AUCs for these questions were similar for both snacks.

GASTROINTESTINAL EFFECTS

As regards the effects induced on the digestive tract, no episodes of diarrhea, meteorism, or related vomiting were reported (Table VI). The number of stools per day was similar with both snacks, without changes after the intervention.

DISCUSSION

The results of our study indicate that a wakame- and carob-enriched snack promoted a greater decrease in total cholesterol, LDL-cholesterol, and resistin levels than the control snack, but daily food consumption, other cardiovascular parameters, and anthropometric parameters were not significantly affected.

The difference between both snacks is the presence of a small amount of wakame and the use of carob flour in the preparation

Table VI. The 100-mm, 5-point visual satiety scale

Parameters	Intervention snack		Control snack	
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks
<i>"How is your grade of hunger?"</i>				
AUC score (mm)	59.0 ± 20.2	69.9 ± 20.9	81.8 ± 24.1	82.1 ± 18.1
Score before test meal (mm)	26.6 ± 23.4	34.6 ± 21.8	41.8 ± 24.9	38.1 ± 20.1
Score 20' after test meal (mm)	17.7 ± 17.1*	22.3 ± 22.9*	23.2 ± 21.3*	23.2 ± 23.8*
Score 40' after test meal (mm)	16.9 ± 17.8*	14.6 ± 18.3*	17.9 ± 21.3*	21.2 ± 21.7*
<i>"How is your grade of satiety?"</i>				
AUC score (mm)	126.7 ± 27.1	153.6 ± 30.7	114.2 ± 28.8	118.2 ± 30.9
Score before test meal (mm)	30.0 ± 23.6	42.3 ± 25.1	15.1 ± 19.1	17.4 ± 29.4
Score 20' after test meal (mm)	47.6 ± 24.1*	53.8 ± 30.0	51.2 ± 29.1*	45.6 ± 28.8*
Score 40' after test meal (mm)	49.2 ± 27.2*	60.7 ± 34.7	48.7 ± 28.3*	56.8 ± 26.1*
<i>"How is your grade of fullness?"</i>				
AUC score (mm)	127.7 ± 27.1	151.1 ± 30.7	115.7 ± 18.8	116.6 ± 23.9
Score before test meal (mm)	30.7 ± 25.2	40.0 ± 25.1	18.7 ± 20.9	17.5 ± 29.4
Score 20' after test meal (mm)	46.1 ± 21.1*	50.7 ± 29.8*	46.6 ± 27.5*	43.7 ± 26.8*
Score 40' after test meal (mm)	50.0 ± 29.4*	60.7 ± 34.6*	50.6 ± 28.3*	56.6 ± 26.1*
<i>"How is your desire to eat some food?"</i>				
AUC score (mm)	79.5 ± 20.1	80.6 ± 22.7	110.9 ± 28.8	95.3 ± 23.9
Score before test meal (mm)	36.6 ± 23.2	41.5 ± 38.1	46.8 ± 31.9	42.5 ± 32.4
Score 20' after test meal (mm)	20.7 ± 22.1*	23.8 ± 26.0*	23.7 ± 28.5*	28.3 ± 31.8*
Score 40' after test meal (mm)	22.3 ± 19.2*	16.9 ± 18.6*	20.9 ± 24.8*	24.3 ± 24.1*
<i>"How is your desire to eat something salty, sweet or savory?"</i>				
AUC score (mm)	99.7 ± 27.1	94.6 ± 29.7	99.2 ± 31.8	99.5 ± 29.9
Score before test meal (mm)	42.3 ± 23.6	45.3 ± 37.1	53.2 ± 33.3	47.5 ± 34.4
Score 20' after test meal (mm)	27.5 ± 31.7*	25.8 ± 29.7*	20.6 ± 24.5*	21.8 ± 22.1*
Score 40' after test meal (mm)				

AUC: area under the curve. No statistical differences between snack groups. * Statistical differences in the same snack group (baseline or 8 weeks).

Table VII. Gastrointestinal tolerance

Parameters	Intervention snack		Control snack	
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks
Number of stools per day	1.2 ± 2.3	1.1 ± 0.9	1.6 ± 1.2	1.7 ± 1.3
Related vomiting, %	0	0	0	0
Meteorism, %	0	0	0	0
Diarrhea, %	0	0	0	0

No statistical differences within the intervention group or between both groups.

of the intervention snack. Therefore, the biochemical differences seen in our study may be due to any of the two added nutrients. Previously, some studies were conducted in humans with wakame. For example, Tanemura et al. (13) demonstrated that the consumption of a high amount of mekaku, another brown sea-

weed (40 g per day), with a white rice-based breakfast reduced postprandial glucose concentrations in a group of twelve healthy subjects. In this study (13), wakame (70 g per day) did not show this antidiabetic effect. These findings indicate the potential role of some brown algae as anti-diabetic food. The lack of effect of

wakame on glucidic metabolism is consistent with the findings of our study.

Teas et al. (28), in 27 subjects with at least one symptom of metabolic syndrome, reported a decrease in systolic blood pressure and waist circumference after treatment with 6 g per day of seaweed powder (77 µg of wakame) for 4 weeks. In our study, we did not find any differences in blood pressure or anthropometric variables, probably due to the lower dose of wakame used in the intervention snack. Teas et al. (28) proposed two potential mechanisms to explain their interesting results: upregulation of the uncoupling protein (UCP-1), and a direct effect of fucoids (the sulphated polysaccharides found almost exclusively in brown seaweeds) on adipose cell differentiation (29).

To date in the literature, a direct effect of wakame on the lipid profile has not been described in human beings. Only one study in rats with a high dose of wakame sporophylls (30) showed a modest improvement in total cholesterol and very low-density lipoprotein-cholesterol. Therefore, we surmise a direct effect of carob flour on the metabolic changes included in our design. Previously, Papakonstantinou et al. (31) demonstrated in a randomized, cross-over study (50 healthy subjects) that consumption of a carob snack as preload decreased the glycemic response to a following meal as well as hunger sensation. The preload carob snack was 65 g (a higher amount than our snack), and the composition of this snack had 65 g of carob powder per 100 g, whereas our snack had only 3.6 g per 100 g. These differences in grams between test meals and snack composition could explain the lack of results on satiety and glucose metabolism in our protocol. Bañuls et al. (32) showed that supplementation for 12 weeks with a carob-enriched beverage also induced a significant improvement in glucose metabolism parameters in healthy subjects. In the two previous studies (31,32) lipid metabolism was not explored. Later, Zurift et al. (33), in a randomized, double blind clinical trial of a carob preparation in 58 hypercholesterolemic subjects with a 6 week intervention phase, reported a significant decrease in LDL-cholesterol (10.5 %). The intervention was shorter than ours but the total daily amount of carob was higher than in our design (15 g per day of carob pulp preparation).

In another randomized clinical trial Ruiz-Roso et al. (34) reported that consumption for 4 weeks of 8 g of insoluble fiber from carob (enriched milk) produced beneficial effects on the human lipid profile with a reduction in LDL-cholesterol (22.5 %). This study was performed in volunteers with hypercholesterolemia. The mechanism involved in the reduction of LDL-cholesterol by dietary fiber from carob is a sum of several effects: a reduction in the absorption of fats, an increase in the synthesis and excretion of bile acids, an inhibition of the endogenous synthesis of cholesterol from short fatty acids generated in the large intestine, and modifications in the amount of hepatic LDL receptors (34,35). The effect on LDL-cholesterol levels in these previous studies (33,34) was higher than in our design, which may be explained by the fact that all these potential mechanisms were enhanced in subjects with higher levels of cholesterol (hypercholesterolemic subjects) when compared to subjects with average basal values, as was the case with our obese subjects with metabolic syndrome. Another

possible explanation is that our snack contained carob pod flour, unlike other studies that used carob pulp.

It is important to point out that the intervention for 8 weeks with a functional snack caused a decrease in resistin levels. Possibly, as described in other studies, the effect of wakame on adipocytes (29) may be explained with a paracrine or autocrine action, without affecting total body fat. In the previously reviewed studies with wakame or carob no levels of adipokines were ever determined, therefore we cannot compare our results with theirs (28-36). Only one study in rats (37) reported, after high-dose supplementation with wakame, an increase in adiponectin serum concentration and expression, as well as a downregulation of IL-6 expression.

This heterogeneity of results in the literature after carob and wakame supplementation could be explained by different factors. For example, we could first mention the heterogeneity of the populations involved (obesity, diabetes, hyperlipidemia, healthy subjects, gender, and so on); secondly the daily amount of wakame or carob administered, and the type of food (functional food, rice, solid, beverage, and so on), were different; finally, there was variability in intervention regimen time. However, the results on LDL-cholesterol were significant when carob was used in the interventions. So, we could summarize this group of studies by noting that in the literature beneficial effects on LDL-cholesterol have been identified with the use of carob, without any side effects as demonstrated with our design. We also have to take into account that the effect of other snack ingredients may also be important in the observed results, such as the amount of fat or its quality. Despite all the biological effects of wakame and carob mentioned in this and other studies, it is necessary to take into account that the potential healthy effect of these foods is supervised by the EFSA (European Food Safety Authority), and to date they have issued no favorable opinion on wakame or carob.

Limitations in our study include a small sample size and, secondly, the type of subjects enrolled (obese subjects with metabolic syndrome), the latter rendering our results not extrapolable to the general population. Thirdly, the low dose of wakame makes it difficult to observe effects on glucose metabolism, as has been demonstrated in other studies. Another limitation is the lack of intervention branches to analyze the snack with the functional ingredient individually, that is, a snack containing only wakame and a snack containing only carob. Finally, the presence of a high amount of fiber in the control snack allowed no differences to be shown on satiety between snacks.

In conclusion, our study indicates that a wakame- and carob-enriched snack induced a significant decrease in total cholesterol, LDL-cholesterol, and resistin levels as compared to a control snack, without any effects on food consumption, other cardiovascular parameters, and anthropometric parameters. Further research must be designed to evaluate different enriched foods with wakame and carob, and their potential effects on metabolism. Additionally, the acceptance by the population of this type of food was evaluated, which in our case was good during the clinical trial and in a previous sensory evaluation that had been carried out with healthy volunteers.

REFERENCES

- Hampel JS, Heaton CL, Taylor CA. Snacking patterns influence energy and nutrient intakes but not body mass index. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2003;16:3-11. DOI: 10.1046/j.1365-277X.2003.00417.x
- Ovaskainen ML, Reinuvuo H, Tapanainen H, Hannila ML, Korhonen T, Pakkala H. Snacks as an element of energy intake and food consumption. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006;60:494-501. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602343
- Berteus Forslund H, Torgerson JS, Sjostrom L, Lindroos AK. Snacking frequency in relation to energy intake and food choices in obese men and women compared to reference population. *International Journal of Obesity* 2005;29:711-9. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802950
- Green SM, Wales JK, Lawton CL, Blundell JE. Comparison of high-fat and high-carbohydrate foods in a meal or snack on short-term fat and energy intakes in obese women. *The British Journal of Nutrition* 2000;84:521-30. DOI: 10.1017/S0007114500001835
- Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalence of obesity in Spain. *Med Clin (Barc)* 2005;125(12):460-6. DOI: 10.1157/13079612
- Sharifirad G, Entezari MH, Kamran A, Azadbakht L. The effectiveness of nutritional education on the knowledge of diabetic patients using the health belief model. *J Res Med Sci* 2009;14:1-6.
- de Luis DA, de la Fuente B, Izaola O, Aller R, Gutiérrez S, Morillo M. Double blind randomized clinical trial controlled by placebo with a fos enriched cookie on satiety and cardiovascular risk factors in obese patients *Nutr Hosp* 2013;28(1):78-85.
- Pallela R, Na-Young Y, Kim SM. Anti-photoaging and photoprotective compounds derived from marine organisms. *Mar Drugs* 2010;8:1189-202. DOI: 10.3390/md8041189
- Nagayama I, Notsu A, Noda H, Otsuka Y. Relationship between dietary fiber intake and food intake patterns of the general population, evaluated by a regional nutrition survey. *Japanese Journal of Public Health* 1998;45:634-44.
- Ono A, Shibaoka M, Yano J, Asai Y, Fujita T. Eating habits and intensity of medication in elderly hypertensive outpatients. *Hypertens Res* 2000;23:195-200. DOI: 10.1291/hypres.23.195
- Hata Y, Nakajima K, Uchida J, Hidaka H, Nakano T. Clinical effects of brown seaweed, *Undaria pinnatifida* (wakame), on blood pressure in hypertensive subjects. *J Clin Biochem Nutr* 2001;30:43-53. DOI: 10.3164/jcbn.30.43
- Krotkiewski M, Aurell M, Holm G, Grimby G, Szczepanik J. Effects of sodium-potassium ion-exchanging seaweed preparation in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:483-8. DOI: 10.1093/ajh/4.6.483
- Tanemura Y, Yamanaka-Okumura H, Sakuma M, Nii Y, Taketani Y, Takeda E. Effects of the intake of *Undaria pinnatifida* (Wakame) and its sporophylls (Mekabu) on postprandial glucose and insulin metabolism. *J Med Invest* 2014;61(3-4):291-7. DOI: 10.2152/jmi.61.291
- Grasten SM, Juntunen KS, Poutanen KS, Gylling HK, Miettinen TA, Mykkanen HM. Rye bread improves bowel function and decreases the concentrations of some compounds that are putative colon cancer risk markers in middle-aged women and men. *J Nutr* 2000;130:2215-21. DOI: 10.1093/jn/130.9.2215
- Zunft HJ, Lueder W, Harde A, Haber B, Graubau HJ, Gruenwald J. Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia. *Adv Ther* 2001;18:230-6. DOI: 10.1007/BF02853169
- Pérez-Ollerós L, García-Cuevas M, Ruiz-Roso B. Influence of pulp and natural carob fiber on some aspects of nutritional utilization and lipidaemia. *Food Sci Tech Int* 1999;5:425-30. DOI: 10.1177/108201329900500508
- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
- Haber GB, Heaton KW, Murphy D. Depletion and disruption of dietary fiber. Effects on satiety, plasma glucose, and serum-insulin. *Lancet* 1977;1:679-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)90494-9
- Raben A, Tagliabue A, Astrup U. The reproducibility of subjective appetite scores. *Br J Nutr* 1995;73:517-30. DOI: 10.1079/BJN19950056
- Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502. DOI: 10.1093/clinchem/18.6.499
- Duart MJ, Arroyo CO, Moreno JL. Validation of an insulin model for the reactions in RIA. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1161-7. DOI: 10.1515/cclm.2002.203
- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-4. DOI: 10.1007/BF00280883
- Suominen P. Evaluation of an enzyme immunoassay to measure serum adiponectin concentrations. *Clin Chem* 2004;50:219-21. DOI: 10.1373/clinchem.2003.025833
- Meier U, Gressner M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, Ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry* 2004;50:1511-25. DOI: 10.1373/clinchem.2004.032482
- Pfutzner A, Langefeld M, Kunt T, Lobig M. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab* 2003;49:571-6.
- Lukaski H, Johnson PE. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-7. DOI: 10.1093/ajcn/41.4.810
- Mataix J, Mañas M. *Tablas de composición de alimentos españoles*. Ed: University of Granada; 2003.
- Teas J, Baldeon M, Chiriboga D, Davis J. Could dietary seaweed reverse the metabolic syndrome? *Asia Pac J Clin Nutr* 2009;18:145-57.
- Kim MJ, Chang UJ, Ee JS. Inhibitory effects of fucoidan in 3T3 L1 adipocyte differentiation. *Mar Biotechnol (NY)* 2008;3:34-7.
- Kim BM, Park JH, Kim DS, Kim YM, Jun JY, Jeong IH, et al. Effects of the Polysaccharide from the Sporophyll of Brown Alga *Undaria Pinnatifida* on Serum Lipid Profile and Fat Tissue Accumulation in Rats Fed a High-Fat Diet. *J Food Sci* 2016;81:1840-5. DOI: 10.1111/1750-3841.13335
- Papakonstantinou E, Orfanakos N, Farajian P, Kapetanakis A, Makariti I, Ha MA, et al. Short term effects of a low glycemic index carob-containing snack on energy intake, satiety and glycemic response in normal-weight, healthy subjects: results from two randomized trials. *Nutrition* 2017;42:12-9. DOI: 10.1016/j.nut.2017.05.011
- Bañuls C, Rovira S, Falcon R, Veses S, Monzo N, Víctor VM, et al. Chronic consumption of an inositol-enriched carob extract improves postprandial glycaemia and insulin sensitivity in healthy subjects: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* 2016;35:600-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.005
- Zunft HJ, Luder W, Harde A, Haber B, Graubau HJ, Koebnick C, et al. Carob pulp preparation rich in insoluble fiber lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemia patients. *Eur J Nutr* 2003;42:235-42. DOI: 10.1007/s00394-003-0438-y
- Ruiz Rosso B, Quintela JC, de la Fuente E, Haya J, Pérez-Ollerós L. Insoluble Carob Fiber Rich in Polyphenols Lowers Total and LDL Cholesterol in Hypercholesterolemic Subjects. *Plant Foods Hum Nutr* 2010;65:50-6. DOI: 10.1007/s11130-009-0153-9
- Gelissen JC, Brodie B, Eastwood MA. Effect of *Plantago ovata* (psyllium) husks and seeds on sterol metabolism: studies in normal and ileostomy subjects. *Am J Clin Nutr* 1994;59:395-400. DOI: 10.1093/ajcn/59.2.395
- Fukushima M, Nakano M, Morii Y, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K. Hepatic LDL receptor mRNA in rats is increased by dietary mushroom (*Agaricus bisporus*) fiber and sugar beet fiber. *J Nutr* 2000;130:2151-6. DOI: 10.1093/jn/130.9.2151
- Grasa-López A, Miliar-García Á, Quevedo-Corona L, Paniagua-Castro N, Escalona-Cardoso G, Reyes-Maldonado E, et al. *Undaria pinnatifida* and Fucoxanthin Ameliorate Lipogenesis and Markers of Both Inflammation and Cardiovascular Dysfunction in an Animal Model of Diet-Induced Obesity. *Mar Drugs* 2016;14(8). DOI: 10.3390/md14080148



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Variaciones de la ecocardiografía tras la cirugía bariátrica. Derivación biliopancreática vs. gastrectomía vertical

Variations in echocardiography after bariatric surgery. Biliopancreatic diversion vs. vertical gastrectomy

Juan Ramón Prieto Recio¹, José Ignacio Alonso Fernández², Inmaculada Fierro Lorenzo³, Jesús Rico Feijoo¹, Francisco Javier Tejero Pintor⁴, David Pacheco Sánchez⁴, Daniel A. de Luis Román⁵ y César Aldecoa Álvarez-Santullano¹

¹Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Río Carrón. Palencia. ³Ciencias de la Salud. Universidad Miguel de Cervantes. Valladolid. ⁴Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ⁵Cátedra de Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid. Valladolid

Resumen

Introducción: la obesidad se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial de primera magnitud por su relación con la morbilidad cardiovascular. Así, la cirugía bariátrica se plantea como una de las soluciones principales para la corrección del exceso de peso y, consecuentemente, la mejoría de las cardiopatías asociadas.

Objetivo: comparar la gastrectomía vertical (GV) con la derivación biliopancreática de tipo Scopinaro (DBP) para observar la repercusión, desde el punto de vista ecocardiográfico, de los cambios que se producen en la estructura cardíaca tras la cirugía. Además, evaluar el resultado quirúrgico en función de la escala BAROS.

Material y métodos: se recogieron los resultados de la ecocardiografía incluida en el estudio preoperatorio de los pacientes candidatos a cirugía bariátrica de nuestro hospital, intervenidos en un periodo de 2 años (de enero 2014 a diciembre 2015), junto a los datos antropométricos y de comorbilidad. Estos se compararon con los resultados postoperatorios medidos a los 3 años de la cirugía.

Resultados: finalmente se seleccionaron 26 pacientes (13 GV y 13 DBP), con una edad media de 42 años. GV: IMC inicial de $44,6 \pm 17,1$; IMC final de $31,8 \pm 11,3$ ($p < 0,01$). DBP: IMC inicial de $48,1 \pm 14,2$; IMC final de $32,7 \pm 11,0,4$ ($p < 0,01$). Ecocardiografía: función sistólica normal: 100% vs. 92%; función diastólica normal: 88,5% vs. 69,2%; sin valvulopatía: 80% vs. 69%; aurícula izquierda normal: 76,9% vs. 73,1% ($p > 0,05$); HTA: 38% vs. 19% ($p < 0,05$), en el preoperatorio y postoperatorio, respectivamente.

Conclusiones: no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados con técnicas diferentes, si bien pudo encontrarse un ligero deterioro de la función diastólica en ambos grupos. Las comorbilidades asociadas a la obesidad mejoraron en ambos grupos y el grado de evaluación de la cirugía fue positivo. La escasa variación de la ecocardiografía hace replantearse su uso sistemático en el preoperatorio de estos pacientes por el bajo índice coste-beneficio.

Palabras clave:

Cirugía bariátrica.
Pérdida de peso.
Ecocardiografía.

Abstract

Introduction: obesity has become a worldwide health problem due to its relationship with cardiovascular morbidity, thus bariatric surgery is considered as one of the main solutions for the correction of excess weight and, consequently, the improvement of its associated heart diseases.

Objective: to compare vertical gastrectomy (VG) and biliopancreatic diversion (BPD) by observing echocardiographic characteristics both before and after surgery, as well as to evaluate surgical outcome in terms of the BAROS scale.

Methods: results were collected from the echocardiographic testing requested for the preoperative study of patients who underwent surgery over the course of 24 months (from January 2014 to December 2015), as well as their anthropometric data. These were compared with postoperative parameters measured at 3 years after surgery.

Results: finally, 26 patients were selected (13 VG and 13 BPD) with a mean age of 42 yrs. VG: initial BMI: 44.6 ± 17.1 ; final BMI: 31.8 ± 11.3 ($p < 0.01$); BPD: initial BMI: 48.1 ± 14.2 ; final BMI: $32.7 \pm 11.0,4$ ($p < 0.01$). Echocardiography: normal systolic function: 100% vs 92%; normal diastolic function: 88.5% vs 69.2%; no valvulopathy: 80% vs 69%; normal left atrium: 76.9% vs 73.1% ($p > 0.05$); HTA: 38.5% vs 19.2% ($p < 0.05$), preoperatively and postoperatively, respectively.

Conclusions: no significant differences were found between the two groups studied with different techniques, although a slight deterioration in diastolic function was found in both groups. The comorbidities associated with obesity improved in both groups, and the surgery was scored as positive. The scant variation revealed by echocardiography prompts to reconsider its systematic preoperative use in these patients given the low cost-benefit ratio.

Keywords:

Bariatric surgery.
Weight loss.
Echocardiography.

Recibido: 11-10-2019 • Aceptado: 12-02-2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Prieto Recio JR, Alonso Fernández JI, Fierro Lorenzo I, Rico Feijoo J, Tejero Pintor FJ, Pacheco Sánchez D, de Luis Román DA, Aldecoa Álvarez-Santullano C. Variaciones de la ecocardiografía tras la cirugía bariátrica. Derivación biliopancreática vs. gastrectomía vertical. Nutr Hosp 2020;37(3):474-482

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02907>

Correspondencia:

Juan Ramón Prieto Recio. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Río Hortega. Calle Dulzaina, 2. 47012 Valladolid
e-mail: jpry@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La obesidad hoy en día es una patología con alta prevalencia a nivel mundial y en nuestro medio alcanza a más del 21% de la población (1). La pérdida de peso supone una de las mejores terapias para mejorar el perfil cardiovascular y reducir el riesgo de muerte ya que hay una relación establecida entre obesidad y comorbilidad (hipertensión arterial, diabetes mellitus e incluso cáncer) (2). La obesidad es un factor de riesgo independiente de hipertrofia ventricular izquierda, riesgo coronario y muerte por cualquier causa (3). Las alteraciones cardíacas en la obesidad incluyen una adaptación estructural con hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de las cavidades cardíacas, anomalías funcionales diastólicas y potencialmente insuficiencia cardíaca franca (3).

Cuando las demás estrategias de pérdida de peso han fracasado, la cirugía bariátrica se postula como una terapia que consigue una pérdida ponderal estable y duradera, considerándose que el resultado es excelente cuando el PSP (porcentaje de sobrepeso perdido) supera el 75% y el IMC (índice de masa corporal) baja de 30 kg/m² (4). Las alteraciones cardíacas asociadas a la obesidad pueden verse reducidas tras la cirugía; sin embargo, hay poca información disponible acerca de cómo responden las diferentes formas de adaptación a la cirugía bariátrica o cuál es el resultado esperable en función de la técnica quirúrgica empleada.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar las modificaciones de la ecocardiografía que se producen después de la pérdida de peso conseguida con la cirugía bariátrica, según la técnica quirúrgica empleada, con la intención de obtener información que permita contar con nuevos criterios en la indicación de estos procedimientos, dada la reducida bibliografía al respecto. El estudio se complementó con la escala BAROS (*Bariatric Analysis and Reporting Outcome System*), sistema de evaluación y análisis de resultados de la cirugía de la obesidad, administrada el mismo día de la ecocardiografía postoperatoria; esta escala comprende el PSP, las comorbilidades, un cuestionario de calidad de vida (autoestima, física, social, laboral y sexual) y las oscilaciones antropométricas derivadas de la intervención.

La hipótesis inicial fue que tanto la GV como la DBP mejorarían los patrones ecocardiográficos a los 3 años de la cirugía, sin diferencia entre ambos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional con un antes y un después de la cirugía, de seguimiento longitudinal, ambispectivo hacia adelante, con análisis de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica (GV o DBP) en el periodo de enero 2014 a diciembre 2015 en nuestro centro (Fig. 1); los resultados se compararon con los datos obtenidos a los 3 años de seguimiento.

Para su elaboración se establecieron diferentes métodos para la consecución de los objetivos planteados.

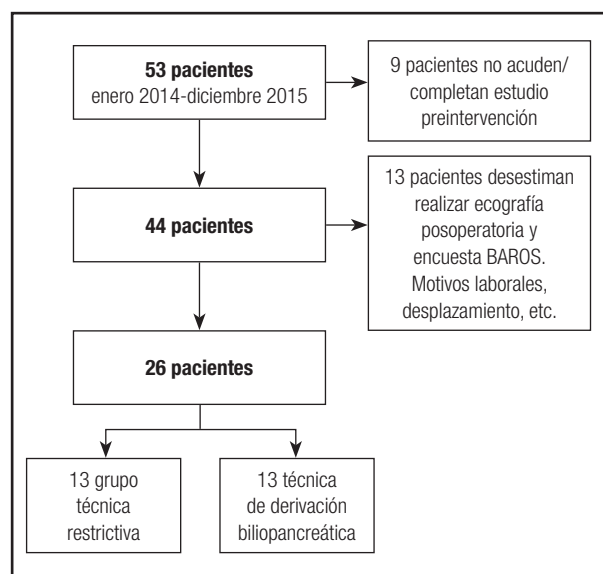


Figura 1.

Diagrama de selección de pacientes.

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

La talla, el peso del paciente, el IMC y el porcentaje de sobrepeso perdido (PSP).

ECOCARDIOGRAFÍA

Los estudios de ecocardiografía se realizaron en el postoperatorio utilizando un equipo disponible comercialmente, el Vivid S5® (GE Healthcare, Waukesha, WI, EE. UU.), equipado con una sonda de 2,5 MHz. El estudio ecocardiográfico transtorácico se realizó según las recomendaciones de la *European Society of Echocardiography*. Todas las mediciones se realizaron en una estación de trabajo de posprocesado EchoPAC® (GE Healthcare, Waukesha, WI, EE. UU.), evaluando los parámetros de la función sistólica y diastólica, la hipertrofia ventricular izquierda, la dilatación de la aurícula izquierda y las alteraciones valvulares, citando a los pacientes fuera de los horarios de consulta habitual para ahorrar costes al sistema público.

Los estudios preoperatorios procedieron de las historias clínicas y habían sido realizados habitualmente por los servicios de cardiología de los hospitales correspondientes.

COMORBILIDAD

La encuesta BAROS evaluó las comorbilidades que tenía el paciente y su evolución tras la cirugía (HTA en términos de antihipertensivos antes y después de la cirugía, DM en términos de antidiabéticos antes y después de la cirugía, CPAP sí o no), lo

mismo que las complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica y las reintervenciones. Ello se complementó con información sobre distintos aspectos sociales, físicos, sexuales y de calidad de vida, junto con el PSP. Se realizó en la misma cita del ecocardiograma postoperatorio previo consentimiento informado verbal del paciente.

El análisis de los datos contempló las variables continuas, expresadas como media $\pm$ desviación estándar o mediana (intervalo intercuartílico) en caso de asimetría. Las variables categóricas se expresaron en valor absoluto y porcentaje. Para todos los tests estadísticos, el nivel de significación se estableció en una $\alpha = 0,05$; por lo tanto, hubo diferencias significativas en caso de $p < 0,05$ y no significativas si $p > 0,05$. El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, aportando tablas de contingencia para las variables categóricas según el tipo de cirugía y la correspondiente prueba del chi cuadrado.

En las tablas de 2×2 , cuando la frecuencia esperada fue menor de 5, en vez del chi cuadrado se utilizó el estadístico exacto de Fisher.

Las variables que corresponden a edad, IMC, tiempo desde la cirugía, PSP y puntuación total de la escala BAROS siguen una distribución normal aplicando el test correspondiente, contemplándose las medias y la "t" de Student; dependiendo de si había o no homogeneidad de la varianza, se aplicó el test correspondiente.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES

La edad media de los 26 pacientes incluidos en el estudio fue de 41,8 años, con un intervalo de entre 21 y 68 años (Fig. 2). El 73% de los pacientes eran mujeres (19) mientras que los hombres representaban un 26.9% (7).

El IMC inicial del total pasó de 46,4 (37,0-61,8) a 32,3 (21,4-44,1). El tiempo que transcurrió entre la cirugía y la realización de la encuesta, junto a la ecocardiografía postoperatoria, fue de $35,3 \pm 4,2$ meses en el grupo de GV por $39,3 \pm 6,8$ meses en el grupo de DBP, sin diferencias significativas ($p > 0,05$).

Respecto al porcentaje de sobrepeso perdido, este fue del 66,5% ($\pm 20,1$) para el grupo de GV y del 66,7% ($\pm 24,7$) para el de DBP, sin diferencias significativas ($p > 0,05$).

Así mismo, en cuanto a la evaluación general de la encuesta BAROS, no se obtuvo ninguna diferencia significativa ($p > 0,05$) entre ambos grupos: 5,32 ($\pm 1,6$) para GV y 5,04 para DBP ($\pm 1,1$).

La edad media del grupo de DBP fue de 39,6 años, ligeramente inferior a la del grupo de GV, que fue de 44,0 años. También hubo predominio de mujeres intervenidas mediante GV (12 a 1) frente al grupo de DBP, donde fueron intervenidas 7 mujeres y 6 hombres.

En cuanto al IMC inicial del grupo de DBP, de 48,1, este se redujo a 32,7 tras la cirugía, mientras que el grupo de GV tenía un IMC inicial de 44,6 que pasó a 31,8.

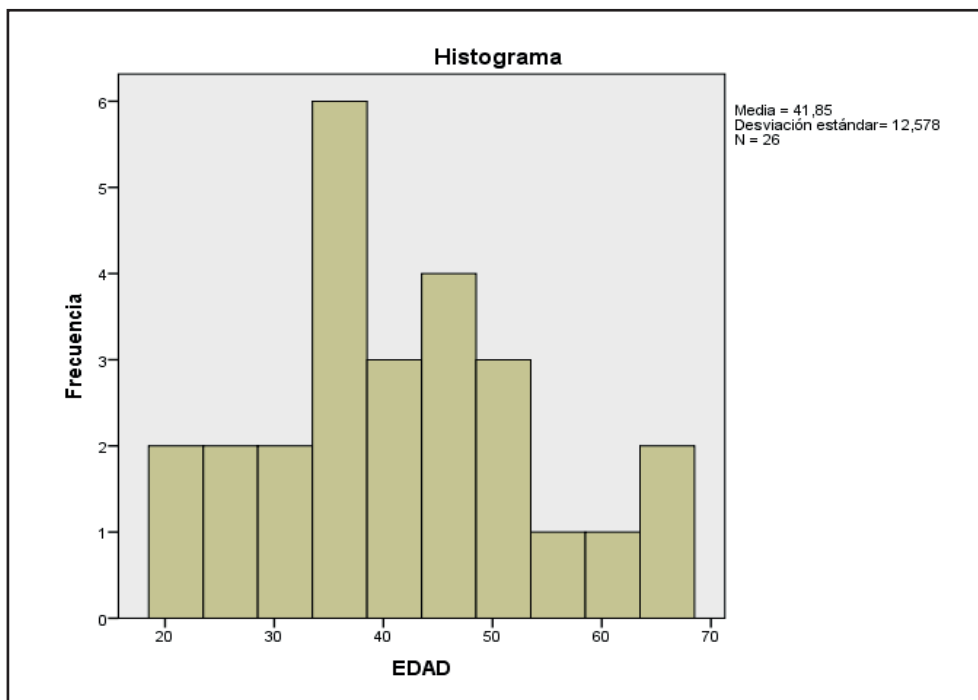


Figura 2.

Distribución por edad global.

MODIFICACIONES CARDIOLÓGICAS TRAS LA CIRUGÍA (Tabla I)

Inicialmente, la función sistólica (FS) era normal en el 100% de los casos, mientras que en la evaluación postoperatoria 2 pacientes pasaron a disfunción leve (7,7% de los casos), sin obtenerse el cálculo estadístico.

Al igual que la función sistólica, la mayor parte de los pacientes, 23 de 26, presentaban una función diastólica normal (78,3%); de estos, 2 (8,7%) pasaron a una situación peor de alteración de la relajación y 3 (13%) incluso a presentar un patrón pseudonormal. Uno de los 2 pacientes que inicialmente presentaban una alteración de la relajación empeoró y pasó a presentar un patrón pseudonormal. El único paciente que tenía el patrón pseudonormal de inicio no cambio su estado. En el cálculo estadístico se obtiene una diferencia significativa entre la situación diastólica preoperatoria y la postoperatoria ($p < 0,05$).

En la evaluación preoperatoria se registraron 10 casos que presentaban HVI (hipertrofia del ventrículo izquierdo) leve, de los que 7 (70%) pasaron a HVI moderada, 2 (20%) normalizaron su situación y 1 (10%) no cambio su estado.

Del resto de pacientes sin HVI inicial, 2 pasaron a HVI leve (12%), permaneciendo el resto en situación de normalidad. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el antes y el después de la cirugía.

En cuanto a la detección de alguna alteración valvular (insuficiencia mitral o tricúspide) previa a la intervención, no había ninguna en 21 pacientes; después de la cirugía se identificaron VP (valvulopatías) leves en 5 casos (23,8%). Del resto de pacientes con VP leve al inicio (5 casos), 2 se normalizaron y 3 permanecieron con VP leve. No se apreciaron diferencias significativas entre el antes y el después de la cirugía ($p > 0,05$).

Se valoró fundamentalmente la aurícula izquierda (AI), que tenía un tamaño dentro del rango de la normalidad en 20 pacientes; en

4 de ellos, la aurícula aumentó de diámetro en el postoperatorio. Entre los 6 que antes de la cirugía presentaban dilatación de la AI, en 3 se normalizó el tamaño (50%) mientras que el resto permanecieron con las mismas medidas. En el cálculo no se apreciaron diferencias significativas para esta categoría ($p > 0,05$).

VARIACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS TRAS LA CIRUGÍA SEGÚN LA TÉCNICA EMPLEADA (Tabla II)

La función sistólica preoperatoria de ambos grupos era normal en todos los casos. En cuanto a la situación postoperatoria, si se comparan los 2 grupos, no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$), aunque se describe que 2 de los 13 casos intervenidos mediante DBP pasaron a situación de disfunción leve cuando al principio tenían una función normal.

Si se compara la función diastólica previa a la cirugía, no se apreció ninguna diferencia significativa ($p > 0,05$) entre ambos grupos, habiéndose descrito 2 casos con alteración de la relajación en el grupo de GV y 1 con patrón pseudonormal en el de DBP.

En cuanto a la evolución en el postoperatorio, un paciente del grupo de DBP pasó de normal a alteración de la relajación; además, aparecieron 2 casos de patrón pseudonormal. En el grupo de GV también hubo 2 casos con el mismo patrón. A pesar de ello, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos y sí hubo tendencia a un peor resultado en ambos grupos.

La presencia de HVI en el preoperatorio afectaba al 30% de los pacientes del grupo de DBP y al 46,2% de los del grupo de GV, sin diferencias significativas ($p > 0,05$). Sin embargo, se obtuvieron resultados dispares en el postoperatorio: hubo un incremento en los distintos grados de HVI en ambos grupos, aunque en la comparación entre ellos no se apreciaron diferencias significativas ($p < 0,05$).

Tabla I. Características ecocardiográficas de los pacientes analizados antes y después de la cirugía

		Preoperatorio		Posoperatorio		Valor p
Función sistólica	Normal	26	100,0%	24	92,3%	NC
	Disfunción leve	0	0,0%	2	7,7%	
Función diastólica	Normal	23	88,5%	18	69,2%	0,04
	Alteración de relajación	2	7,7%	3	11,5%	
	Patrón pseudonormal	1	3,8%	5	19,2%	
Hipertrofia VI	Normal	16	61,5%	16	61,5%	< 0,01
	Leve	10	38,5%	3	11,5%	
	Moderada	0	0,0%	7	26,9%	
Valvulopatía	Normal	21	80,8%	18	69,2%	0,28
	Leve	5	19,2%	8	30,8%	
Aurícula izquierda	Normal	20	76,9%	19	73,1%	0,29
	Aumentada	6	23,1%	7	26,9%	

NC: no calculado.

Tabla II. Características ecocardiográficas de los pacientes analizados según el tipo de cirugía

		DBP		GV		p valor
Función sistólica POST	Normal	11	84,60%	13	100%	0,48
	Disfunción leve	2	15,40%	0	0%	
Función diastólica PREOP	Normal	12	92,30%	11	84,60%	0,21
	Alteración de relajación	0	0%	2	7,70%	
	Patrón pseudonormal	1	7,70%	0	3,80%	
Función diastólica POST	Normal	10	76,90%	8	61,50%	0,68
	Alteración de relajación	1	7,70%	2	15,40%	
	Patrón pseudonormal	2	15,40%	3	19,20%	
Hipertrofia VI PREOP	Normal	9	69,20%	7	53,80%	0,68
	Leve	4	30,80%	6	46,20%	
Hipertrofia VI POST	Normal	7	53,80%	9	69,20%	0,18
	Leve	3	23,10%	0	0%	
	Moderada	3	23,10%	4	30,80%	
Valvulopatía PREOP	Normal	10	76,90%	11	84,60%	1
	Leve	3	23,10%	2	15,40%	
Valvulopatía POST	Normal	7	53,80%	11	84,60%	0,20
	Leve	6	46,20%	2	15,40%	
Aurícula izquierda PREOP	Normal	10	76,90%	10	76,90%	1
	Aumentada	3	23,10%	3	23,10%	
Aurícula izquierda POST	Normal	9	69,20%	10	76,90%	1
	Aumentada	4	30,80%	3	23,10%	

PREOP: preoperatorio; POST: postoperatorio; VI: ventrículo izquierdo; DBP: derivación bilio-pancreática.

La situación de la que partían ambos grupos en cuanto a detección de alguna VP, fundamentalmente insuficiencia mitral, fue similar en el preoperatorio, con un 23% y un 15% de casos en los grupo de DBP y GV, respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$). En el postoperatorio hubo un incremento en el grupo de DBP, donde la tasa de VP pasó de un 23% a un 46%, aunque sin detectarse diferencias significativas respecto al grupo de GV, que se mantuvo en un 15%. Ambos grupos se comportaron en el preoperatorio de forma similar en cuanto a la dilatación de la aurícula izquierda (23%), y en ambos existió un ligero incremento de dicha dilatación auricular en el postoperatorio, sin diferencias entre ambos.

EVALUACIÓN DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA A TRAVÉS DE LA ENCUESTA BAROS (Tabla III)

Las comorbilidades, tanto las mayores como las menores, fueron evaluadas en diferentes categorías; en términos generales, un 61,5% de los pacientes intervenidos mediante GV mejoraron en alguno de los términos, frente a un 38,5% con la técnica DBP, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

La HTA preoperatoria, presente en el 30,8% de los pacientes del grupo de DBP y en el 46,2% del grupo de GV, mejoró en el postoperatorio de los 2 grupos, pero sin haber diferencias significativas entre ambos ($p > 0,05$).

La diabetes mellitus (DM), comorbilidad habitual del paciente obeso, afectaba al 23% del grupo de DBP y al 30% del grupo de GV antes de la cirugía, sin haber diferencias entre los 2 grupos ($p > 0,05$); en el postoperatorio evolucionó a mejor, remitiendo en hasta un 7% en ambos grupos.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al número de pacientes que presentaban síndrome de apnea del sueño en tratamiento con CPAP ($p > 0,05$) antes de la intervención; en el postoperatorio se observó una mejoría en ambos grupos, aunque sin haber diferencias significativas entre ambos ($p > 0,05$).

Las complicaciones médico-quirúrgicas asociadas a la cirugía comprenderían la infección (dehiscencia, absceso, etc.), las alteraciones del tránsito (oclusión, fistula, *dumping*, etc.), la hemorragia, la muerte y otros problemas como vómitos, malabsorción y diarrea, entre otros, calificándose como mayores y menores según su gravedad y sin haber diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$).

Tabla III. Características clínicas de los pacientes analizados según el tipo de cirugía

		DBP		GV		Valor p
Sexo	Mujer	7	53,80%	12	92,30%	0,73
	Hombre	6	46,20%	1	7,70%	
Comorbilidades asociadas	Sin cambios	8	61,50%	5	38,50%	0,29
	Mejorada	2	15,40%	2	15,40%	
	Una mayor resuelta	2	15,40%	6	46,20%	
	Todas mayores resueltas	1	7,70%	0	0,00%	
Complicaciones POST	Menor	1	25,00%	0	0,00%	0,35
	Mayor	3	75,00%	3	100,00%	
Reintervención	Sí	8	61,54%	4	30,77%	0,50
	No	5	38,46%	9	69,23%	
BAROS	Regular	1	7,70%	1	7,70%	0,84
	Buena	2	15,40%	2	15,40%	
	Muy buena	6	46,20%	4	30,80%	
	Excelente	4	30,80%	6	46,20%	
HTA PREOP	No	9	69,20%	7	53,80%	0,68
	Sí	4	30,80%	6	46,20%	
HTA POST	No	11	84,60%	10	76,90%	1
	Sí	2	15,40%	3	23,10%	
DM PREOP	No	10	76,90%	9	69,20%	0,65
	Sí	3	23,10%	4	30,80%	
DM POST	No	12	92,30%	12	92,30%	1
	Sí	1	7,70%	1	7,70%	
CPAP PREOP	No	10	76,90%	11	84,60%	0,61
	Sí	3	23,10%	2	15,40%	
CPAP POST	No	13	100,00%	12	92,30%	1
	Sí	0	0,00%	1	7,70%	
IMC PREOP		48.185	14,21	44.600	7,19	< 0,01
IMC POST		32.769	10,44	31.885	11,38	

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; PREOP: preoperatorio; POST: postoperatorio; IMC: índice de masa corporal.

Los pacientes reintervenidos por hemorragia, infección o defecto en la técnica, e incluso por eventración o colecistectomía, fueron un 61% para la DBP y un 31% para la GV, sin encontrarse diferencias significativas. Así, en el grupo de la DBP se reintervino a un paciente por ineficacia del procedimiento, a otro por hemorragia de la arteria cística y a un tercero por dehiscencia de suturas, mientras que en el grupo de la GV se intervino a un paciente por dehiscencia de suturas, a otro para rehacer la técnica inicial y a otro por hemorragia de arteria esplénica; el resto de las intervenciones fueron de menor gravedad.

El resultado final que se obtuvo con el sistema de evaluación BAROS, que puntúa la PSP, las comorbilidades y la calidad de vida, ordenado todo ello en categorías desde el fallo hasta el resultado excelente, fue que en ambos grupos un 77% presenta-

ron una evaluación excelente o muy buena, sin apreciarse ninguna diferencia significativa ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

Este trabajo analizó una serie de paciente intervenidos de cirugía bariátrica en un hospital de ámbito europeo, evaluando fundamentalmente sus características morfo-funcionales, medidas mediante ecocardiografía, así como la evaluación complementaria de la encuesta BAROS.

Dado que el centro hospitalario es de referencia regional en cirugía bariátrica y en él se realizan tanto la técnica mixta como la restrictiva, se formaron dos grupos, según la técnica quirúrgica

empleada, de forma que pudiera compararse la modificación de los patrones ecocardiográficos a medio plazo entre ellos, con la intención de comprobar cuál de las dos modalidades ofrece mejores resultados.

También se tuvo en cuenta si el uso de pruebas complementarias como la ecocardiografía era imprescindible en la evaluación preoperatoria, y se evaluaron la satisfacción del paciente y el resultado de la cirugía.

La población obtenida inicialmente, de 53 pacientes operados a lo largo de 2 años, se vió reducida por distintas causas (falta de ecocardiograma, no asistencia al control postoperatorio, etc.) a 26 pacientes. Esta muestra es comparable a la de otros estudios reflejados en el metaanálisis de Cuspidi y cols. (5), en el que se evaluaron 23 trabajos de características similares y en el que las muestras de todos los estudios oscilaban entre 12 y 66 pacientes, excepto uno que contó con 354.

En cuanto a la distribución por técnica quirúrgica, la muestra se repartió al 50% entre la DBP y la GV debido a que en los años del estudio la tendencia del hospital era a hacer cada vez más GV y menos DBP, tanto por los buenos resultados de la primera como por ser esta una técnica más sencilla, con una curva de aprendizaje más corta. En su revisión, Acquafresca y cols. (6), con 18 trabajos que habían comparado ambas técnicas, se manifiestan en el mismo sentido.

Los datos de nuestro perfil poblacional, en cuanto a edad, sexo e IMC, se asemejaron a los de otros estudios de nuestro entorno (7), siendo los pacientes mayoritariamente mujeres en la cuarta década de la vida y con obesidad de grado III. Es cierto que la superobesidad es más habitual entre la población americana, como refleja el estudio de Ippish (8) de 2008 sobre 38 pacientes con IMC de 60 y una edad media de 16 años, en el ámbito de la adolescencia.

La reducción del IMC de 46,4 a 32,3 fue comparable a la de otras series de la revisión de Acquafresca y cols. (6), al igual que la comparación del PSP, en el que no hubo diferencias significativas.

Respecto al tiempo que transcurrió entre la cirugía y el control ecocardiográfico, aproximadamente 3 años, este entra en el rango de la amplia revisión de Cuspidi y cols. (5), que osciló de 3 meses a 4 años, con una media cercana a los 2 años.

El uso sistemático de la ecocardiografía preoperatoria para la cirugía bariátrica podría replantearse en términos de coste-beneficio, reservándola para pacientes que tengan patología cardiovascular conocida; sin embargo, su uso generalizado fue el que nos permitió la realización del estudio. En un estudio (9), en el que la ecocardiografía no fue coste-efectiva, la valoración preanestésica del paciente asintomático cardiovascular recopiló 96 exploraciones, de las que 9 fueron patológicas (6 casos de HVI, 3 de función sistólica levemente deprimida y 1 de alteración perioperatoria con fibrilación auricular), estimándose que cada prueba había costado 80,23 euros (9).

La función sistólica fue normal en todos los pacientes al inicio del estudio. Dos empeoraron tras la cirugía de DBP, pero sin encontrarse diferencias estadísticas entre los 2 grupos en el postoperatorio. En un estudio de 63 obesos, de los que 28 se sometieron a cirugía bariátrica, pudieron mejorar algunos patro-

nes ecocardiográficos, aunque no se vió que mejorara la FEVI (10). Sin embargo, la mayoría de los estudios iban orientados hacia una mejoría de la función sistólica independiente de la cirugía. Así, Leung y cols. (11) estudiaron a 8 pacientes con GV en los que mejoraron la función sistólica y la diabetes. Hsuan y cols. (12) observaron también una mejoría de la función sistólica en 66 pacientes a los 3 meses de la intervención. Incluso el estudio de Owan y cols. (13) iba en la misma dirección, con 423 pacientes estudiados a los 2 años. El estudio de González y cols. (14), realizado en España, también obtuvo resultados favorables y, aunque la revisión realizada por Grapsa y cols. (15) demostró una mejoría de la función sistólica, en ella se recomendaba la realización de nuevos estudios para alcanzar resultados concluyentes. Aggarwal y cols. (16), en una revisión sistemática reciente, de 2016, observaron beneficios sobre la función sistólica y la estructura miocárdica, pero también recomendaron la realización de más estudios comparativos para determinar la mejor cirugía en cuanto a su repercusión cardíaca, como fue el nuestro.

En los resultados del preoperatorio, en cuanto a la función diastólica no se encontraron diferencias entre los 2 grupos; tampoco en el postoperatorio, aunque en algunos pacientes cambió el estado a peor categoría con significación estadística. Los pacientes obesos presentaban frecuentemente remodelado excéntrico y con la cirugía se normalizaba el patrón geométrico. Sin embargo, la disfunción diastólica podría llegar a ser permanente (3).

En el metaanálisis de Cuspidi y cols. (5) se registró una mejor función diastólica al reducirse el grosor relativo de la pared, mejorando el flujo mitral y disminuyendo el tamaño de la aurícula izquierda.

Hay estudios, como los de Leung y cols. (11), González y cols. (14) y Hernández y cols. (17), en los que se constató una mejoría de la función diastólica y, aunque Grapsa (15) también observaba la mejoría, recomienda más estudios para poder determinarla de forma concluyente. Sin embargo, Luaces y cols. (18), en un seguimiento de 61 pacientes al año de la cirugía, explicaron que en aquellos en que mejoró la función renal también lo hizo la función diastólica cuando esta era anormal previamente; sin embargo, los patrones diastólicos no mejoraron a pesar de hacerlo la geometría del ventrículo izquierdo.

En nuestro estudio hubo tendencia al incremento de la hipertrofia ventricular izquierda tras la cirugía, no encontrándose diferencias entre los 2 grupos. En el mencionado metaanálisis se redujeron la masa del ventrículo izquierdo y el grosor relativo de la pared, situación que ya se mencionaba en otros estudios (12,13) y que se relaciona con el control del metabolismo neurohormonal, la diabetes, la adiponectina, los ácidos grasos libres y, también, con una mejoría de la hipertensión arterial, la frecuencia cardíaca y la resistencia a la insulina.

Hemos encontrado un estudio incluido en el metaanálisis (5) donde el índice de masa del VI pasó de 138 g/m² a 145 g/m², y en nuestro entorno español hay otro (17) en la misma dirección, en el que se observó una reducción del grosor relativo de la pared pero sin cambios en el índice de masa ventricular.

Según el estudio, no se encontraron diferencias significativas entre el antes y el después de la cirugía en los pacientes con algún

Tabla IV. Evolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad de los pacientes analizados, antes y después de la cirugía, e IMC

		Preoperatorio		Postoperatorio		Valor p
Hipertensión arterial	No	16	61,5%	21	80,8%	< 0,01
	Sí	10	38,5%	6	19,2%	
Diabetes mellitus	No	19	73,1%	24	92,30%	0,06
	Sí	7	26,9%	2	7,70%	
CPAP	No	21	80,8%	25	96,2%	0,19
	Sí	5	19,2%	1	3,8%	
Otras comorbilidades	No	12	46,2%	14	53,8%	0,26
	Sí	14	53,8%	12	46,2%	
IMC		46,38		32,32		< 0,01

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; IMC índice de masa corporal.

tipo de alteración valvular leve que pudiera haberse detectado en el preoperatorio, así como en aquellos con posible dilatación de la aurícula izquierda. En este sentido se ha observado en algunos casos una disminución del tamaño de la aurícula izquierda (5).

Tras la cirugía bariátrica encontramos una reducción de los pacientes que presentaban comorbilidades, fundamentalmente hipertensión arterial, diabetes y síndrome de apnea del sueño además de otras menores (Tabla IV). En cuando a la diabetes, una revisión de 18 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, a través de PubMed y Chocrane, no encontró diferencias entre las medidas de control glucémico (6), que mejoraron con las dos intervenciones.

En el estudio de Jemthel y cols. (19), tanto las técnicas restrictivas como las mixtas redujeron la presencia de hipertensión y apnea del sueño, repercutiendo en la masa del ventrículo izquierdo. Y en el amplio trabajo de Owan y cols. (13) sobre 423 pacientes, mejoraron la hipertensión, la dislipemia y la resistencia a la insulina.

No hubo diferencias significativas, entre los 2 grupos en cuanto a la descripción de las complicaciones relacionadas con la cirugía ni en las reoperaciones, datos que se relacionan con la amplia revisión de Acquafresca et al. (6), que encuentra un mayor tiempo quirúrgico y un aumento no significativo de la morbilidad para las técnicas mixtas.

Existen complicaciones menores que aparecen según la técnica: así, en el estudio de Esteban et al. (20), la mayoría de los pacientes sometidos a técnicas mixtas precisaron hierro, vitamina B₁₂, calcio, vitamina D y ocasionalmente cinc y magnesio, aunque también fue frecuente la intolerancia a la lactosa.

Los resultados de la evaluación de la cirugía se estandarizaron (21) y desde entonces se han reproducido ampliamente. Este sistema define 5 posibles resultados, desde el fallo hasta el resultado excelente. Analiza de forma simple, objetiva y basada en la evidencia el resultado quirúrgico. En nuestro caso, sin encontrar diferencias significativas entre los 2 grupos, sí se obtuvo un resultado entre muy bueno y excelente en el 77% de los casos en el momento de la evaluación postoperatoria.

CONCLUSIONES

- No existieron diferencias significativas entre los 2 tipos de cirugía respecto a la repercusión ecocardiográfica postoperatoria realizada a los 3 años de la misma.
- Se detectó un ligero empeoramiento de la función diastólica y de la hipertrofia del ventrículo izquierdo tras la cirugía en ambos grupos de forma significativa, así como de la función sistólica.
- No se observaron diferencias tras la cirugía en cuanto al tamaño de la aurícula izquierda y la existencia de alteraciones valvulares.
- La evaluación de la cirugía detectó una buena evolución de las comorbilidades (HTA, SAOS, DM2, etc.) con ambas técnicas quirúrgicas, así como de la percepción de la calidad de vida del paciente.
- La escasa repercusión de las modificaciones cardiológicas podría replantear el uso sistemático de la ecocardiografía como exploración preoperatoria con el consiguiente ahorro económico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Alberdi Aresti G, Ramos Carreira N, Lázaro Masado S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. Res Esp Cardiol 2016;69(6):579-87. DOI: 10.1016/j.recsep.2016.02.010
2. OECD. Obesity and the Economics of Prevention. Fit not fat; 2010.
3. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010;363(23):2211-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1000367
4. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvado J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. Rev Esp Obes 2004;4:223-49.
5. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G. Effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review and meta-analysis. Am J Hypertens 2014;27(2):146-56. DOI: 10.1093/ajh/hpt215
6. Acquafresca PA, Palermo M, Duza GE, Blanco LA, Serra EE. Bypass gástrico vs manga gástrica: comparación de resultados sobre diabetes tipo 2,

- descenso de peso y complicaciones. Revisión de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2015;45(2).
7. Luaces M, Cachafeiro V, García-Muñoz-Najar A, Medina M, González N, Cacer E, et al. Modificaciones anatomofuncionales del corazón en la obesidad mórbida. Cambios tras la cirugía bariátrica. *Revista Española de Cardiología* 2012;65(1):14-21. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.06.018
 8. Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, Wang B, Khoury PR, Witt SA, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(14):1342-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.029
 9. Melero Lloret J, Sanchis Herrero A, Simoes Valente AR, Ernesto Briatore A, Soriano Navarro CJ, García Palomar C, et al. ¿Debe incluirse la ecocardiografía en el preoperatorio de la cirugía bariátrica? *Rev Esp Cardiol* 2016;1:6019-251.
 10. Koshino Y, Villarraga HR, Somers VK, Miranda WR, Garza CA, Hsiao JF, et al. Changes in myocardial mechanics in patients with obesity following major weight loss after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(6):1111-8. DOI: 10.1002/oby.20168
 11. Leung M, Xie M, Durmush E, Leung DY, Wong VW. Weight Loss with Sleeve Gastrectomy in Obese Type 2 Diabetes Mellitus: Impact on Cardiac Function. *Obes Surg* 2016;26(2):321-6. DOI: 10.1007/s11695-015-1748-x
 12. Hsuan CF, Huang CK, Lin JW, Lin LC, Lee TL, Tai CM, et al. The effect of surgical weight reduction on left ventricular structure and function in severe obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(6):1188-93. DOI: 10.1038/oby.2010.42
 13. Owan T, Avelar E, Morley K, Jiji R, Hall N, Krezowski J, et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):732-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.017
 14. González-Ortega M, Pérez-Paredes M, Illán-Gómez F, Orea-Soler I, Parreño-Caparrós E, Arjonilla-Sanpedro E, et al. Cambios morfológicos y funcionales cardíacos en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(Supl. 3):4012-2.
 15. Grapsa J, Tan TC, Paschou SA, Kalogeropoulos AS, Shimony A, Kaier T, et al. The effect of bariatric surgery on echocardiographic indices: a review of the literature. *Eur J Clin Invest* 2013;43(11):1224-30. DOI: 10.1111/eci.12162
 16. Aggarwal R, Harling L, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. The Effects of Bariatric Surgery on Cardiac Structure and Function: a Systematic Review of Cardiac Imaging Outcomes. *Obes Surg* 2016;26(5):1030-40. DOI: 10.1007/s11695-015-1866-5
 17. Hernández Jiménez V, Saavedra Falero J, Alberca Vela MT, Iglesias Bolaños P, Monereo Mejías S, de Adana R, et al. Impacto de la cirugía bariátrica a medio plazo en la estructura y la función del corazón. *Revista Española de Cardiología* 2015;68(08):723-4. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.03.013
 18. Luaces M, Martínez-Martínez E, Medina M, Miana M, González N, Fernández-Pérez C, et al. The impact of bariatric surgery on renal and cardiac functions in morbidly obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(Suppl 4):53-7. DOI: 10.1093/ndt/gfs529
 19. Le Jemtel TH, Samson R, Jaiswal A, Lewine EB, Oparil S. Regression of Left Ventricular Mass After Bariatric Surgery. *Curr Hypertens Rep* 2017;19(9):68. DOI: 10.1007/s11906-017-0767-5
 20. Esteban BM, Murillo AZ. Cirugía bariátrica: situación actual. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48(2):66-71.
 21. Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg* 1998;8(5):487-99. DOI: 10.1381/096089298765554043



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

El entrenamiento intervalado de alta intensidad incrementa la utilización de ácidos grasos en sujetos con sobrepeso u obesidad. Un estudio aleatorio

High intensity interval training increases the utilization of fatty acids in subjects with overweight or obesity. A randomized study

Roberto Moris, Pedro Delgado-Floody y Cristian Martínez-Salazar

Departamento de Educación Física, Deportes y Recreación. Universidad de la Frontera. Temuco, Chile

Resumen

Introducción: el efecto del entrenamiento intervalado de alta intensidad (HIIT) sobre la utilización de grasas durante el ejercicio necesita ser estudiado en mayor profundidad.

Objetivo: determinar el efecto de un programa de entrenamiento HIIT en sujetos con sobrepeso u obesidad sobre la utilización de grasas, la composición corporal y variables cardiovasculares. El segundo objetivo fue comparar las variables de estudio según el tiempo de duración del programa (es decir, 12, 16 y 20 semanas).

Material y métodos: se estudiaron 30 sujetos (edad, $44,8 \pm 11,6$ años). Se formaron 3 grupos de forma aleatoria: el G1 realizó 12 semanas ($G1, n = 12, 48,08 \pm 8,20$ años); el G2 realizó 16 semanas ($G2, n = 10, 42,10 \pm 11,60$ años) y el G3 realizó 20 semanas ($G3, n = 8, 43,38 \pm 15,76$ años). Todos los grupos realizaron el mismo protocolo de HIIT 3 veces por semana.

Resultados: los tres grupos presentaron una disminución de la grasa corporal de forma significativa ($p < 0,05$), sin diferencias entre grupos. Las variables cardiovasculares no reportaron diferencias entre grupos (p interacción $> 0,05$). Sin embargo, los grupos disminuyeron la presión arterial sistólica ($p < 0,05$). En el análisis pre vs. post, los tres grupos presentaron mejoras en el VO_{2max} , sin diferencias entre grupos (p interacción, $> 0,05$). Por último, los tres grupos aumentaron la utilización de grasas durante el ejercicio ($p < 0,05$).

Conclusión: el programa incrementó la utilización de grasas durante el ejercicio, disminuyó el tanto por ciento de grasa corporal y se mejoraron parámetros cardiovasculares; sin embargo, después de las 12 semanas es recomendable aplicar variaciones al entrenamiento para maximizar los resultados.

Palabras clave:

Ejercicio físico.
Capacidad
cardiorrespiratoria.
Presión arterial.
Obesidad.

Abstract

Introduction: the effect of high intensity interval training (HIIT) on fat utilization during exercise needs to be studied in depth.

Objective: to determine the effect of HIIT training program in subjects with overweight or obesity on the use of fat during exercise, body composition and cardiovascular variables. The second objective was to compare the variables according to the duration of the program (i.e., 12, 16 and 20 weeks).

Material and methods: 30 subjects were studied (age 44.8 ± 11.6 years). Three groups were formed at random, the G1 (12 weeks, $n = 12, 48.08 \pm 8.20$ years), G2 (16 weeks, $n = 10, 42.10 \pm 11.60$ years) and G3 (20 weeks, $n = 8, 43.38 \pm 15.76$ years). All groups performed HIIT 3 times per week.

Results: the three groups showed a significant decrease in body fat percentage ($p < 0.05$), without differences between groups. Similarly, cardiovascular variables did not report differences between groups (p -interaction > 0.05) after the intervention; however, the groups reported a significant decrease systolic blood pressure ($p < 0, 05$). In the pre vs. post analysis by groups, the three groups showed improvements in VO_{2max} without differences between groups (p -interaction > 0.05). Finally, the three groups increased the fats utilization during exercise ($p < 0.05$).

Conclusion: the program increased fat utilization during exercise, decreased body fat % and improved cardiovascular parameters, however after 12 training weeks it is advisable to apply variations to training to maximize results.

Keywords:

Physical exercise.
Cardiorespiratory
capacity. Blood
pressure. Obesity.

Recibido: 13/11/2019 • Aceptado: 27/03/2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Moris R, Delgado-Floody P, Martínez-Salazar C. El entrenamiento intervalado de alta intensidad incrementa la utilización de ácidos grasos en sujetos con sobrepeso u obesidad. Un estudio aleatorio. Nutr Hosp 2020;37(3):483-489

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02940>

Correspondencia:

Pedro Delgado-Floody. Departamento de Educación Física, Deportes y Recreación. Avenida Francisco Salazar, 01145. Temuco, Chile.
e-mail: pedro.delgado@ufroterra.cl

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la falta de actividad física (AF) se ha convertido en uno de los factores de riesgo más importante en el desarrollo de enfermedades no transmisibles y en el incremento del síndrome metabólico (1). Estudios epidemiológicos recientes revelan que la tasa de obesidad continúa aumentando en todo el mundo y se estima que alcance niveles sin precedentes durante la próxima década (2,3). Por lo tanto, tratamientos para revertir esta situación y mejorar la calidad de vida en personas con sobrepeso y obesidad son una prioridad.

El ejercicio físico hoy en día es un importante componente para la salud (4), ya que puede revertir y prevenir el síndrome metabólico, mejorar la capacidad cardiorrespiratoria (CRF) y también contribuir a proteger frente a la muerte por enfermedad cardiovascular prematura en diferentes tipos de poblaciones (5-7); de hecho, el ejercicio ha sido reconocido como tratamiento médico (8). En este sentido, el entrenamiento intervalado de alta intensidad (HIIT), que es un método de entrenamiento con periodos de ejercicio de alta intensidad y corta duración (9), induce adaptaciones que están relacionadas con mejoras en la salud cardiovascular y la CRF en distintos tipos de poblaciones, desde niños a adultos (10,11). En algunos estudios las mejoras en la salud se producen después de unas pocas sesiones (12). De igual forma, diversos estudios han reportado que programas de entrenamiento HIIT mejoran marcadores plasmáticos (13), disminuyen la presión arterial sistólica (PAS) (14) y mejoran la condición física en general (15).

Por otro lado, la utilización de grasas está altamente regulada en el músculo esquelético y con el ejercicio físico se ha reportado un aumento de las proteínas de transporte de ácidos grasos (AG) a nivel mitocondrial (16). Sin embargo, los beneficios del HIIT sobre la utilización de grasas durante el ejercicio no han sido estudiados en profundidad. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue determinar el efecto de un programa de entrenamiento HIIT en sujetos con sobrepeso u obesidad sobre la utilización de grasas, la composición corporal y variables cardiovasculares. El segundo objetivo fue comparar las variables de estudio según el tiempo de duración del programa (es decir, 12, 16 y 20 semanas).

MATERIAL Y MÉTODOS

Participaron 30 sujetos (edad, $44,8 \pm 11,6$ años) de forma voluntaria. Se formaron 3 grupos de forma aleatoria. Todos los grupos realizaron HIIT 3 veces por semana por el periodo de tiempo asignado (12-16 o 20 semanas). Los grupos entre sí eran homogéneos ($p > 0,05$) en cuanto a edad, talla, sexo y las variables para análisis en preintervención. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado y la investigación fue aprobada por el comité de ética de la Universidad de la Frontera (proyecto DI18-0043).

Los criterios de inclusión fueron: 1) edad > 18 años y < 60 años; 2) autorización médica, y 3) presentar sobrepeso $\text{IMC} \geq 25$ (kg/m^2) u obesidad $\text{IMC} \geq 30$ (kg/m^2). Los criterios de exclusión: 1)

limitaciones físicas para realizar los ejercicios (por ejemplo, lesiones del sistema músculo-esquelético); 2) disnea relacionada con el ejercicio o alteraciones respiratorias, y 3) enfermedad cardíaca crónica con empeoramiento en el último mes. Aquellos sujetos con una adherencia inferior al 80 % del total de intervenciones fueron excluidos de los análisis estadísticos. Treinta y ocho participantes fueron incluidos en la primera etapa de inscripción, pero ocho participantes fueron descartados debido a criterios de exclusión (asistencia menor al 80 %). Por lo tanto, treinta participantes fueron asignados a uno de los siguientes grupos: grupo 1 (G1: 12 semanas, $n = 12$, $46,08 \pm 8,20$ años); grupo 2 (G2: 16 semanas, $n = 10$, $42,10 \pm 11,60$ años) y grupo 3 (G3: 20 semanas, $n = 8$, $43,38 \pm 15,76$ años).

COMPOSICIÓN CORPORAL

La evaluación de la composición corporal fue desarrollada con al menos seis horas desde la última ingesta alimentaria, sin ingesta de alcohol 48 horas antes de la prueba, sin haber realizado ejercicio intenso 12 horas previas al examen, sin ingesta de diuréticos 2 días antes de la prueba y con la vejiga urinaria vacía. Durante la evaluación, los sujetos poseían ropa ligera, sin joyas ni elementos metálicos. La composición corporal se evaluó a través de bioimpedancia con Tanita modelo TBF300a. Además, se registraron los datos de peso y talla. El IMC se calculó mediante la división de la masa corporal en kilogramos por la talla al cuadrado (kg/m^2) de cada individuo.

PRESIÓN ARTERIAL

La medición de la PAS y de la presión arterial diastólica (PAD) se realizó según el séptimo informe del comité nacional conjunto sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de la presión arterial alta (17).

ANÁLISIS DE GASES Y UTILIZACIÓN DE GRASA

El análisis de gases se realizó en un calorímetro marca MED-GRAPHS, aplicando un protocolo diferente a hombres y mujeres. Comienza con un periodo de reposo de 2 minutos seguido por un periodo de pedaleo sin carga de 1 minuto, con aumentos de 50 en 50 vatios cada 2 minutos a una frecuencia de pedaleo de 60 a 70 revoluciones por minuto. En el caso de las mujeres, se aumentaban 25 vatios cada 2 minutos para lograr un estrés máximo en su capacidad cardiorrespiratoria y poder estimar el consumo máximo de oxígeno ($\text{VO}_{2\text{max}}$). Además, se estimó el volumen ventilatorio y la frecuencia ventilatoria. Asimismo, se realizó un análisis de la cantidad de AG y carbohidratos (CHO) utilizados por el *software* del analizador de gases, que generó una ecuación con CO_2 y O_2 , lo que resulta en un coeficiente respiratorio (RER) y, a su vez, la proporción de energía sustratos utilizados (es decir,

CHO o AG). Este protocolo ha sido utilizado en diversos estudio en poblaciones con sobrepeso, obesidad y resistencia a la insulina (14,18).

INTERVENCIÓN

La intervención con HIIT se realizó con 1 minuto de ejercicio de máxima intensidad en una bicicleta de ejercicio de la marca Oxford. La intensidad del ejercicio se calculó mediante la frecuencia cardíaca (FC) obtenida de la calorimetría y de acuerdo a cómo se sentía el sujeto. La carga de trabajo se incrementó mediante una escala de Borg reducida de 1 a 10 de percepción del esfuerzo (aproximadamente los sujetos trabajaban entre el 80 y el 100 % de su capacidad cardíaca máxima), con dos minutos de descanso, con un total de 10 repeticiones ($1 \times 2 \times 10$), 3 veces por semana durante el período de tiempo asignado según protocolo.

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos del estudio se procesarán utilizando el programa estadístico SPSS para Windows v.23.0 (SPSS, EE.UU.). El nivel de significancia se establece en $p \leq 0,05$. Los datos descriptivos se presentan como media $\pm$ desviación estándar. La distribución nor-

mal de los datos y la igualdad de variaciones se verifican mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el contraste de Levene, respectivamente. Se realizó un análisis de variación de ANOVA con medidas repetidas (grupo $\times$ tiempo, 3×2). El tamaño del efecto (ES) se estimó usando la d de Cohen. Los tamaños del efecto de menos de 0,4 representan un efecto pequeño, mientras que los tamaños del efecto de 0,41-0,7 y más de 0,7 representan un tamaño moderado o grande, respectivamente.

RESULTADOS

En la evaluación inicial de las variables (edad, talla, peso, IMC y porcentaje de grasa) no existieron diferencias significativas entre grupos ($p > 0,05$) (Tabla I). El ANOVA de medidas repetidas no informó de un efecto significativo sobre los parámetros antropométricos (p interacción) entre los grupos ($p > 0,05$). Sin embargo, en la comparación intragrupos, los tres grupos presentaron disminución del porcentaje de grasa corporal de forma significativa ($p < 0,05$).

En cuanto a las variables cardiovasculares, no hubo diferencias entre los grupos después de la intervención (p interacción). Sin embargo, los tres grupos reportaron una disminución significativa en la PAS (Tabla II).

En relación a los parámetros cardiorrespiratorios, el ANOVA de vías repetidas no reportó diferencias significativas entre los

Tabla I. Parámetros antropométricos antes (pretest) y después (postest) del programa

Grupos		12 semanas (n = 12)	16 semanas (n = 10)	20 semanas (n = 8)	ANOVA 3×2 (grupo $\times$ tiempo)
Edad (años)		46,08 $\pm$ 8,20	42,10 $\pm$ 11,60	43,38 $\pm$ 15,76	-
Talla (cm)		165,92 $\pm$ 8,46	162,50 $\pm$ 8,25	165,25 $\pm$ 7,25	-
Masa corporal (kg)	Pre	82,69 $\pm$ 17,10	76,28 $\pm$ 14,53	85,81 $\pm$ 20,44	0,343
	Pos	80,91 $\pm$ 17,29	75,93 $\pm$ 14,97	83,69 $\pm$ 17,95	
Valor p		0,060	0,588	0,212	
TE (d)		0,1	0,0	0,1	
Δ		-1,78	-0,35	-2,12	
IMC (kg/m ²)	Pre	30,75 $\pm$ 3,66	30,68 $\pm$ 3,67	30,67 $\pm$ 5,96	0,358
	Pos	29,51 $\pm$ 3,78	29,51 $\pm$ 3,72	30,69 $\pm$ 6,15	
Valor p		0,065	0,526	0,982	
TE (d)		0,2	0,0	0,0	
Δ		-0,64	-0,17	0,02	
Masa grasa (%)	Pre	34,92 $\pm$ 7,73	35,92 $\pm$ 6,22	35,00 $\pm$ 4,50	0,796
	Pos	32,65 $\pm$ 8,39	33,20 $\pm$ 6,57	32,20 $\pm$ 5,09	
Valor p		0,006	0,040	0,041	
TE (d)		0,0	0,1	0,2	
Δ		-0,27	-0,72	-0,8	

Los datos mostrados representan la media $\pm$ DT. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. IMC: índice de masa corporal.

Tabla II. Parámetros cardiovasculares antes (pretest) y después (postest) del programa HIIT

		12 semanas (n = 12)	16 semanas (n = 10)	20 semanas (n = 8)	ANOVA 3 × 2 (grupo × tiempo)
PAS (mm/Hg)	Pre	138,67 ± 13,92	136,20 ± 17,99	129,88 ± 18,11	0,239
	Post	129,17 ± 10,35	125,80 ± 9,75	123,25 ± 8,33	
Valor <i>p</i>		0,011	0,022	0,021	
TE (d)		0,8	0,7	0,1	
ΔPAS		-9,5	-10,4	-1,63	
PAD (mm/Hg)	Pre	77,33 ± 5,33	75,70 ± 9,79	74,38 ± 8,47	0,871
	Pos	75,00 ± 5,62	73,10 ± 8,10	70,63 ± 4,14	
Valor <i>p</i>		0,206	0,190	0,147	
TE (d)		0,4	0,3	0,6	
ΔPAD		-2,33	-2,6	-3,75	

Los datos mostrados representan la media ± DT. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Tabla III. Parámetros cardiorrespiratorios antes (pretest) y después (postest) del programa HIIT

		12 semanas (n = 12)	16 semanas (n = 10)	20 semanas (n = 8)	ANOVA 3 × 2 (grupo × tiempo)
VO _{2max} (ml/kg/min)	Pre	26,80 ± 4,36	25,76 ± 4,57	26,76 ± 4,23	0,722
	Pos	30,00 ± 3,95	29,79 ± 3,50	29,44 ± 5,49	
Valor <i>p</i>		0,020	0,008	0,019	
ΔVO _{2max}		3,2	4,03	2,68	
TE (d)		-0,8	-1,0	-0,5	
Frecuencia ventilatoria (min)	Pre	40,17 ± 12,78	39,60 ± 6,42	40,88 ± 9,14	0,163
	Pos	49,17 ± 12,26	45,10 ± 10,27	47,00 ± 14,58	
Valor <i>p</i>		0,001	0,004	0,016	
TE (d)		-0,7	-0,6	-0,2	
Δ		9,00	5,51	2,12	
V ventilatorio (litros/min)	Pre	77,40 ± 25,40	81,92 ± 18,95	84,94 ± 29,11	0,296
	Post	92,77 ± 23,30	100,42 ± 26,36	91,33 ± 31,87	
Valor <i>p</i>		0,006	0,016	0,194	
TE (d)		-0,6	-0,8	-0,2	
Δ		15,37	18,5	6,39	

Los datos mostrados representan la media ± DT. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno; ventilatorio: volumen ventilatorio.

grupos de estudio (Tabla III). En el análisis previo frente al posterior, los tres grupos presentaron mejoras en el VO_{2max} ($p < 0,05$).

Con respecto a los parámetros metabólicos, no hubo diferencias (p interacción) entre los grupos ($p > 0,05$). Sin embargo, los tres grupos redujeron significativamente la utilización de CHO durante el ejercicio ($p < 0,05$) y aumentaron la utilización de AG ($p < 0,05$) (Fig. 1).

DISCUSIÓN

El propósito del estudio fue determinar el efecto de un programa de entrenamiento HIIT en sujetos con sobrepeso u obesidad sobre la utilización de grasas durante el ejercicio, la composición corporal y variables cardiovasculares. El segundo objetivo fue comparar las variables de estudio según el tiempo de duración

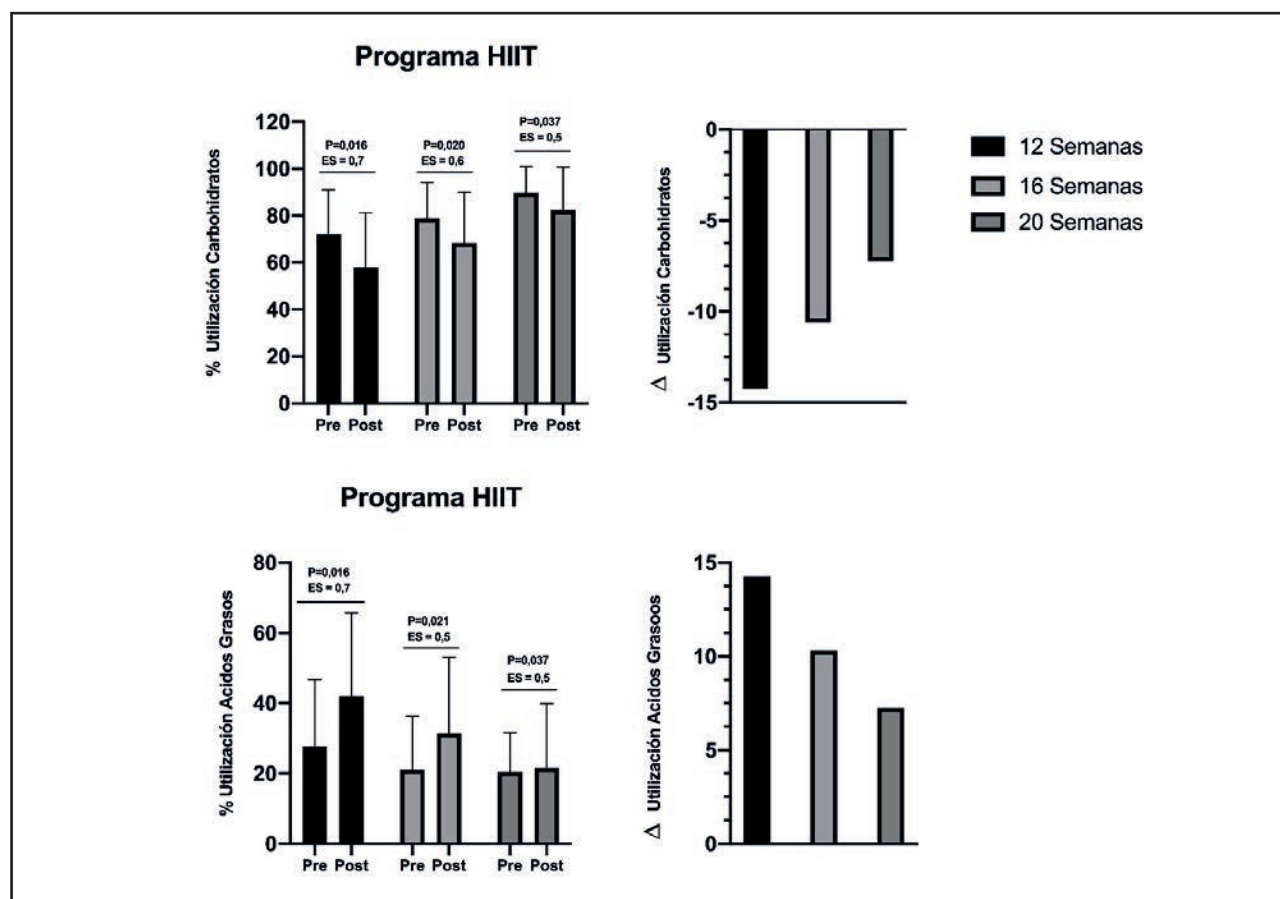


Figura 1.

Cambios en la utilización de carbohidratos y grasas posterior al programa HIIT.

del programa (12,16 y 20 semanas). El principal hallazgo fue que el protocolo HIIT mejoró la utilización de grasas durante el ejercicio y, en segundo lugar, que a las 12 semanas de intervención con HIIT se observan los mismos resultados en la comparación con 16 y 20 semanas de entrenamiento.

Con el programa de entrenamiento HIIT, los tres grupos redujeron de forma significativa el uso de CHO durante el ejercicio y aumentaron la utilización de AG. En relación a esto, un estudio reportó que siete sesiones de HIIT durante dos semanas indujeron mejoras en la capacidad del músculo esquelético para la oxidación de AG durante el ejercicio en mujeres moderadamente activas (19). Estos resultados podrían explicarse debido a que el ejercicio físico aumenta el contenido de proteínas transportadoras de AG en todo el músculo y a nivel mitocondrial (16).

En relación a la composición corporal, los grupos de estudio reportaron cambios significativos en la disminución del porcentaje de grasa corporal sin diferencias significativas entre grupos. Estos resultados se relacionan con el aumento de la utilización de AG durante el ejercicio. En este sentido, similares resultados han sido reportados aplicando la misma metodología HIIT en 12 semanas en pacientes con obesidad y que

presentaban resistencia a la insulina; además, los pacientes presentaron mejoras en marcadores plasmáticos (20). Por el contrario, un estudio de seis semanas que comparaba HIIT con un programa de moderada intensidad no reportó mejoras en la disminución de la grasa corporal (12), por lo que es necesario considerar el factor tiempo para producir cambios en la composición corporal.

En esta línea, un reciente estudio realizado en ratas reporta que la combinación de modalidades de entrenamiento HIIT y de moderada intensidad debe combinarse para obtener una respuesta global (10). Por otro lado, la respuesta individual a la pérdida de grasa inducida por el ejercicio se ha atribuido al cambio en la tasa metabólica en reposo después del entrenamiento, lo que explicaría la pérdida de grasa corporal (21). Los estudios han demostrado que la adiposidad subcutánea es menor en individuos que realizan actividades físicas vigorosas (22).

Los sujetos de los tres grupos mejoraron sus parámetros cardiovasculares de PAS y la CRF posterior a la aplicación del programa HIIT. En este sentido, un estudio reportó previamente la mejora de la CRF a través de protocolos HIIT en población con intolerancia a la glucosa (18). Asimismo, en población con

obesidad mórbida y a través de ejercicio con sobrecarga, se ha logrado mejorar la CRF (23) y disminuir la PAS, mejorando y disminuyendo el riesgo de aparición de síndrome metabólico (4). Algunos estudios han demostrado que dos semanas de entrenamiento HIIT son efectivas para la mejora de la CRF en obesos (24). De igual forma, un estudio reportó que realizar HIIT una vez por semana se asocia a una mejora en la CRF, la composición corporal y la presión arterial en adultos con sobrepeso y obesidad (25). En un estudio en el que se comparaba un programa HIIT con uno de mediana intensidad durante seis semanas, se reportó que ambos mejoran la CRF y la PAS en hombres obesos previamente inactivos (12); sin embargo el modelo HIIT requirió una sesión de tiempo más corto que el de moderada intensidad para alcanzar los resultados. Asimismo, en mujeres con sobrepeso/obesidad se han reportado reducciones significativas en la PAS a través de 16 semanas de HIIT, con respuestas distintas en las participantes según la condición inicial (es decir, prehipertensas o hipertensas) (26).

En relación al efecto del tiempo, en el presente estudio encontramos que no presentó un efecto positivo; por el contrario, los grupos tienden a estabilizar sus valores. La teoría del entrenamiento HIIT nos muestra que primero existe un protocolo largo que es tanto para modificar la cantidad como la calidad de las mitocondrias, que son las encargadas de los marcadores metabólicos (27,28). Después de realizar el protocolo base se procede a generar el segundo protocolo, que es más lipolítico debido al aumento de catecolaminas, que generan la ruptura de los triglicéridos y su oxidación (29). Además, es importante señalar que el HIIT debe respetar variables de entrenamiento, como volumen, intensidad y descanso, así como distintas variables fisiológicas y principios de variabilidad y progresión para maximizar los resultados (30). Esto no se produjo en la muestra de estudio para comprobar la factibilidad de este protocolo de ejercicio durante el tiempo.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Como limitación del presente trabajo encontramos que las evaluaciones realizadas podrían haberse producido en todos los grupos a las 12 semanas para después comparar los resultados con los grupos que seguían realizando 16 y 20 semanas, con lo que podríamos haber realizado comparaciones entre el mismo grupo en sus distintos tiempos. Del mismo modo, hubiese sido interesante tener mayor cantidad de muestra para comprar según sexo; además, tuvimos que eliminar a sujetos de distintos grupos por asistencia menor al 80 %, lo que nos impidió tener la misma *n* en todos los grupos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el programa presentó mejoras significativas en la utilización de grasas durante el ejercicio, en la composición corporal y en las variables cardiovasculares de los participantes,

motivo por el que el programa HIIT podría ser una estrategia factible y efectiva para la prescripción de un programa de ejercicio inicial para sujetos con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, después de las 12 semanas es recomendable aplicar variaciones al entrenamiento y respetar los principios de variabilidad y adaptación al entrenamiento para maximizar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* (London, England) 2012;380(9838):219-29.
2. Doucet E, King N, Levine JA, et al Update on exercise and weight control. *J Obes* 2011;2011:358205.
3. Wang YC, McPherson K, Marsh T, et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* (London, England) 2011;378(9793):815-25.
4. Delgado-Floody P, Álvarez C, Lusa Cadore E, et al. Preventing metabolic syndrome in morbid obesity with resistance training: Reporting interindividual variability. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD* 2019;29(12):1368-81.
5. Tjønnå AE, Ramos JS, Pressler A, et al. EX-MET study: exercise in prevention of metabolic syndrome-a randomized multicenter trial: rationale and design. *BMC Public Health* 2018;18(1):437.
6. Ostman C, Smart NA, Morcos D, et al. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology* 2017;16(1):110.
7. Cardinal BJ, Park EA, Kim M, et al. If exercise is medicine, where is exercise in medicine? Review of US medical education curricula for physical activity-related content. *J Phys Activ Health* 2015;12(9):1336-43.
8. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J Med Sci Sports* 2015;25:1-72.
9. Álvarez C, Ramírez-Campillo R, Ramírez-Vélez R, et al. Effects and prevalence of nonresponders after 12 weeks of high-intensity interval or resistance training in women with insulin resistance: a randomized trial. *J Appl Physiol* 2017;122(4):985-96.
10. Groussard C, Maillard F, Vazeille E, et al. Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019(9246138).
11. Delgado-Floody P, Espinoza-Silva M, García-Pinillos F, et al. Effects of 28 weeks of high-intensity interval training during physical education classes on cardiometabolic risk factors in Chilean schoolchildren: a pilot trial. *Eur J Pediatrics* 2018;177(7):1019-27.
12. Gerosa-Neto J, Panissa VLG, Monteiro PA, et al. High-or moderate-intensity training promotes change in cardiorespiratory fitness, but not visceral fat, in obese men: A randomised trial of equal energy expenditure exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2019;266:150-5.
13. He YY, Wang WR. Effects of a 12-week high intensity interval training on blood lipid of dyslipidemia patients with different apolipoprotein E genotypes. *Chinese J Applied Physiol* 2019;35(1):28-33.
14. Olea MA, Mancilla R, Martínez S, et al. Entrenamiento interválico de alta intensidad contribuye a la normalización de la hipertensión arterial. *Rev Med Chil* 2017;145(9):1154-9.
15. Papandreou A, Philippou A, Zacharogiannis E, et al. Physiological Adaptations to High-Intensity Interval and Continuous Training in Kayak Athletes. *J Strength Cond Res* 2018.
16. Talanian JL, Holloway GP, Snook LA, et al. Exercise training increases sarcolemmal and mitochondrial fatty acid transport proteins in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299(2):E180-E8.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
18. Mancilla R, Torres P, Álvarez C, et al. Ejercicio físico interválico de alta intensidad mejora el control glicémico y la capacidad aeróbica en pacientes con intolerancia a la glucosa. *Rev Med Chil* 2014;142(1):34-9.
19. Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, et al. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *J Appl Physiol* 2007;102(4):1439-47.

20. Dalmazzo V, Ponce Á, Delgado-Floody P, et al. Efectos del ejercicio físico intervalado en la mejora del control glicémico de adultos obesos con insulinoresistencia. *Nutr Hosp* 2019;36(3):578-82.
21. Barwell ND, Malkova D, Leggate M, et al. Individual responsiveness to exercise-induced fat loss is associated with change in resting substrate utilization. *Metabolism* 2009;58(9):1320-8.
22. Tremblay A, Despres JP, Leblanc C, et al. Effect of intensity of physical activity on body fatness and fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1990;51(2):153-7.
23. Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Jerez-Mayorga D, et al. Adaptaciones al ejercicio físico en el perfil lipídico y la salud cardiovascular de obesos mórbidos. *Gac Med Mex* 2017;153(7):781-6.
24. Lanzi S, Codecasa F, Cornacchia M, et al. Short-term HIIT and Fatmax training increase aerobic and metabolic fitness in men with class II and III obesity. *Obesity* 2015;23(10):1987-94.
25. Chin EC, Yu AP, Lai CW, et al. Low-Frequency HIIT Improves Body Composition and Aerobic Capacity in Overweight Men. *Med Sci Sports Exerc* 2019.
26. Álvarez C, Ramírez-Campillo R, Cristi-Montero C, et al. Prevalence of non-responders for blood pressure and cardiometabolic risk factors among prehypertensive women after long-term high-intensity interval training. *Front Physiol* 2018;1443.
27. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol* 2017;595(9):2915-30.
28. Astorino TA, Edmunds RM, Clark A, et al. High-intensity interval training increases cardiac output and VO2max. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49(2):265-73.
29. Astorino TA, Edmunds RM, Clark A, et al. Change in maximal fat oxidation in response to different regimes of periodized high-intensity interval training (HIIT). *Eur J Appl Physiol* 2017;117(4):745-55.
30. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. *Sports medicine* 2013;43(10):927-54.



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity *Uso de la fuerza relativa de la empuñadura para identificar a los niños en riesgo de obesidad sarcopénica*

Seryozha Gontarev¹, Mirko Jakimovski² and Georgi Georgiev¹

¹Faculty of Physical Education, Sport and Health. Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, North Macedonia. ²DSU Sportska Akademija, Skopje, North Macedonia

Abstract

Background: identifying children at risk of developing childhood sarcopenic obesity often requires specialized equipment and expensive testing procedures, so cheaper and quicker methods would be advantageous, especially in field-based settings.

Objective: the purpose of this study was to determine the relationships between the muscle-to-fat ratio (MFR) and relative handgrip strength, and to determine the ability of handgrip strength relative to body mass index (grip-to-BMI) to identify children who are at risk of developing sarcopenic obesity.

Material and method: grip-to-BMI was measured in 4021 Macedonian children (6 to 10 yrs). Bioelectrical impedance was used to estimate body fat mass and skeletal muscle mass, from which the MFR was calculated.

Results: the area under the curve (AUC) was 0.771 (95 % CI, 0.752 to 0.789, $p < 0.001$) in girls 6-10 years old and 0.843 (95 % CI, 0.826 to 0.859, $p < 0.001$) in boys 6-10 years old. Calculated using the grip-to-BMI ratio, the OR (95 % CI) for girls to be at risk of sarcopenic obesity identified by MFR was 20.182 (10.728-37.966, $p < 0.001$) and was 16.863 (10.782-26.371, $p < 0.001$) for boys.

Conclusion: the grip-to-BMI ratio can be used to predict the presence of sarcopenic obesity in children, which can play a role in pediatric health interventions.

Keywords:

Bioelectrical impedance. Fat-free mass. Skeletal muscle mass. Muscle fat ratio.

Resumen

Introducción: identificar a los niños en riesgo de desarrollar obesidad sarcopénica infantil a menudo requiere equipos especializados y procedimientos diagnósticos costosos, por lo que sería ventajoso disponer de métodos más baratos y rápidos, especialmente en entornos no experimentales.

Objetivo: el propósito de este trabajo fue estudiar las relaciones en la asociación músculo-grasa (MFR) y la fuerza relativa de presión y determinar la capacidad de fuerza de presión manual (FPM) en relación con el índice de masa corporal (IMC) para identificar a los niños que corren el riesgo de desarrollar obesidad sarcopénica.

Materiales y métodos: se midió FPM-IMC en 4021 niños macedonios (de 6 a 10 años). La impedancia bioeléctrica se utilizó para estimar la masa de grasa corporal y la masa del músculo esquelético, a partir de la cual se calculó la MFR.

Resultados: el área bajo la curva (ABC) fue de 0,771 (IC 95 %, 0,752-0,789, $p < 0,001$) en niñas de 6 a 10 años y de 0,843 (IC 95 %, 0,826-0,859, $p < 0,001$) en niños de 6 a 10 años. Se calculó la razón de ventajas (OR) para la relación FPM-IMC (IC del 95%) para las niñas con riesgo de obesidad sarcopénica identificado por MFR, que fue de 20,182 (10,728-37,966, $p < 0,001$) y 16,863 (10,782-26,371, $p < 0,001$) para niños.

Conclusión: la relación FPM-IMC puede utilizarse para predecir la presencia de obesidad sarcopénica en niños y niñas, lo que puede desempeñar un papel en las intervenciones de salud pediátrica.

Palabras clave:

Impedancia bioeléctrica. Masa libre de grasa. Masa muscular esquelética. Relación grasa muscular.

Received: 14/12/2019 • Accepted: 06/03/2020

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

Gontarev S, Jakimovski M, Georgiev G. Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity. *Nutr Hosp* 2020;37(3):490-496

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02977>

Correspondence:

Seryozha Gontarev. Faculty of Physical Education, Sport, and Health. Ss. Cyril and Methodius University. Dimce Mirceva, 3. 1000 Skopje, R.N. Macedonia
e-mail: gontarevserjoza@gmail.com

INTRODUCTION

The importance of continuous monitoring of a person's health and fitness during the entire lifetime is well known, especially when the goal is to diagnose and treat diseases in early stages. However, comprehensive health examinations are expensive and require trained staff and modern technical equipment, which is available only in medical institutions. On the other hand, on-site fitness tests are quite affordable, practical and provide a possibility to test the physical characteristics of a large group of people within a very short time (1-6).

For example, it has been proposed that handgrip strength testing, among others, should be part of field-based test batteries for the assessment of physical fitness (7), as not only can hand - grip strength be used to rapidly assess one's general muscle strength (8), but it has been associated with numerous medical conditions across various age groups. More specifically, weak handgrip strength has been associated with an increased metabolic risk in children (9), diabetes and other cardiometabolic risk factors in adults and the elderly (10) and has been associated with other parameters of physical fitness (11). In addition, the grip dynamometer test can help predict a person's nutritional status (12) and can help identify people suffering from malnutrition (13). The test has also been suggested as a tool to diagnose neuromuscular disorders, such as spinal muscular atrophy (14,15), muscular dystrophy (16), and sarcopenia in the elderly (17).

As Rosenberg writes (18), sarcopenia occurs as a result of age-related muscle mass and muscle strength reduction and it occurs in the last stages of aging. Although sarcopenia is a disease that is primarily related to the older population, recent research suggests that it can also develop in children (18). Although children may have insufficient muscle mass, the increase of obesity, which has been reaching epidemiological proportions worldwide, is another problem (20).

In children, it is not known whether muscle mass deficiency contributes to obesity or vice versa, however past research suggests that obesity seems to contribute to the development of sarcopenia resulting in what is called "sarcopenic obesity" (21).

Sarcopenic obesity is manifested when there is a disproportion between the non-fat component relative to the fat component (21,22). Because sarcopenia is usually associated with progressive muscle mass reduction in the elderly (17,13,24), sarcopenic obesity would probably be better defined as an imbalance between muscle mass and adipose tissue in children. Children may not look fat, however they may have a relatively low level of muscle mass compared to their peers, which may be a result of the high percentage of adipose tissue, as a consequence of which the child has seemingly normal or healthy appearance. This makes it difficult to identify children who may have sarcopenic obesity. Therefore, having a diagnostic tool to identify children with sarcopenic obesity is particularly important, since neglecting the treatment of any disease in children can result in health problems later in life.

Since children mature and develop at different speeds, comparing absolute measures derived from fitness measurements may

not be as relevant as relative measures, which can be applied at different stages of development in both genders. Therefore, McCarthy et al (25) suggested that the ratio of skeletal muscle mass (SMM) to body fat mass (BFM), creating a muscle-fat ratio (MFR), could serve as an indicator of metabolic risk in children. Initially, the MFR was proposed by Park et al (26) to determine the association between muscle mass and metabolic syndrome (MS), but McCarthy et al (25) took an extra step and proposed a method for calculating cut-off values in children using body mass index (BMI) together with MFR. Kim et al (27) also used McCarthy's method to identify children with sarcopenia. Unfortunately, MFR relies on precise measurements of the body composition (such as SMM and BFM), which are costly methods and a problem when large groups of people need to be measured. However, in clinical practice, the measurement of muscle strength may be used to diagnose sarcopenia rather than the percentage of muscle mass.

Cruz-Jentoft, *et al.* (17) suggested the use of hand grip strength as an indicator for the diagnosis of sarcopenia. Compared to methods such as dual energy x-ray absorptiometry (DXA) and bioelectric impedance (BIA), hand grip strength can be measured quickly and easily during field investigations. However, in order to consider changes in the maturation and body size of children, grip strength should be expressed as a relative value. As a relative hand grip strength measure, the grip-to-BMI ratio has been proposed for diagnosing sarcopenia in the elderly (28). Although a strong association has been found between low lean mass and grip-to-BMI ratio (28) in the elderly, there is limited information about such relationships in children.

According to this, the aim of the present research is to establish the relationships between MFR and grip-to-BMI ratio in the hopes that the grip-to-BMI ratio can prove to be an alternative to MFR for identifying children who may be at risk of developing sarcopenic obesity. Additionally, this study also aims to quantify the overall ability of the grip-to-BMI ratio to discriminate between children who are at risk of developing sarcopenic obesity and those who are not.

METHODS

PARTICIPANTS

The research was conducted on a sample of 4021 children from 19 primary schools in the central and eastern part of the Republic of North Macedonia, of which 8 are located in rural and 11 in urban areas. The sample was divided into two sub-samples by gender: 1987 respondents were boys and 2034 respondents were girls. The average age of the respondents was 8.6 ± 1.3 years.

The study included all students whose parents agreed to participate in the study, who were psychophysically healthy, and who regularly attended physical and health education classes. The respondents were treated in accordance with the Helsinki Declaration of 1961 (revision of Edinburgh 2013). The protocols were approved by the Ethics Committee at the University "St. Cyril and Methodius" in Skopje.

The measurements were carried out in March, April and May 2017 in standard school conditions at regular physical and health education classes. The measurements were performed by kinesiology and medicine experts, previously trained in performing functional tests and taking anthropometric measures.

OUTCOME MEASURES

Anthropometric measurements were taken according to standard methodology of International Biological Program (IBP) and according to the recommendations of World Health Organization (WHO) and Weiner-Lurie (29). Weight was measured in underwear and without shoes with an medical decimal weight scales, to the nearest 0.1 kg, and height was measured barefoot in the Frankfort horizontal plane with a telescopic height measuring instrument (Martin's anthropometry) to the nearest 0.1 cm. Body mass index was calculated as bodyweight in kilograms divided by the square of height in meters.

Body mass and predicted body composition was measured using the Tanita BC-418MA single frequency (50 Hz) Segmental Body Composition Analyser (Tanita Corporation, Tokyo, Japan) with correction for light indoor clothing. The measurement procedure required the subject to stand in bare feet on the analyser and to hold a pair of handgrips, one in each hand. The BIA component of the measurements took approximately 30s per subject. As the BIA monitor used for this study provided separate measures of FM, FFM and predicted SMM in the limbs and trunk, a sum of the SMM in the four limbs (appendicular skeletal muscle mass, SMMa).

The prediction equations used in this model are based on bioimpedance, weight, height and age and were derived from calibration studies against whole-body DXA. For limb SMM prediction, segmental electrical measurements (resistance, reactance and impedance) were obtained and appendicular lean soft tissue (mainly skeletal muscle) predictive equations were derived. The impedance instrument used in this study has been validated against DXA in mixed populations of children and adults and found to be superior to previous BIA methods (30). In that study, DXA-derived SMM was not significantly different from, and highly correlated with BC-418 estimates ($r = 0.96$, $P < 0.001$). A pediatric validation of the BC418MA model against DXA and air-displacement plethysmography (BodPod Life Measurement, Inc. Concord, CA, USA) has also been performed (31). Again results were highly correlated with DXA ($r = 0.91$, standard error of the estimate = 4.46 %) and mean values did not differ significantly. In the current study, the within-day coefficient of variation for the sum of limb SMM was <1 %, similar to that previously reported (30).

With the use of a digital Takei TKK 5101 dynamometer (range, 1-100 kg), the maximum grip strength was measured for both hands. The subject holds the dynamometer in the hand to be tested, with the arm at right angles and the elbow by the side of the body. The handle of the dynamometer is adjusted if required - the base should rest on the first metacarpal (heel of palm), while the

handle should rest on middle of the four fingers. When ready the subject squeezes the dynamometer with maximum isometric effort, which is maintained for about 3 seconds. No other body movement is allowed. The subject should be strongly encouraged to give a maximum effort. Then, the best value, whether from the right or left hand, was used as the maximal handgrip strength value. By dividing maximal handgrip strength by BMI, the grip-to-BMI ratio was calculated.

SARCOPENIA RISK DIAGNOSTICS

According to previous methodology used to define sarcopenia in children described by McCarthy, *et al.* (25) and Kim, *et al.* (27). Each gender was divided into quintiles of BMI z-score and the mean and SD of MFR were calculated for each quintile. A cut-off values were defined using mean and SD of MFR for the 3rd BMI quintile (ie, cut-off value = mean value - 2SD of MFR for the 3rd BMI quintile), and the proportions of sarcopenic subjects were examined.

STATISTICS AND DATA ANALYSIS

First, the data were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Since the majority of data were not normally distributed, medians and interquartile ranges (IQR) for all variables were calculated for each gender separately. Differences between genders were tested using the Two-Sample Kolmogorov-Smirnov test for continuous variables and the Pearson Chi-Square test for categorical variables. Receiver-operating characteristics (ROC) were calculated to compare their predictive validity and to identify optimal cut-points (32,20). Pearson product-moment correlations were used to observe associations between MFR and grip-to-BMI. ROC curves were plotted using sensitivity and specificity measures based on grip-to-BMI ratio cut-points. A diagnostic test with AUC value equal to 1 is perfectly accurate, and another with value equal to 0.5 has no discrimination power. Optimal sensitivity and specificity were the values yielding maximum AUC from the ROC curves. The age-adjusted binary logistic regression model for each gender separately was used to estimate the odds of developing sarcopenic obesity according to MFR when a subject was at risk of sarcopenic obesity according to cut-off values in grip-to-BMI. Effect sizes are reported by odds ratios (ORs; i.e., exponents of the estimates. All the analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences software (SPSS, v. 22.0 for WINDOWS; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

The research was conducted on a sample of 4021 subject, of which 1987 (49.4 %) were boys and 2034 (50.6 %) were girls from 6 to 10 years of age. The average age of the subject was 8.6 ± 1.3 years.

Table I. Descriptive statistics of boys and girls

	Boys		Girls		p value
n (%)	1987	49.42	2034	50.58	0.383
Age (years)	8.68	1.33	8.58	1.34	0.173
Height (cm)	133.94	9.88	133.00	9.92	0.001
Weight (kg)	34.54	10.41	32.97	9.58	< 0.001
BFP (%)	23.85	7.77	22.70	8.22	< 0.001
BFM (kg)	8.81	5.30	8.06	5.01	< 0.001
SMM (%)	30.42	3.38	29.83	2.70	< 0.001
SMM (kg)	10.65	3.72	9.90	3.15	< 0.001
MFR (kg/kg)	1.45	0.64	1.55	0.75	< 0.001
BMI (kg/m ²)	18.92	3.67	18.32	3.37	< 0.001
BMI z-scores	-0.01	0.97	-0.01	0.99	0.110
Handgrip (kg)	13.99	3.80	12.50	3.50	< 0.001
Grip-to-BMI (kg/kg/m ²)	0.75	0.19	0.69	0.18	< 0.001
Sarcopenic obesity by MFR n (%)	182	9.20	121	5.90	< 0.001

BMI: body mass index; SMM: skeletal muscle mass; BFM: body fat mass; MFR: muscle fat ratio. Two Sample Kolmogorov-Smirnov test for continuous variables and the Pearson Chi-Square test for categorical variables.

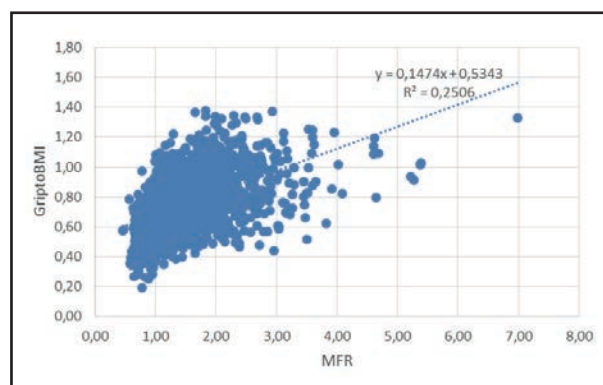
Table II. Pearson's correlation between MFR and grip-to-BMI

	Boys	Girls
	MFR	
Grip-to-BMI	0.501*	0.417*

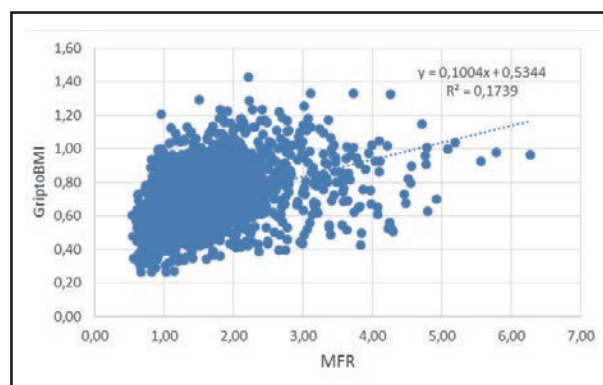
*Correlation is significant at the level of $p < 0.001$ (2-tailed).

The characteristics of the sample are presented in table I. From the overview of table I which shows the values of the arithmetic means, the standard deviations and the level of statistical significance, it is observable that there are statistically significant differences between male and female subject in terms of the variables Height, Weight, BFP (%), BFM (kg), SMM (%), SMM (kg), MFR (kg/kg) and BMI (kg/m²). The obtained results show that boys are taller and heavier, they have higher percentage of muscle mass, higher percentage of fat tissue, higher body mass index values, lower MFR values and better absolute and relative values in the grip dynamometer test compared to girls. No statistically significant differences were found in the variables: number of subject, years and BMI z-scores. The values of the χ^2 test ($\chi^2 = 14.87$, $p < 0.001$) suggest that there are statistically significant differences in the percentage values of sarcopenic obesity between boys and girls. The percentage values show that a higher percentage of boys have sarcopenic obesity (9.2 %) compared to girls (5.9 %).

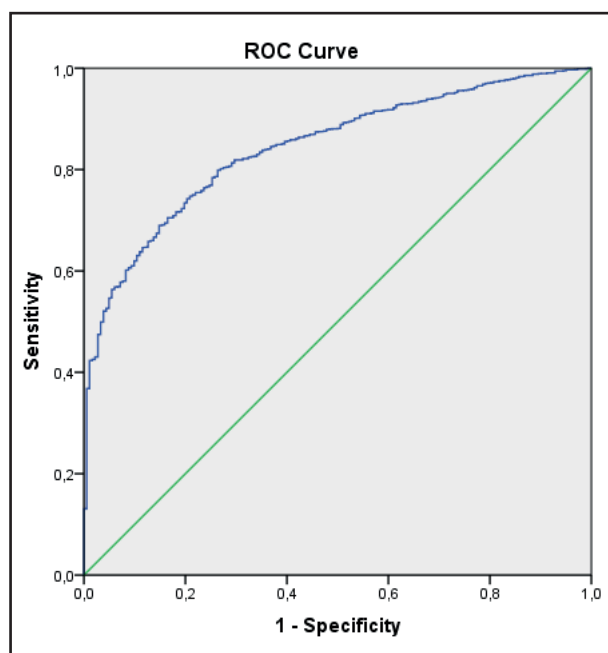
The Pearson's correlation coefficients between Grip-to-BMI and MFR are shown in table II, figure 1 and figure 2. Grip-to-BMI positively and significantly correlated with MFR in boys and in girls (for boys: $r = 0.501$, $p < 0.001$; for girls: $r = 0.417$, $p < 0.001$).

**Figure 1.**

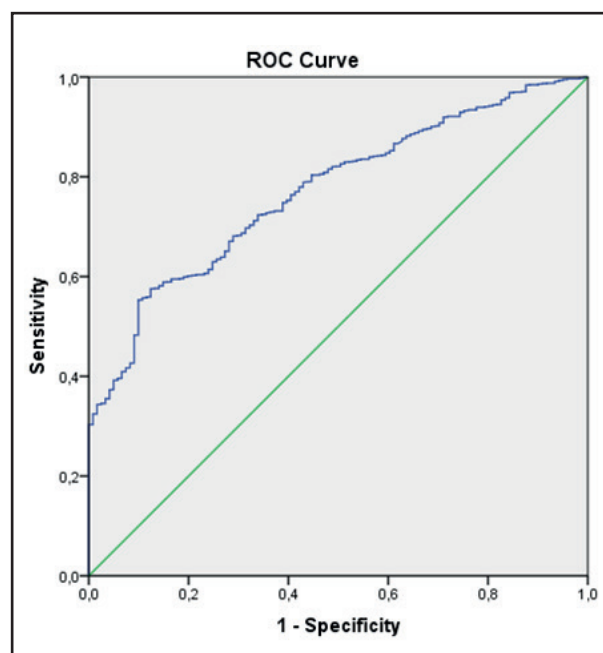
Scatter plot between Grip-to-BMI and MFR in boys.

**Figure 2.**

Scatter plot between Grip-to-BMI and MFR in girls.

**Figure 3.**

Receiver-operating characteristic curve of relative handgrip strength in boys ($p < 0.001$).

**Figure 4.**

Receiver-operating characteristic curve of relative handgrip strength in girls ($p < 0.001$).

Table III. Estimation of optimal cut-off point of grip-to-BMI ratio

	AUC (95% CI)	Cut-off point	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV	NPV	LR+	LR-
<i>Boys</i>								
Grip-to-BMI ratio	0.843 (0.826 to 0.859)*	0.669	85.16 (79.2 - 90.0)	68.98 (66.8 - 71.1)	22%	98%	2.75	0.22
<i>Girls</i>								
Grip-to-BMI ratio	0.771 (0.752 to 0.789)*	0.658	90.08 (83.3 - 94.8)	55.31 (53.0 - 57.6)	11%	99%	2.02	0.18

AUC: area under the curve; 95% CI: 95% confidence interval; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR: likelihood ratio. * $p < 0.001$.

The cut-off value for MFR using the 3rd BMI quintile was 0.77 (kg/kg) for girls and 0.83 (kg/kg) for boys. The AUC was 0.771 (95% CI, 0.752 to 0.789, $p < 0.001$) in girls 6-10 and 0.843 (95% CI, 0.826 to 0.859, $p < 0.001$) in boys 6-10 years old. The cut-off point was estimated as 0.658 kg/kg for girls 6-10, and 0.669 kg/kg for boys 6-10 years old. The cut-point of grip-to-BMI ratio of boys indicates higher percentage of true positives (PPV = 22 %) compared to that of the girls. On the other hand, the cut-point of the grip-to-BMI ratio of girls indicates higher percentage of straight negatives (NPV = 99%) compared to that of the boys. In addition, this cut-point for boys was what best expressed (LR+ = 2.75) how likely a positive result would be correct (grip-to-BMI ratio values below the cut-point) in individuals with measured

MFR when compared with normotensive ones. The estimation of the optimal cut-off point is presented in table III. The ROC curves for girls and boys are shown in figures 3 and 4. According to the age-adjusted binary regression model, the OR (95% CI) was 20.182 (10.728-37.966, $p < 0.001$) in girls and 16.863 (10.782-26.371, $p < 0.001$) in boys.

DISCUSSION

The research conducted so far suggests that the analysis of an individual's body composition can help diagnose sarcopenic obesity (21). Still, the direct assessment of body composition

requires expensive equipment and trained staff and the ability to estimate specific aspects of body composition in children (e.g. low SMM) would prove to be valuable. The results of this study showed that the simple use of the relative values obtained from the grip dynamometer test, the grip-to-BMI ratio can be used as a tool to identify children at risk of sarcopenic obesity.

Although sarcopenia has traditionally been linked to muscle loss in the elderly, recent research has shown that sedentary children can develop sarcopenia as well (27). Unlike the elderly, where sarcopenia occurs as a result of degenerative processes, the cause why children are at risk of developing sarcopenia is quite different. Probably obesity, caused by a lack of physical activity and inadequate nutrition, plays a major role in the development of childhood sarcopenia, as the prevalence of childhood obesity has been reaching epidemiological levels worldwide (20,33).

As the percentage of body fat increases and MFR decreases, in favor of body fat, relative muscle strength likely decreases. Therefore, measuring relative muscle strength may be a logical alternative to costly body composition measurements in identifying children at risk of sarcopenic obesity. Although there are associations between muscle strength and child sarcopenic obesity, strength has been associated with sarcopenia in the elderly. Specifically, the poor result obtained in the grip dynamometer test is a better indicator for diagnosing sarcopenia in the elderly than the low muscle mass percentage (34). In addition, handgrip strength (17) and the grip-to-BMI ratio (28) are used for clinical assessment of sarcopenia in the elderly. However, in children, although there is a high correlation between body weight, height, and handgrip strength (34,35), there has been a lack of information in regard to the relationship between handgrip strength, fat mass, and muscle mass.

In children, MFR is considered a major indicator of low muscle mass (27). Unfortunately, the calculations of MFR depend on the anthropometric measures and the assessments of body composition that require the use of specialized equipment such as DXA or BIA. On the other hand, handgrip strength measurement is a relatively cheaper method and easy to apply. When the result of the grip dynamometer test is expressed in relative values, the grip-to-BMI ratio, one can discriminate between children who are at risk compared to those who have no risk of sarcopenic obesity. Children with low grip-to-BMI ratios were considered as having low odds of being diagnosed at risk of sarcopenic obesity by MFR. According to the standard interpretation of the AUC, grip-to-BMI provides an accurate estimation of sarcopenic obesity.

This study contains some limitations that are worth mentioning. First, the sample did not represent the entire population of children from Macedonia, since it did not include respondents from the western part of Macedonia. However, the sample was large enough and representative. Second, balancing the best cut off point is usually difficult, as any increase in sensitivity will be accompanied by a decrease in specificity. The prevalence of risk of sarcopenic obesity in our study was higher in both genders (9.2 % in boys; 5.9 % in girls) compared to the study by Kim, *et al.* (27) where it was found that only 0.1 % of Korean boys and 3.8% of Korean girls were at risk of sarcopenia II (2 SD), still, when the

authors calculated class I sarcopenia as 1 SD lower than the mean MFR for the 3rd BMI quintile, the prevalence was higher: 32.1 % for boys and 24.3 % for girls (27). In addition, the authors used appendicular skeletal muscle mass measured by DXA, while in our research we used the bioelectric impedance (BIA) method. In the study by McCarthy *et al.* (25), the prevalence of risk of sarcopenic obesity was 9% in boys and 9.8 % in girls (25). In the study by Steffl, *et al.* (32), the prevalence of risk of sarcopenic obesity was 9.3% in girls and 7.2 % in boys. The authors also found that the cut-off point of grip-to-BMI ratio for girls from 4 to 9 years of age was 0.680 kg/kg and 0.721 kg/kg for boys. Additionally, although BIA has been shown to be a valid and reliable tool for assessing body composition (37), such systems are not capable of direct measurements and simply estimate body composition via electric signal transmission through the body, calculated using a set of normative anthropometric data. Therefore, it is possible to measure directly body composition, such as magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) or use the combined method of DXA and bioimpedance and this can provide more accurate data. Furthermore, although MFR can be calculated by means of bioelectric impedance (BIA), which provides information on the amount of the fat component and the muscle component of the body, it is not possible for BIA to determine the root cause of the MFR (i.e. changes to the MFR could be caused by malnutrition, physical inactivity, chronic inflammation, myopathy, etc.). Therefore, any measurement using MFR should not be used to clinically diagnose sarcopenic obesity in children, but instead to provide a quick, valid, and reliable "first-glance" into children's body composition, identifying those that may warrant a more detailed examination (38). The study did not take into account socioeconomic factors, family history, dietary factors, physical activity and gender-differentiated maturation could be a limitation of these results.

CONCLUSIONS

In line with the hypothesis, the main finding of this study is that grip-to-BMI was able to discriminate between children who may be diagnosed with sarcopenic obesity and may be used as a good on-site method. Future research should aim to confirm these findings by using samples from other populations. Although the methods proposed in this study cannot directly determine the presence of sarcopenia in children, these measurements can be used as a cost-effective and efficient method of identifying those at risk and who may need more detailed medical examinations, nutritional interventions, or exercise prescriptions. The results of this research enable countries with similar economic, ethnic and social characteristics to those in Macedonia to make use of these cut-points. The results of the research can also be used by professionals in the public healthcare system. The promotion of a healthy diet and appropriate physical activity should be a part of the general healthcare policy and a part of daily activities aimed not only at individuals but also the family, the collective and the population as a whole.

REFERENCES

1. Castro-Piñero J, Laurson KR, Artero EG, et al. Muscle strength field-based tests to identify European adolescents at risk of metabolic syndrome: The HELENA study. *J Sci Med Sport* 2019;22(8):929-34.
2. Cadenas-Sánchez C, Vanhelst J, Ruiz JR, et al; HELENA project group. Fitness and fatness in relation with attention capacity in European adolescents: The HELENA study. *J Sci Med Sport* 2017;20(4):373-9.
3. Artero EG, España-Romero V, Jiménez-Pavón D, et al; HELENA study group. Muscular fitness, fatness and inflammatory biomarkers in adolescents. *Pediatr Obes* 2014;9(5):391-400.
4. Valtueña J, Gracia-Marco L, Huybrechts I, et al; Helena Study Group. Cardio-respiratory fitness in males, and upper limbs muscular strength in females, are positively related with 25-hydroxyvitamin D plasma concentrations in European adolescents: the HELENA study. *QJM* 2013;106(9):809-21.
5. Jiménez-Pavón D, Ortega FB, Valtueña J, et al. Muscular strength and markers of insulin resistance in European adolescents: the HELENA Study. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(7):2455-65.
6. Artero EG, Ruiz JR, Ortega FB, et al; HELENA Study Group. Muscular and cardiorespiratory fitness are independently associated with metabolic risk in adolescents: the HELENA study. *Pediatr Diabetes* 2011;12(8):704-12.
7. Bianco A, Jemni M, Thomas E, et al. A systematic review to determine reliability and usefulness of the field-based test batteries for the assessment of physical fitness in adolescents-The ASSO Project. *Int J Occup Med Environ Health* 2015;28(3):445.
8. Wind AE, Takken T, Helden PJ, et al. Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults?. *Eur J Pediatr* 2010;169(3):281-7.
9. Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Camacho PA, et al. Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: the ACFIES study. *PLoS One* 2014;9(4):e93150.
10. Peterson MD, McGrath R, Zhang P, et al. Muscle weakness is associated with diabetes in older Mexicans: the Mexican health and aging study. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(10):933-8.
11. Matsudo VK, Matsudo SM, Rezende LF, et al. Handgrip strength as a predictor of physical fitness in children and adolescents. *Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum* 2015;17(1):1-0.
12. Norman K, Stobäus N, González MC, et al. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 2011;30(2):135-42.
13. Russell MK. Functional assessment of nutrition status. *Nutr Clin Pract* 2015;30:211-8.
14. Seferian AM, Moraux A, Canal A, et al. Upper limb evaluation and one-year follow up of non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: an observational multicenter trial. *PLoS One* 2015;10(4):e0121799.
15. Febrer A, Rodríguez N, Alias L, et al. Measurement of muscle strength with a handheld dynamometer in patients with chronic spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med* 2010;42:228-31.
16. Seferian AM, Moraux A, Annoussamy M, et al. Upper limb strength and function changes during a one-year follow-up in non-ambulant patients with Duchenne muscular dystrophy: an observational multicenter trial. *PLoS One* 2015;10(2):e0113999.
17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010;39(4):412-23.
18. Rosenberg IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. (Summary comments). *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-3.
19. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014;33(5):737-48.
20. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5:4-85.
21. Cauley JA. An overview of sarcopenic obesity. *J Clin Densitom* 2015;18(4):499-505.
22. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity-definition, etiology and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(6):693.
23. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12(4):249-56.
24. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:253-9.
25. McCarthy HD, Samani-Radia D, Jebb SA, et al. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents. *Pediatr Obes* 2014;9(4):249-59.
26. Park BS, Yoon JS. Relative skeletal muscle mass is associated with development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013;37(6):458-64.
27. Kim K, Hong S, Kim EY. Reference values of skeletal muscle mass for Korean children and adolescents using data from the Korean National Health and nutrition examination survey 2009-2011. *PLoS One* 2016;11(4):e0153383.
28. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences* 2014; 69(5):576-83.
29. Weiner JS, Lourie JA. Practical human biology. Academic Pr; 1981.
30. Pietrobello A, Rubiano F, St-Onge MP, et al. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(11):1479.
31. Pietrobello A, Rubiano F, Wang J, et al. Validation of contact electrode bioimpedance analysis in a pediatric population. *Obesity Rev* 2005;6(S1):P132 (abstract).
32. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* 2007;96(5):644-7.
33. Coles N, Birken C, Hamilton J. Emerging treatments for severe obesity in children and adolescents. *BMJ* 2016;354:i4116.
34. Legrand D, Adriaenssens W, Vaes B, et al. The relationship between grip strength and muscle mass (MM), inflammatory biomarkers and physical performance in community-dwelling very old persons. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57(3):345-51.
35. Ertem K, Inan M, Yologlu S, et al. Effects of dominance, body mass index and age on grip and pinch strength. *Isokinet Exerc Sci* 2003;11(4):219-23.
36. Ploegmakers JJ, Hepping AM, Geertzen JH, et al. Grip strength is strongly associated with height, weight and gender in childhood: a cross sectional study of 2241 children and adolescents providing reference values. *J Physiother* 2013; 59(4):255-61.
37. Steffl M, Chudimsky J, Tufano JJ. Using relative handgrip strength to identify children at risk of sarcopenic obesity. *PLoS One* 2017;12(5):e0177006.
38. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000; 89(2):465-71.



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Metodología multidisciplinar y dieta cetogénica en la práctica clínica real: eficacia y rapidez en la pérdida de peso. Análisis de supervivencia. Estudio PROMET Lipoinflamación

Multidisciplinary methodology and ketogenic diet in real clinical practice: efficacy and rapidity in weight loss. Survival analysis PROMET Lipoinflammation Study

Germán Guzmán¹, Ignacio Sajoux¹, Olatz Izaola Jáuregui², Rocío Aller³ y Daniel de Luis³

¹Pronokal Group Barcelona. Barcelona. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. ³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina de Valladolid. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Resumen

Objetivo: el objetivo del estudio fue evaluar el tiempo de respuesta, definido como pérdida del 10 % del peso, al tratamiento con un método multidisciplinar de pérdida de peso que incluye dieta (inicialmente cetogénica), ejercicio físico y soporte emocional.

Métodos: los datos se obtuvieron a partir del registro de pacientes reclutados en el estudio Promet Lipoinflamación, un estudio observacional de práctica clínica real en pacientes obesos o con sobrepeso tratados con el método multidisciplinar, basado inicialmente en una dieta cetogénica de muy bajas calorías. La velocidad se valoró mediante un análisis de supervivencia Kaplan-Meier y los factores asociados mediante regresión de Cox.

Resultados: la muestra estudiada fue de 6369 sujetos. El 74,4 % consiguió alcanzar una pérdida de peso del 10 % en una media de tiempo de 57,64 días (IC 95 %: 56,95-58,33). Los factores asociados a mayor probabilidad de alcanzar pérdida del 10 % o más fueron género masculino (RR: 1,37; $p < 0,001$), obesidad de tipos I, II y III frente a sobrepeso (RR: 1,24; $p < 0,001$; 1,26; $p < 0,001$ y 1,22; $p < 0,001$, respectivamente) y edad joven frente a mayor de 55 años (RR: 2,17; $p < 0,001$).

Conclusiones: los resultados obtenidos a través de la práctica clínica real muestran que el método produce una pérdida de peso rápida e intensa. Tres de cada cuatro pacientes perdieron, como mínimo, el 10 % del peso corporal en una media de 58 días.

Palabras clave:

Dieta cetogénica de muy bajas calorías. Pérdida de peso. Velocidad de respuesta. Método PnK®.

Abstract

Objective: the aim of the current work was to evaluate the response time to a method of weight loss that includes dietary guidelines, physical exercise and emotional support. The response was defined as a loss of 10 % of the baseline weight.

Methods: data was obtained from the patients' record recruited in Promet Lipoinflamación, an observational study of real world data in obese or overweight patients treated with a multidisciplinary method and based initially on a very-low-calorie ketogenic (VLCK) diet. Weight loss rate was evaluated through a survival analysis Kaplan-Meier and related factors through Cox regression).

Results: 6,369 subjects were included and 74.4 % managed to reach a weight loss of 10 % in a mean time of 57.64 days (IC 95 %: 56.95-58.33). The factors associated with a greater probability of reaching a loss of 10 % or more were male gender (RR: 1.37, $p < 0.001$), obesity types I, II and III vs. overweight (RR: 1.24, $p < 0.001$, 1.26, $p < 0.001$ and 1.22, $p < 0.001$, respectively) and young age vs. more than 55 years old (RR: 2.17, $p < 0.001$).

Conclusion: results obtained through real clinical practice show that the method produces fast and intense weight loss. Three out of four patients lost at least 10 % of body weight in an average of 58 days.

Keywords:

Very-low-carbohydrate ketogenic diet. Weight loss. Response time. PnK® method.

Recibido: 09/01/2020 • Aceptado: 17/02/2020

Financiación: El estudio ha sido financiado por Pronokal Group.

Conflictos de interés: Germán Guzmán es jefe del departamento médico e Ignacio Sajoux es director científico de Pronokal Group.

Autoría: Germán Guzmán e Ignacio Sajoux han colaborado en el diseño del estudio y la realización y revisión del artículo. Rocío Aller y Daniel de Luis han dirigido el estudio PROMET Lipoinflamación y han colaborado en la revisión crítica del manuscrito.

Agradecimientos: Joan Guardia y Maribel Però, del Departament de Psicologia Social i Psicologia Quantitativa de la Facultat de Psicologia de la Universitat de Barcelona, han realizado el análisis estadístico de los datos. Montse Vidal, directora médica de la CRO CROSSDATA, división de Punta Alta Comunicación, S.L., ha proporcionado apoyo técnico durante la fase de preparación del estudio PROMET Lipoinflamación y ha colaborado en la redacción del manuscrito.

Guzmán G, Sajoux I, Izaola Jáuregui O, Aller R, de Luis D. Metodología multidisciplinar y dieta cetogénica en la práctica clínica real: eficacia y rapidez en la pérdida de peso. Análisis de supervivencia. Estudio PROMET Lipoinflamación. Nutr Hosp 2020;37(3):497-505

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02997>

Correspondencia:

Germán Guzmán. Pronokal Group Barcelona. Roger de Llúria, 58. 08009 Barcelona, España
e-mail: German.G@pronokal.com

INTRODUCCIÓN

Aunque se conoce bien la trascendencia sanitaria que tiene la pérdida de peso en la prevención y el tratamiento de las comorbilidades asociadas, el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad es complejo y presenta dificultades notables. Todas las estrategias dirigidas a la pérdida de peso incluyen como primera línea de tratamiento los cambios conductuales relacionados con la dieta y la actividad física. Sin embargo, el abandono de la dieta y el fracaso terapéutico son frecuentes. Por tanto, la identificación de los factores asociados al éxito del tratamiento, particularmente a largo plazo, se ha convertido en un foco de gran interés.

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos que analizan los factores predictivos del éxito o fracaso de las intervenciones para perder peso. Los principales factores establecidos como predictores de la adherencia y, por lo tanto, del éxito de un tratamiento, incluyen la edad, el índice de masa corporal (IMC) previo y el peso perdido en el periodo inicial (1-3), además del establecimiento de objetivos y expectativas positivas pero reales (4).

A pesar de las creencias previas sobre los inconvenientes de la pérdida rápida de peso (5), desde hace años existen evidencias sobre la importancia de la rapidez en la pérdida de peso, ya que el tiempo de respuesta no solo tiene interés en la adherencia al tratamiento (6,7) y los resultados a corto plazo (8), sino que también podría tenerlo en los resultados a largo plazo (9-12). En este sentido, las dietas muy bajas en calorías (400-800 kcal/día) realizadas bajo control médico han demostrado ser una herramienta eficaz para conseguir una rápida pérdida de peso, ya que mejoran la adherencia y los resultados del tratamiento a corto, medio y largo plazo (13-15).

Actualmente, las guías consideran fundamental como herramienta terapéutica el uso de programas estructurados de intervención en el estilo de vida diseñados para la pérdida de peso y que incluyan un plan de alimentación saludable, actividad física e intervenciones conductuales para los pacientes tratados por sobrepeso u obesidad (16,17). Estas intervenciones generalmente se enfocan en cambios de la dieta y la actividad física mediante estrategias que establezcan metas adecuadas y mejoren la motivación de los pacientes, haciéndoles cambiar sus creencias y expectativas, y proporcionándoles orientación en el uso de habilidades de autorregulación para mejorar el cambio de comportamiento y el mantenimiento (18).

El método PnK® es un programa multidisciplinar comercializado de pérdida de peso, con una pauta dietética cetogénica de muy bajo contenido calórico basada en la toma de preparados proteicos y suplementos de oligoelementos y ácido docosahexaenoico (DHA), ejercicio físico de tipo de tonificación y cardiovascular pautados y apoyo psicoemocional con técnicas de *coaching* para mantener la motivación del paciente. El método incluye la supervisión por un equipo multidisciplinar con médicos, dietistas, expertos en *coaching* y técnicos en actividad física. Es un tratamiento que ha demostrado su eficacia para la pérdida y el mantenimiento del peso a medio y largo plazo en diversos estudios y ensayos clínicos (19-22).

Un objetivo habitualmente definido como éxito en el tratamiento de la obesidad es la pérdida del 10 % del peso corporal. Teniendo en cuenta esta premisa y la importancia que tiene la rapidez en la pérdida de peso inicial para el éxito del tratamiento, independientemente del tipo de estrategia terapéutica, el objetivo del estudio fue evaluar el tiempo de respuesta (definido como pérdida del 10 % del peso) al tratamiento con un método multidisciplinar de pérdida de peso que incluye dieta, inicialmente cetogénica, ejercicio físico y soporte emocional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio a partir de los datos registrados de pacientes reclutados a través del estudio Promet Lipoinflamación, un estudio observacional prospectivo abierto de práctica clínica real, con pacientes sometidos a tratamiento de pérdida de peso con el método PnK®, cuyo protocolo fue evaluado y aprobado por el comité ético de investigación del Hospital Universitario Río Hortega, de Valladolid (PNK-LIP2014-01). Todos los pacientes del estudio firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidos en la base de datos de Pronokal Group® a partir de la cual se han obtenido los datos para el análisis de este estudio de supervivencia.

PARTICIPANTES

La muestra estaba formada por 6369 pacientes tratados con el programa multidisciplinar de pérdida de peso entre enero de 2014 y marzo de 2018, incluyendo aquellos que habiendo iniciado el programa y todavía no habían finalizado el tratamiento.

INTERVENCIÓN

Los pacientes fueron sometidos al programa multidisciplinar comercializado de pérdida de peso (método PnK®) (Tabla I). Los pacientes fueron seguidos por su médico y por dietistas expertas en la aplicación del método. Junto con la dieta, a los pacientes se les prescribieron tablas de actividad física y se aplicó un programa de *coaching* (23).

La intervención dietética consistió en una dieta basada en preparados de proteínas. Estos preparados contienen 15 g de proteína, 4 g de carbohidratos, 3 g de grasa y 50 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) y proporciona 90-100 kcal. El programa está dividido en cinco pasos: los primeros tres corresponden a una dieta cetogénica baja en grasas y muy baja en calorías (VLCK de 600-800 kcal/día), baja en carbohidratos (< 50 g diarios de hidratos de carbono) y lípidos (solo 10 g de oliva aceite por día). La cantidad de proteínas de alto valor biológico varía entre 0,8 y 1,2 g por cada kg de peso ideal para garantizar que los pacientes cumplan con los requisitos mínimos del organismo y para evitar la pérdida de masa magra.

En el paso 1 los pacientes toman los preparados de proteínas cinco veces al día y verduras de bajo índice glucémico. La can-

Tabla I. Programa multidisciplinar comercializado de pérdida de peso (Método PnK®)

80 % del peso a perder			20 % del peso a perder		Mantenimiento
Equipo multidisciplinar (consejo dietético / actividad física / apoyo emocional)					
Momento pérdida de peso					Momento “mi nuevo estilo de vida”
Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	Paso 5	
Dieta cetogénica baja en grasas (<i>very low-calorie-ketogenic diet</i>) 600-730 kcal/día			Dieta baja en calorías (800-1500 kcal/día)		Dieta controlada Adaptada
Suplementación Vitaminas, oligoelementos OMEGA BALANCE: 700 DHA / 500 EPA			Suplementación Vitaminas, oligoelementos DHA VITA: 500 DHA / 100 EPA		DHA VITA: 500 DHA / 100 EPA

tividad de energía proporcionada es de 600 kcal, con 75 gramos de proteínas, 30 gramos de hidratos de carbono y 15 gramos de lípidos. En el paso 2, una de las tomas de proteína se sustituye por una proteína natural (carne o pescado) en el almuerzo o en la cena. La cantidad de energía proporcionada es de 660 kcal, con 98 g de proteínas, 28 g de hidratos de carbono y 17 g de lípidos. En el paso 3, un segundo preparado de proteínas se sustituye por otra proteína natural. En este paso la cantidad de energía proporcionada es de 730 kcal, con 110 g de proteínas, 26 gramos de hidratos de carbono y 21 g de lípidos. A lo largo de estos tres pasos los sujetos tomaron suplementos de vitaminas y minerales y ácidos grasos omega-3, de acuerdo con las recomendaciones internacionales (24). Estos tres pasos se mantienen hasta que el paciente pierde la cantidad definida de peso.

En los pasos 4 y 5, la dieta cetogénica se sustituye por una dieta baja en calorías (800-1500 kcal / día), con incorporación progresiva de diferentes grupos de alimentos, y los pacientes participan en un programa de reeducación alimentaria para garantizar el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. La dieta de mantenimiento consiste en un plan de alimentación equilibrado en carbohidratos, proteínas y grasas. Dependiendo del individuo, las calorías consumidas variaron entre 1500 y 2000 kcal/día, y el objetivo fue mantener el peso perdido y promover estilos de vida saludables.

La actividad física del programa durante el periodo de dieta cetogénica consistió en ejercicios neuromusculares para mantener la masa magra. Los ejercicios estaban ordenados por grupos musculares en 4 bloques y el paciente podía realizarlos en casa, adaptando el número de bloques y los tiempos de ejecución al tiempo disponible, desde un mínimo de 8-10 minutos por sesión a un máximo de 30-40 minutos, con una frecuencia semanal de 2 a 4 veces por semana.

A partir del paso 4, además de ejercicios neuromusculares, se incorporaron, a días alternos, ejercicios de entrenamiento cardiovascular continuo y uniforme, de entre 30 y 50 minutos de duración, con un nivel de intensidad 5-6, que permitían al sujeto mantener una conversación durante el ejercicio.

El programa de *coaching* consistió en la aplicación por médicos y dietistas de las técnicas comunicativas de soporte psicoemo-

cional aprendidas con el programa multidisciplinar de pérdida de peso. Estas técnicas tienen la finalidad de: mantener al paciente focalizado en su objetivo, tener "conversaciones terapéuticas", en las que las preguntas deben ser útiles para obtener respuestas efectivas y cambiar percepciones limitantes, y reconectar al paciente con su motivación en caso de que aparezcan resistencias al cambio, ofreciéndoles herramientas para la autogestión de dificultades.

METODOLOGÍA

La información se ha recogido a partir los datos disponibles registrados por el médico en las visitas periódicas a los pacientes. En una primera visita, el médico registra la información básica de tipo sociodemográfico, incluyendo sexo, edad, peso inicial, altura y perímetro de cintura. En las visitas posteriores el médico registra el seguimiento de la dieta y el peso perdido, además de otros datos clínicos. Para este estudio se han analizado los datos correspondientes a: sexo, edad, peso inicial, IMC (calculado como peso en kg dividido entre talla al cuadrado en metros) y peso a lo largo de las sucesivas visitas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de toda la muestra, incluyendo sexo, grupos de edad (de 18 a 25 años, de 26 a 35 años, de 36 a 45 años, de 46 a 55 años, de 56 a 65 años y de 66 a 90 años) y clasificación en función del IMC inicial (sobrepeso: de 25,00 a 29,99 kg/m²; obesidad de tipo I o leve: 30,00 a 34,99 kg/m²; obesidad de tipo II o media: 35,00 a 39,99 kg/m²; obesidad de tipo III o mórbida: 40,00 a 49,99 kg/m² y obesidad de tipo IV o extrema: 50,00 a 75 kg/m²).

Con el fin de estudiar la velocidad en la pérdida de peso, se ha realizado un análisis de supervivencia utilizando el método de estimación de Kaplan-Meier; es decir, considerando a cada uno de los pacientes como individuos que aportan su tiempo de supervivencia, y se ha definido como evento final conseguir una reducción en

el peso de como mínimo un 10 % sobre el peso inicial. El tiempo transcurrido en conseguir esta reducción se ha medido en días desde el inicio del programa. Complementariamente, también se ha analizado el tiempo de supervivencia, definiendo como evento final una reducción en el peso de un 15 % como mínimo y de un 20 % como mínimo sobre el peso inicial.

Se han realizado 4 análisis de supervivencia: uno para el total de la muestra, un segundo análisis diferenciando sexo, un tercer análisis diferenciando por IMC y un cuarto análisis diferenciando por grupo de edad. Asimismo, se ha hecho un estudio de factores predictores a partir de la regresión de Cox, siguiendo el procedimiento paso a paso, y utilizando el método de estimación de parámetros LR condicional. Se introdujeron como variables predictoras sexo, grupo de IMC y grupo de edad, puesto que las tres mostraron diferencias entre grupos en el análisis de supervivencia. Dado que las tres variables son cualitativas se utilizaron como categoría de referencia: mujer para sexo, sobrepeso para grupo IMC y grupo de edad de 65 a 90 años para edad.

Los resultados descriptivos de las variables demográficas se presentan como medias $\pm$ desviaciones estándar (DE) para las variables continuas y como casos y porcentaje (%) para las variables de tipo nominal. Los resultados de supervivencia se presentan como medianas (Md) y error estándar (EE) de tiempo en días. Los resultados de predicción de la regresión de Cox se muestran en forma de riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %).

Todos los análisis se han llevado a cabo a partir del programa de análisis de datos IBM SPSS Statistics versión 24.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra fue de 6369 sujetos, de los que el 80,7 % eran mujeres. La media de edad fue de $46,12 \pm 11,86$ años, con un 18,0 % de menores de 35 años, un 76,80 % de entre 36 y 65 años y un 5,3 % de mayores de 65 años. El 38,1 % presentaba sobrepeso; un 34,3 %, obesidad de tipo I; un 17,9 %, obesidad de tipo II; un 8,6 %, obesidad de tipo III, y un 1,1 %, obesidad extrema (Tabla II).

PÉRDIDA DE PESO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El 74,4 % de los sujetos ($n = 4738$) consiguió alcanzar una pérdida de peso del 10 % sobre el peso inicial en una media de tiempo de 57,64 días (IC 95 %: 56,95-58,33). En cuanto a pérdidas mayores, el 43,5 % alcanzó pérdidas del 15 % del peso inicial en una media de 89,28 días (IC 95 %: 88,09-90,48) y el 21,1 %, pérdidas de un 20 % del peso como mínimo en 123,13 (IC 95 %: 120,79-125,47) días de media (Tabla III).

Tabla II. Características de la muestra

	Muestra (n = 6369)
<i>Sexo; n(%)</i>	
Hombre	1232 (19,3 %)
Mujer	5137 (80,7 %)
<i>Edad (años)</i>	
media $\pm$ DE	$46,12 \pm 11,86$
[máx-min]	(18-86)
<i>Grupo de edad; n (%)</i>	
de 18 a 25 años	329 (5,3 %)
de 26 a 35 años	794 (12,7 %)
de 36 a 45 años	1922 (30,7 %)
de 46 a 55 años	1877 (30 %)
de 56 a 65 años	1007 (16,1 %)
de 66 a 90 años	330 (5,3 %)
<i>Peso inicial (kg)</i>	
media $\pm$ DE	$88,18 \pm 17,86$
[máx-min]	[54-227]
<i>IMC inicial (kg/m²);</i>	
media $\pm$ DE	$32,58 \pm 5,65$
[máx-min]	[25-74,7]
<i>Grupo de obesidad; n (%)</i>	
Sobrepeso	2425 (38,1 %)
Obesidad tipo I	2186 (34,3 %)
Obesidad tipo II	1140 (17,9 %)
Obesidad tipo III	549 (8,6 %)
Obesidad tipo IV	69 (1,1 %)

Tabla III. Pérdidas de peso en porcentaje y número de días necesario para perderlo

	Muestra total (n = 6369)
<i>Pérdida del 10 % del peso</i>	
Pacientes; n (%)	4738 (74,4 %)
Tiempo (días) media + DE	$57,64 \pm 24,26$
Tiempo (días) [IC 95 %]	[56,95-58,33]
<i>Pérdida del 15 % del peso</i>	
Pacientes; n (%)	2770 (43,5 %)
Tiempo (días) media + DE	$89,28 \pm 32,13$
Tiempo (días) [IC 95 %]	[88,09-90,48]
<i>Pérdida del 20 % del peso</i>	
Pacientes; n (%)	1346 (21,1 %)
Tiempo (días) media + DE	$123,13 \pm 43,71$
Tiempo (días) [IC 95 %]	[120,79 - 125,47]

Tabla IV. Número de eventos y tiempo necesario en días

Pérdida como mínimo de un 10 % sobre el peso inicial								
Análisis	Valores	n	N.º de eventos	Md (EE)	IC Md 95 %		Q ₁ (EE)	Q ₃ (EE)
					li	ls		
Total	---	6369	4738	57 (0,36)	56,30	57,70	79 (1,07)	45 (0,24)
Sexo	Hombre	1232	961	50 (0,84)	48,35	51,65	70 (1,78)	40 (0,59)
	Mujer	5137	3777	59 (0,37)	58,27	59,73	82 (1,18)	47 (0,32)
IMC	Sobrepeso	2425	1614	61 (0,76)	59,51	62,50	90 (2,94)	46 (0,47)
	Obesidad tipo I	2186	1702	56 (0,38)	55,25	56,75	76 (1,34)	44 (0,37)
	Obesidad tipo II	1140	925	56 (0,84)	54,36	57,65	76 (1,71)	43 (0,51)
	Obesidad tipo III	549	440	58 (1,11)	55,83	60,17	75 (2,52)	46 (0,89)
	Obesidad tipo IV	69	57	57 (2,12)	52,85	61,15	85 (8,21)	49 (3,06)
Edad	de 18 a 25 años	329	247	54 (1,52)	51,01	56,99	70 (3,67)	42 (0,49)
	de 26 a 35 años	794	596	56 (0,99)	54,06	57,95	70 (1,93)	43 (0,57)
	de 36 a 45 años	1922	1454	56 (0,47)	55,08	56,92	74 (1,54)	44 (0,36)
	de 46 a 55 años	1877	1432	57 (0,65)	55,73	58,27	78 (1,84)	45 (0,55)
	de 56 a 65 años	1007	732	62 (1,00)	60,04	63,96	88 (3,52)	48 (0,80)
	de 66 a 90 años	330	198	77 (3,12)	70,88	83,12	140 (27,85)	57 (1,45)

n: tamaño de la muestra; *N.º de eventos*: número de pacientes que pierden como mínimo un 10 % sobre el peso inicial; *Md*: mediana del tiempo de supervivencia; *EE*: error estándar de la mediana; *IC Md 95 %*: intervalo de confianza de la mediana con un nivel de confianza del 95 %; *Q₁*: valor del primer cuartil del tiempo de supervivencia; *Q₃*: valor del tercer cuartil del tiempo de supervivencia.

Los datos de supervivencia (Tabla IV) y porcentaje de eventos variaron en función del sexo, del grupo de edad y del IMC. Así, el porcentaje de sujetos que alcanzó pérdidas de un 10 % como mínimo del peso inicial fue significativamente superior en hombres que en mujeres (78,0 % frente a 73,53 %; $p < 0,001$), en pacientes con obesidad frente a los sujetos con sobrepeso ($p < 0,001$) y en los grupos de menor edad frente a los grupos de mayor edad ($p < 0,001$).

El análisis de supervivencia mostró que si bien la mediana (EE) de tiempo en conseguir la reducción del 10 % del peso fue de 57 (0,36) días, este fue estadísticamente diferente en función de los parámetros demográficos estudiados (Fig. 1, Tabla V). Por sexo, el patrón de pérdida fue más rápido en hombres que en mujeres, con una mediana de días para conseguir una reducción del 10 % del peso inicial de 50 (0,84) días en hombres y 59 días (0,37) en mujeres ($p < 0,001$). Por lo que respecta a los grupos de IMC, también se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados. El grupo de sobrepeso fue el que presentó un patrón más lento y estadísticamente diferente a los grupos de obesidad I, II y III ($p < 0,001$ en todas las comparaciones), mientras que los cuatro grupos de obesidad no mostraron diferencias entre sí. En cuanto a los grupos de edad, la mediana de tiempo hasta el evento osciló entre 54 días (1,52) de mediana en el grupo más joven de 18 a 25 años, hasta 77 días (3,12) en el grupo de mayores de 65 años. En todas

las comparaciones entre grupos de edad las diferencias fueron estadísticamente significativas, excepto en las comparaciones del grupo de 18 a 25 años con el grupo de 26 a 35 años y con el grupo de 36 a 45 años y las del grupo de 26 a 35 años con el grupo de 36 a 45 años (Tabla V).

FACTORES PREDICTORES DE LA PÉRDIDA DE UN 10 % COMO MÍNIMO DEL PESO INICIAL

Las variables predictoras introducidas en el modelo han sido sexo, grupo de IMC y grupo de edad, puesto que las tres han mostrado diferencias estadísticamente significativas a nivel global (test de Wald). Se ha utilizado como categoría de referencia: mujer para sexo, sobrepeso para grupo IMC y el grupo de 66 a 90 años para edad.

Debido a que el valor del exp(B) puede interpretarse como un riesgo relativo (RR), los factores que mostraron estar asociados a una mayor probabilidad de alcanzar pérdidas del 10 % o más del peso inicial fueron género masculino frente al femenino (RR: 1,369; $p < 0,001$), obesidad de tipo I, tipo II y tipo III frente a sobrepeso (RR: 1,24; $p < 0,001$; 1,26; $p < 0,001$ y 1,22; $p < 0,001$ respectivamente), así como la edad más joven frente a mayores de 55 años. El RR del grupo 66 a 90 años respecto a 18 a 25 años es 2,17; $p < 0,001$; respecto a 26 a

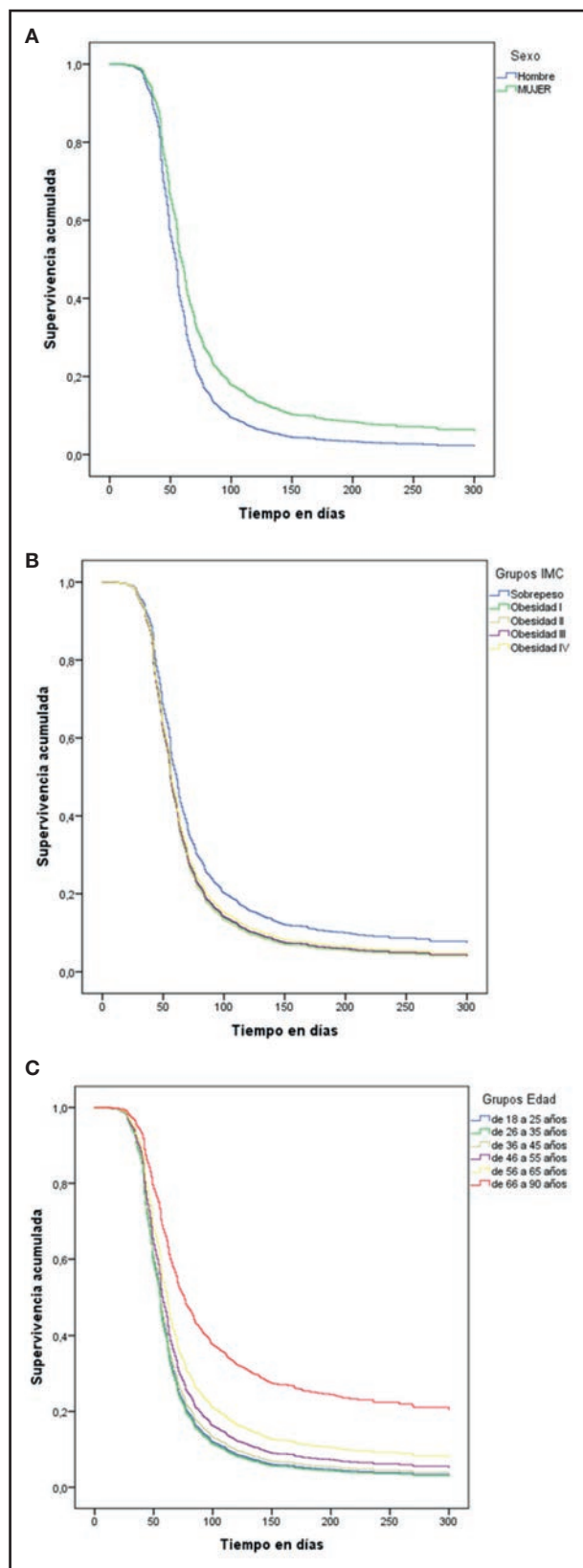


Figura 1.

Análisis de supervivencia. Curvas de supervivencia para las variables género (A), IMC (B) y edad (C).

Tabla V. Contrastes *a posteriori* por pares de Mantel-Cox del análisis de supervivencia

	Pérdida 10 %	
	χ^2	p
<i>Sexo</i>		
Hombre-mujer	82,525	< 0,001
<i>IMC</i>		
Sobrepeso - Obesidad I	37,096	< 0,001
Sobrepeso - Obesidad II	36,963	< 0,001
Sobrepeso - Obesidad III	17,385	< 0,001
Sobrepeso - Obesidad IV	2,062	0,151
Obesidad I - Obesidad II	0,878	0,349
Obesidad I - Obesidad III	0,035	0,851
Obesidad I - Obesidad IV	0,024	0,878
Obesidad II - Obesidad III	0,157	0,692
Obesidad II - Obesidad IV	0,099	0,753
Obesidad III - Obesidad IV	0,048	0,827
<i>Edad</i>		
18 a 25 - 26 a 35	0,154	0,695
18 a 25 - 36 a 45	0,463	0,496
18 a 25 - 46 a 55	4,277	0,039
18 a 25 - 56 a 65	15,671	< 0,001
18 a 25 - 66 a 90	63,229	< 0,001
26 a 35 - 36 a 45	2,396	0,122
26 a 35 - 46 a 55	12,898	< 0,001
26 a 35 - 56 a 65	35,683	< 0,001
26 a 35 - 66 a 90	97,463	< 0,001
36 a 45 - 46 a 55	6,933	0,008
36 a 45 - 56 a 65	29,649	< 0,001
36 a 45 - 66 a 90	90,111	< 0,001
46 a 55 - 56 a 65	10,843	0,001
46 a 55 - 66 a 90	67,838	< 0,001
56 a 65 - 66 a 90	36,466	< 0,001

χ^2 : valor del estadístico chi cuadrado del test de Mantel-Cox; p: grado de significación asociado al estadístico chi cuadrado del test del Mantel-Cox.

35 años es 2,22; $p < 0,001$; respecto a 36 a 45 años es 2,07; $p < 0,001$; respecto a 46 a 55 años es 1,86; $p < 0,001$, y respecto a 56 a 65 años es 1,60; $p < 0,001$. Estos resultados pueden observarse en la tabla VI y, gráficamente, en la figura 1.

Tabla VI. Estimación de parámetros del modelo de regresión de Cox ajustado (n = 6259)*

Pérdida como mínimo de un 10 % sobre el peso inicial								
Variables	B	EE	Wald	gl	p	Exp(B)	IC Exp(B) 95 %	
							li	ls
Sexo	0,314	0,037	73,395	1	< 0,001	1,369	1,274	1,471
IMC			48,976	4	< 0,001			
Obesidad tipo I	0,212	0,035	36,354	1	< 0,001	1,237	1,154	1,325
Obesidad tipo II	0,235	0,042	31,755	1	< 0,001	1,265	1,166	1,373
Obesidad tipo III	0,202	0,055	13,719	1	< 0,001	1,224	1,100	1,362
Obesidad tipo IV	0,167	0,137	1,477	1	0,224	1,182	0,903	1,547
Edad			131,936	5	< 0,001			
de 18 a 25 años	0,775	0,096	65,643	1	< 0,001	2,170	1,799	2,617
de 26 a 35 años	0,797	0,082	93,849	1	< 0,001	2,220	1,889	2,608
de 36 a 45 años	0,727	0,076	91,380	1	< 0,001	2,068	1,782	2,401
de 46 a 55 años	0,620	0,076	66,610	1	< 0,001	1,860	1,602	2,158
de 56 a 65 años	0,469	0,080	34,085	1	< 0,001	1,598	1,365	1,870

*Muestra de pacientes con datos disponibles sobre las 3 variables demográficas: sexo, edad e IMC.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el programa multidisciplinar (Método PnK®) de pérdida de peso evaluado, que incluye una dieta cetogénica muy baja en calorías, produce una pérdida de peso rápida e intensa. Casi 3 de cada 4 pacientes perdieron como mínimo un 10 % de su peso corporal basal en un periodo inferior a los dos meses. Se trata de un estudio observacional, descriptivo y longitudinal sobre práctica clínica real en el que una de las aportaciones relevantes ha sido la metodología utilizada para valorar los resultados de pérdida de peso en términos de supervivencia. Esta técnica inferencial tiene como objetivo esencial modelizar el tiempo que se tarda en que ocurra un determinado suceso, y es especialmente adecuada cuando la duración del seguimiento es variable y cuando las observaciones son incompletas; es decir, cuando en la fecha de cierre del estudio aún no se ha producido el evento final en ciertos sujetos. En este caso se ha considerado una técnica adecuada para valorar la rapidez en conseguir el objetivo de pérdida del 10 % del peso como objetivo clínico aceptado de forma generalizada por sociedades científicas (25), dada la variabilidad en el tiempo de seguimiento de los pacientes y del hecho de haber incluido sujetos que no han finalizado el tratamiento y que, por lo tanto, pueden no haber llegado al evento por cuestión de tiempo (26).

La rapidez en la pérdida de peso ha sido un tema controvertido desde hace mucho tiempo, aunque paulatinamente ha ido cambiando la percepción de muchos profesionales respecto a sus consecuencias. En un trabajo publicado por Casaza, *et al.* en 2013 (5) se analizaron los mitos y la evidencia real sobre la obesidad y su tratamiento, y uno de los mitos analizados fue

la asociación entre una pérdida rápida e importante de peso y los resultados pobres a largo plazo. Este concepto, que probablemente emergió de las dietas muy bajas en calorías pero nutricionalmente incompletas de los años sesenta y ha persistido en publicaciones y recomendaciones sanitarias, fue desmentido en base a los metaanálisis de ensayos clínicos publicados que muestran lo contrario. En este sentido, en un estudio retrospectivo longitudinal reciente, Perna, *et al.* (2) indican que el factor principal que predispone a los pacientes a continuar o a abandonar una terapia de la obesidad es la magnitud y la velocidad de peso perdido en el periodo inicial.

Actualmente, la relevancia del impacto inicial ha sido bien establecida en la literatura y se dispone de evidencias cada vez más sólidas de que la velocidad de la repuesta inicial es un predictor de adherencia a un programa de tratamiento de la obesidad y también de no recuperación del peso perdido a largo plazo (2,5,8-11,14,20,27). Además, y al igual que en otras patologías como la hipertensión arterial o la diabetes *mellitus*, el tiempo de exposición a la obesidad tiene una relación acumulativa con el riesgo de mortalidad (20,28,29) y, en consecuencia, su reducción es un factor importante en los resultados finales de un tratamiento (30).

Considerando la importancia de la pérdida de peso inicial, los ensayos clínicos publicados previamente ya demuestran la rapidez y la eficacia de este tipo de tratamientos basados en un programa multidisciplinar, incluyendo una dieta cetogénica muy baja en calorías basada en la toma de preparados proteicos de alto valor biológico acompañados de verduras y suplementos. En comparación con una dieta estándar baja en calorías, Moreno, *et al.* mostraron que, tras dos meses de tratamiento, entre el 90,1 % y el 96 % de los participantes habían perdido como mínimo el 10 %

del peso inicial, mientras que, con la dieta hipocalórica estándar, el porcentaje era tan solo de entre un 4 % y un 9 % (19,20).

Los datos comparativos con otros estudios publicados sobre el tratamiento de la obesidad indican que el método de pérdida de peso utilizado en este estudio es potente y rápido en sus resultados, particularmente en base a otros datos disponibles de intervenciones dietéticas (31). Truby, *et al.* (32) compararon cuatro dietas comercializadas y un grupo control, y observaron que, a los dos meses, los pacientes habían perdido entre un 3,8 % y un 5,5 % del peso inicial, mientras que el grupo control perdió únicamente el 0,4 %.

Los pacientes obesos tratados con una dieta hipocalórica convencional (en general, 1200 kcal en el caso de las mujeres y 1500 kcal en el caso de los varones), combinada con modificación de conducta, perdían el 9 % del peso corporal en 20 semanas, a una velocidad de 0,4 kg/semana (33). La dieta hipocalórica clásica establece un déficit de 500 a 1000 calorías cada día respecto a la ingesta habitual del paciente y supone un aporte energético de unas 1000 a 1500 calorías para las mujeres y de entre 1200 y 1800 calorías para los varones. Los datos disponibles indican que esta reducción energética supone una pérdida de entre un 5-10 % del peso inicial aproximadamente después de 6 meses de tratamiento (33).

En cuanto a las dietas muy bajas en calorías (400-800 kcal/día), en un metaanálisis publicado por Tsai y Wadden, la mayoría de los estudios revisados mostraba que los pacientes que completaron un programa integral de VLCD (que incluía la modificación del estilo de vida) generalmente perdieron una media de 16,1 % del peso inicial entre 3 y 4 meses (34).

Un aspecto interesante de nuestro estudio es el análisis realizado sobre los diversos subgrupos y las diferencias en su respuesta al método. El análisis estadístico de supervivencia muestra que el patrón de pérdida de peso es diferente según género, edad e IMC al inicio, y que es más rápido en hombres, en pacientes obesos en comparación con pacientes en sobrepeso y en los grupos de edad más jóvenes. La mediana de días para conseguir el objetivo de pérdida del 10 % del peso inicial va aumentando a medida que se incrementa la edad: el grupo de edad superior a 65 años necesita 77 días para conseguir el objetivo, mientras que el grupo de 18 a 25 años requiere tan solo 54. Estas diferencias se habían observado previamente en un subanálisis del estudio Promesa I (22), en el que la pérdida de peso fue mayor en los hombres, tanto en kg como en porcentaje respecto al peso inicial y entre los más jóvenes. Estos resultados podrían explicarse por diferencias en la composición corporal, particularmente en la relación entre masa magra y sexo.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Una de las principales es la ausencia de un grupo comparador. Sin embargo, hay que destacar que se trata de un estudio descriptivo longitudinal, cuyo objetivo fue evaluar el tiempo de respuesta al tratamiento con el método multidisciplinar en condiciones de práctica clínica real. El *real world data* permite medir resultados de salud y comprobar la efectividad de la tecnología sanitaria en condiciones no ideales, mientras que en los ensayos clínicos se investigan poblaciones seleccionadas con criterios de inclusión muy estrictos y condiciones exhaustivas de seguimiento. Los datos mostrados en este

estudio proceden de la práctica real y se basan en una población mucho más amplia y heterogénea, que es la que se observa en la consulta diaria, que da una visión real del comportamiento de los pacientes sometidos a este tratamiento de pérdida de peso, lo que demuestra que, fuera de ambientes de seguimientos exhaustivos, como son los ensayos clínicos, la eficacia en la pérdida de peso es similar a la antes reportada.

Otra limitación es la ausencia de valoración de otros factores de riesgo cardiovasculares a lo largo del estudio, lo que limita la evaluación de la eficacia del tratamiento y su relevancia para reducir el peso como factor de riesgo cardiovascular y para mejorar otros factores de riesgo cardiovascular, tal y como se ha visto en los ensayos clínicos previos (19,20).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos a través de la práctica clínica real en población obesa o con sobrepeso muestran que el método produce una pérdida de peso rápida e intensa. Tres cuartas partes de los pacientes alcanzan el objetivo de pérdida de peso en un mes y medio.

Se observaron diferencias significativas entre diversos subgrupos, con mayor rapidez de pérdida de peso en hombres frente a mujeres, en jóvenes respecto a pacientes de edad avanzada y en pacientes obesos frente a pacientes con sobrepeso. Estos resultados pueden tener relevancia en el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo en estos pacientes. Son necesarios estudios más prolongados en el tiempo para demostrar este efecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bachar A, Livshits G, Birk R. Predictors of weight reduction and maintenance in a large cohort of overweight and obese adults in a community setting. *Nutr Diet* 2018;75(4):390-6. DOI: 10.1111/1747-0080.12419
2. Perna S, Spadaccini D, Riva A, et al. A path model analysis on predictors of dropout (at 6 and 12 months) during the weight loss interventions in endocrinology outpatient division. *Endocrine* 2018;61(3):447-61. DOI: 10.1007/s12020-018-1563-y
3. De Luis DA, Izaola O, Primo D, et al. Biochemical, Anthropometric and Lifestyle Factors Related with Weight Maintenance after Weight Loss Secondary to a Hypocaloric Mediterranean Diet. *Ann Nutr Metab* 2017;71(3-4):217-23. DOI: 10.1159/000484446
4. Dalle Grave R, Melchionda N, Calugi S, et al. Continuous care in the treatment of obesity: an observational multicentre study. *J Intern Med* 2005;258:265-73. DOI: 10.1159/000441366
5. Casazza K, Pate R, Allison DB. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013;368(23):2236-7. DOI: 10.1056/NEJMc1303009
6. Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Mol BW, et al. Dropout is a problem in lifestyle intervention programs for overweight and obese infertile women: a systematic review. *Hum Reprod* 2013;28(4):979-86. DOI: 10.1093/humrep/det026
7. Michelini I, Falchi AG, Muggia C, et al. Early dropout predictive factors in obesity treatment. *Nutr Res Pract* 2014;8(1):94-102. DOI: 10.4162/nrp.2014.8.1.94
8. Handjieva-Darlenska T, Holst C, Grau K, et al. Clinical correlates of weight loss and attrition during a 10-week dietary intervention study: results from the NUGENOB project. *Obes Facts* 2012;5(6):928-36. DOI: 10.1159/000345951
9. Astrup A, Rössner S. Lessons from obesity management programmes: greater initial weight loss improves long-term maintenance. *Obes Rev* 2000;1(1):17-9. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2000.00004.x

10. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74(5):579-84. DOI: 10.1093/ajcn/74.5.579
11. Nackers LM, Ross KM, Perri MG. The association between rate of initial weight loss and long-term success in obesity treatment: does slow and steady win the race? *Int J Behav Med* 2010;17(3):161-7. DOI: 10.1007/s12529-010-9092-y
12. Handjieva-Darlenska T, Handjiev S, Larsen TM, et al. Predictors of weight loss maintenance and attrition during a 6-month dietary intervention period: results from the DiOGenes study. *Clin Obes* 2011;1(2-3):62-8. DOI: 10.1111/j.1758-8111.2011.00010.x
13. Saris WH. Very-low-calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res* 2001;9(Suppl.4):295S-301S. DOI: 10.1038/oby.2001.134
14. Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, et al. Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study. *Am J Clin Nutr* 2012;96(5):953-61. DOI: 10.3945/ajcn.112.038265
15. Handjieva-Darlenska T. Initial weight loss on an 800-kcal diet as a predictor of weight loss success after 8 weeks: the Diogenes study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(9):994-9. DOI: 10.1038/ejcn.2010.110
16. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22(Suppl.3):1-203. DOI: 10.4158/EP161365.GL
17. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl.2):S102-38. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
18. Teixeira PJ, Carraça EV, Marques MM, et al. Successful behavior change in obesity interventions in adults: a systematic review of self-regulation mediators. *BMC Med* 2015;13:84. DOI: 10.1186/s12916-015-0323-6
19. Moreno B, Bellido D, Sajoux I, et al. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. *Endocrine* 2014;47(3):793-805. DOI: 10.1007/s12020-014-0192-3
20. Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, et al. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine* 2016;54(3):681-90. DOI: 10.1007/s12020-016-1050-2
21. De Luis D, Domingo JC, Izaola O, et al. Effect of DHA supplementation in a very low-calorie ketogenic diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *Endocrine* 2016;54(1):111-22. DOI: 10.1007/s12020-016-0964-z
22. Martínez-Riquelme A, Sajoux I, Fondevila J. Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso. *Nutr Hosp* 2014;29:282-91. DOI: 10.3305/nh.2014.29.2.7086
23. <http://www.pronokalgroup.com/es/metodos/metodo-pnk/> [consultado el 3 de diciembre de 2019].
24. SCOOP-VLCD T. Reports on tasks for scientific cooperation. Collection of data on products intended for use in very-low-calorie-diets. Report Brussels European Commission 2002. Available from: <http://www.foodedsoc.org/scoop.pdf>
25. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, et al; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-96. DOI: 10.1016/S0025-7753(07)72531-9
26. Rebasa P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp* 2005;78(4):222-30.
27. Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, et al. Four-year weight losses in the look AHEAD study: factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1987-98. DOI: 10.1038/oby.2011.230
28. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol* 2011;40(4):985-96. DOI: 10.1093/ije/dyr018
29. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, et al. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA* 2013;310(3):280-8. DOI: 10.1001/jama.2013.7833
30. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:36-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4
31. Arrizabalaga JJ, Calañas-Contiente A, Vidal J, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinol Nutr* 2003;50(Supl.4):1-38.
32. Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ* 2006;332:1309-14. DOI: 10.1136/bmj.38833.411204.80
33. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64(Suppl.1):15-22. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.002
34. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(8):1283-93. DOI: 10.1038/oby.2006.146



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Valoración nutricional

Alteraciones del peso, composición corporal y prevalencia del síndrome metabólico en una cohorte de mujeres menopáusicas residentes en Mallorca

Changes in weight, body composition and prevalence of metabolic syndrome in a cohort of menopausal women residing in Mallorca

Jorge Blanco, María del Mar Bibiloni y Josep A. Tur

Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo. Universidad de las Islas Baleares. IDISBA. CIBEROBN. Palma de Mallorca

Resumen

Objetivo: evaluar hábitos alimentarios, estilo de vida, composición corporal y prevalencia del síndrome metabólico en mujeres menopáusicas según su índice de masa corporal.

Métodos: estudio transversal (2011-2018) en una cohorte de mujeres menopáusicas residentes en Mallorca (n = 555) clasificadas según su índice de masa corporal (IMC): < 27,0, 27,0-29,9 y ≥ 30 kg/m². Se evaluaron hábitos alimentarios, tóxicos y de estilo de vida, antecedentes de lactancia materna y de obesidad (en la infancia, tiempo de evolución y antecedentes familiares). Se realizó análisis de composición corporal por bioimpedancia eléctrica y se extrajo sangre en ayunas para los siguientes parámetros: glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL y colesterol-HDL.

Resultados: la prevalencia de sobrepeso de grado II fue 26,8 % y de obesidad, del 46,5 %. La prevalencia de síndrome metabólico fue 41,4 %. Los antecedentes familiares de obesidad, obesidad en la infancia y el tiempo de evolución (≥ 15 años con obesidad) fueron mayores en mujeres obesas. La práctica de actividad física regular fue deficiente (el 63 % de las mujeres con actividad física nula y el 33 %, escasa). Las mujeres obesas presentaron una prevalencia mayor de síndrome metabólico (55,8 %) y valores mayores de IMC, circunferencia abdominal, masa grasa, grasa visceral, obesidad abdominal, tensión arterial, glucosa y triglicéridos en sangre, y valores menores de c-HDL.

Conclusiones: las mujeres menopáusicas estudiadas muestran hábitos dietéticos inadecuados, estilo de vida sedentario y una prevalencia elevada de obesidad y síndrome metabólico. Los factores que se asocian a dicha prevalencia son antecedentes familiares de obesidad, obesidad en la infancia, tiempo de evolución de la obesidad, sedentarismo, obesidad abdominal y localización visceral de la grasa.

Palabras clave:

Menopausia.
Obesidad abdominal.
Síndrome
metabólico. Riesgo
cardiovascular.

Abstract

Objective: to assess eating habits, lifestyle, body composition and prevalence of Metabolic Syndrome in menopausal women evaluated according to body mass index.

Methods: cross-sectional study (2011-2018) in a cohort of menopausal women living in Mallorca (n = 555) classified according to body mass index (BMI) : < 27.0, 27.0-29.9 and ≥ 30 kg/m². Eating habits, toxic and lifestyle, history of breastfeeding and obesity (in childhood, time of evolution and family history) were evaluated. A body composition analysis was performed by electrical bioimpedance and fasting blood was taken for the following parameters: glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol.

Results: the prevalence of overweight grade II was 26.8 % and of obesity 46.5 %. The prevalence of metabolic syndrome was 41.4 %. A family history of obesity, childhood obesity and the time of evolution (≥ 15 years with obesity) were higher in obese women. The practice of regular physical activity was low (63 % of women with null and 33 % scarce physical activity). Obese women had a higher prevalence of metabolic syndrome (55.8 %) and higher values of BMI, abdominal circumference, fat mass, visceral fat, abdominal obesity, blood pressure, glucose and triglycerides in blood, but lower values of HDL-c.

Conclusions: the studied cohort of menopausal women showed inadequate dietary habits, sedentary lifestyle and a high prevalence of obesity and metabolic syndrome. The factors associated with this prevalence are family history of obesity, childhood obesity, time of evolution of obesity, sedentary lifestyle, abdominal obesity and visceral location of fat.

Keywords:

Menopause.
Abdominal obesity.
Metabolic syndrome.
Cardiovascular risk.

Recibido: 15/03/2019 • Aceptado: 07/12/2019

Contribución de los autores: JB y MMB han recolectado y analizado los datos. JB, MMB y JAT han redactado la primera versión del manuscrito. Todos los autores han leído y han aprobado la versión final del manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto alguno de intereses.

Blanco J, Bibiloni MM, Tur JA. Alteraciones del peso, composición corporal y prevalencia del síndrome metabólico en una cohorte de mujeres menopáusicas residentes en Mallorca. *Nutr Hosp* 2020;37(3):506-513

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02585>

Correspondencia:

Josep A. Tur. Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo. Universidad de las Islas Baleares. IDISBA. CIBEROBN. Edificio Guillem Colom. Campus. E-07122, Palma de Mallorca
e-mail: pep.tur@uib.es

INTRODUCCIÓN

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente y afecta al individuo en cualquier etapa de su vida. En la edad adulta, la obesidad y las alteraciones metabólicas se incrementan en la etapa menopáusica de la mujer (1).

Actualmente, se estudia cada vez más la relación entre mujer, menopausia y obesidad para determinar los condicionantes biológicos que influyen en una mayor prevalencia del sobrepeso y de la obesidad en estas edades. La menopausia se caracteriza desde el punto de vista fisiológico por una insuficiencia ovárica que produce una supresión en la producción de estrógenos y, por tanto, en el cese de la actividad reproductiva. Una de las consecuencias de la deficiencia estrogénica es el incremento de la grasa abdominal y de las alteraciones metabólicas que este exceso de grasa genera (2). El incremento en el contenido de la grasa visceral abdominal y el aumento en la resistencia a insulina son eventos principales en el desarrollo del síndrome metabólico (SMet) (3). Además, se plantea que el déficit de estrógenos provoca alteraciones en el metabolismo de los lípidos (por ejemplo, aumentando el colesterol de lipoproteínas de baja densidad [c-LDL], disminuyendo el colesterol de lipoproteínas de alta densidad [c-HDL] e incrementando los triglicéridos) y un mayor perfil aterogénico. Por otra parte, los estrógenos también influyen sobre la regulación del apetito, el gasto energético y el metabolismo de los tejidos. Todas estas alteraciones incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las mujeres mayores de 55 años (4,5).

Durante mucho tiempo, se ha insistido en el efecto protector que tienen las hormonas, y dentro de estas, los estrógenos, sobre el aparato cardiovascular, por lo que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos en esta etapa de la vida ha sido muy preconizada como una forma de prevenir las ECV (6). Debido a la controversia que ha generado la TRH a partir de los resultados obtenidos en el estudio Women's Health Initiative (WHI) realizado en el año 2002 (7), en el que se encontró mayor incidencia de eventos cardiovasculares como ictus, tromboembolismo pulmonar y enfermedad coronaria, en la actualidad se precisan de estudios científicamente rigurosos que investiguen las vías de administración, dosis, inicio, duración y controles periódicos de la TRH para determinar sus beneficios reales tanto en la prevención de las ECV como en el tratamiento de la obesidad en la mujer menopáusica (8). Además, comienzan a aparecer investigaciones que apoyan que el patrón de dieta mediterránea y la práctica regular de actividad física disminuyen el riesgo cardiometabólico en esta etapa de la vida de la mujer (9-13).

Actualmente la mujer pasa una proporción progresivamente mayor de su vida en la etapa posmenopáusica. El objetivo de este estudio fue evaluar los hábitos alimentarios, la composición corporal, el estilo de vida y la prevalencia del síndrome metabólico en una cohorte de mujeres menopáusicas según su índice de masa corporal.

MÉTODOS

POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO

Estudio transversal realizado entre los años 2011–2018 en Mallorca. La muestra se obtuvo de mujeres menopáusicas ($n = 555$) que acudieron voluntariamente a una clínica buscando asesoramiento para perder peso bajo control médico. Se definió la menopausia como el periodo de transición entre la edad reproductiva y la no reproductiva de la mujer, caracterizado por la ausencia de menstruación en 12 meses consecutivos y con la pérdida de la ovulación y la supresión de la producción de estrógenos (14).

Este estudio se realizó según la declaración de Helsinki y todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de las Islas Baleares. Los sujetos participantes rellenaron un consentimiento informado y firmado.

ENCUESTA DIETÉTICA Y ESTILO DE VIDA

Los datos generales registrados incluyeron: edad (< 54 años, 55-64 años y ≥ 65 años), estado civil (soltera, casada, divorciada o viuda), profesión (cualificada o no cualificada) y nivel educativo (universitario, técnico, estudios básicos o sin estudios).

A todas las participantes se les realizó una encuesta dietética como parte de su historial clínico en la consulta médica tomando como referencia el cuestionario validado para estudios clínicos para medir el estilo de vida mediterráneo de la población española: MEDLIFE (15). Se precisó también el tabaquismo (fumadora, exfumadora o no fumadora) y se determinó el nivel de actividad física según la duración de la práctica de ejercicios físicos (*jogging*, caminar a ritmo rápido, baile, aeróbicos y jardinería): regular (150 minutos a la semana o 30 minutos día), escasa (< 150 minutos a la semana o < 30 minutos día) y no práctica, según el cuestionario MEDLIFE (Mediterranean LIFestyle Index) (15).

ANÁLISIS ANTROPOMÉTRICO

Las medidas antropométricas de peso, talla, circunferencia abdominal (CA) y la circunferencia de la cadera (CC) se registraron con instrumentos calibrados de acuerdo a un protocolo estandarizado. El peso corporal (kg) y la talla (m) se midieron usando una báscula (Seca 711, SECA Deutschland, Hamburgo, Alemania). La CA (cm) se midió tomando como referencia el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, mientras que la CC (cm) se midió tomando como punto de referencia una línea que pasaba a nivel de ambos trocánteres. Se tomaron dos medidas antropométricas y en todas ellas la paciente estaba en ropa interior y descalza. El peso y la talla se utilizaron para calcular el IMC (kg/m^2), mientras la CA y la CC se utilizaron para calcular el índice cintura/cadera (ICC) (16).

Las participantes en el estudio se clasificaron según su IMC en tres grupos: normopeso y sobrepeso grado I ($< 27,0 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso de grado II ($27,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Para la determinación del porcentaje de masa grasa (MG) corporal se realizó el análisis de composición corporal por la técnica de bioimpedancia eléctrica en un equipo bicompartimental (TANITA 420-MA, Biológica Tecnología Médica SL, Tokio, Japón) (17). El porcentaje de masa libre de grasa (MLG), el índice de grasa visceral (IGV) y el porcentaje de agua corporal total (ACT) también se calcularon mediante el equipo bicompartimental TANITA. Para ello, se concertó una cita con el objetivo de que las participantes cumplieran las recomendaciones necesarias para un correcto análisis (por ejemplo, no comer alimentos 3 horas antes de la medición, no beber nada 30 minutos antes, no realizar deporte o actividad física moderada o intensa 12 horas antes, no beber café, té, coca cola o cualquier otra bebida estimulante o energética 4 horas antes, no ingerir bebidas alcohólicas 24 horas antes, no fumar 30 minutos antes y comunicar si tomaba algún fármaco que pudiera causar retención de líquidos) (17).

MEDIDAS DE TENSIÓN ARTERIAL

Se registraron tres mediciones de la tensión arterial con esfigmomanómetro aneróide (Welch Allyn DS45, Nueva York, Estados Unidos) en el brazo derecho después de 5 minutos de estar en reposo y sentadas. En el presente análisis se utilizó el promedio de la segunda y la tercera medición.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Se extrajo sangre en ayunas al 70 % de las participantes (391 mujeres) y se determinó: glucosa, colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos.

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SMet) se definió de acuerdo a los criterios del NCEP-ATP III, que consisten en cumplir 3 o más de los siguientes componentes (18): CA $> 102 \text{ cm}$ en hombres y $> 88 \text{ cm}$ en mujeres, glucosa en ayunas $\geq 100 \text{ mg/dl}$ y/o tratamiento antidiabético, niveles de triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$ y/o tratamiento hipolipemiente, niveles de c-HDL < 40 en hombres y < 50 en mujeres, tensión arterial sistólica $> 130 \text{ mmHg}$ y/o tensión arterial diastólica $> 85 \text{ mmHg}$ y/o tratamiento antihipertensivo.

HISTORIA CLÍNICA

Se registró si las mujeres menopáusicas participantes en el estudio padecían alguna enfermedad endocrina-metabólica y cardiovascular, así como si tomaban algún tipo de medicamento para la diabetes, la hipertensión o la dislipidemia. A su vez, se

registraron los antecedentes familiares de obesidad. Por otra parte, se registró si las participantes recibieron lactancia materna, padecieron obesidad en la infancia y el tiempo de evolución del sobrepeso y obesidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con SPSS 25.0 (SPSS Inc, IL, Estados Unidos). Las variables cualitativas fueron expresadas como porcentajes y las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartil. Para el cálculo de las diferencias estadísticamente significativas en las prevalencias entre los tres grupos de comparación se utilizó la prueba chi cuadrado de Pearson. Las diferencias estadísticamente significativas entre las medianas fueron evaluadas mediante la prueba H de Kruskal-Wallis y el test U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

En general, la prevalencia de sobrepeso de grado II y de obesidad en las mujeres menopáusicas estudiadas fue del 73,3 %, un 26,8 % para el sobrepeso de grado I (149 mujeres) y de un 46,5 % (258 mujeres) para la obesidad (Tabla I). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el estado nutricional y la edad ($p = 0,025$) y la profesión ($p = 0,021$). En concreto, la mayor prevalencia de obesidad se encontró en el grupo de 55 a 64 años y en el grupo de profesión no cualificado. En cambio, no se encontraron diferencias en relación al estado civil ($p = 0,065$) y al nivel educativo ($p = 0,507$).

En relación a los hábitos dietéticos evaluados, el 92,6 % de las mujeres declararon desayunar ($p = 0,185$) (Tabla II). Sin embargo, el porcentaje de mujeres que declararon 4-5 comidas diarias fue inferior en el grupo de obesidad. Con relación al consumo semanal de ensaladas y de verduras, no hubo diferencias significativas entre los grupos comparados, y prácticamente todas las mujeres menopáusicas (98-100 %) declararon un consumo de < 7 veces a la semana. Tampoco hubo diferencias significativas al analizar el consumo de frutas semanal ($p = 0,699$), el consumo de bebidas azucaradas ($p = 0,196$) y el consumo de alcohol ($p = 0,171$). En cambio, se encontraron diferencias significativas en relación a la actividad física ($p < 0,001$). El 72,1 % de las mujeres menopáusicas con obesidad no practicaban actividad física en comparación con el 57,7 % de mujeres con sobrepeso de grado II y el 51,4 % de las mujeres con sobrepeso de grado I o normopeso. Por otra parte, tan solo el 7,4 % de las mujeres con normopeso y sobrepeso de grado I, el 6,0 % con sobrepeso de grado II y el 1,6 % con obesidad realizaban actividad física regularmente (150 minutos a la semana o 30 minutos por día durante al menos 5 días). También hubo diferencias significativas en relación con el tabaquismo ($p = 0,015$). El 77,1 % de las mujeres obesas no fumaban, en comparación con el 65,1 % de las mujeres con sobrepeso de grado II y el 70,9 % de las mujeres con sobrepeso de grado I o normopeso.

Tabla I. Características sociodemográficas en mujeres menopáusicas

	n	Normopeso + sobrepeso I (n = 148)	Sobrepeso II (n = 149)	Obesidad (n = 258)	p
<i>Edad</i>					
< 54 años	92	18,2	20,8	13,2	0,025
55-64 años	286	56,1	52,3	48,4	
≥ 65 años	177	25,7	26,8	38,4	
<i>Estado civil</i>					
Soltera	364	66,9	63,8	65,9	0,065
Casada	88	15,5	22,1	12,4	
Divorciada, viuda	103	17,6	14,1	21,7	
<i>Profesión</i>					
Cualificada	331	66,2	63,8	53,5	0,021
No cualificada	224	33,8	32,6	46,5	
<i>Nivel educativo</i>					
Universitario	36	7,4	6,0	6,2	0,507
Técnico	229	45,9	42,3	38,0	
Estudios básicos o sin estudios	290	46,6	51,7	55,8	

Los valores expresan %. Las diferencias estadísticas entre ambos grupos se han analizado mediante el test chi cuadrado de Pearson.

Al analizar los antecedentes familiares de obesidad y obesidad en la infancia se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de comparación ($p < 0,001$) (Tabla III). Las mujeres menopáusicas con obesidad presentaron mayor frecuencia de antecedentes familiares de obesidad y de obesidad en la infancia al compararlas con las mujeres de los otros dos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la lactancia materna entre los tres grupos de mujeres menopáusicas estudiadas ($p = 0,470$). En cambio, se hallaron diferencias estadísticamente significativas al valorar el tiempo de evolución de la obesidad ($p < 0,001$). El 62,0 % de las mujeres menopáusicas obesas tenían más de 15 años de evolución de la obesidad al compararlas con el 24,8 % de las mujeres con sobrepeso de grado II y el 8,8 % de las mujeres con sobrepeso de grado I y normopeso.

En cuanto a los datos antropométricos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables analizadas entre los tres grupos de comparación. En general, en las mujeres obesas, los valores de las mediciones de peso, IMC, CA y MG fueron mayores e inferiores las mediciones de talla, MLG, MM y ACT (Tabla III). Además, el 32,9 % de las mujeres con obesidad presentaron un $IGV \geq 13$, mientras que ninguna mujer con sobrepeso de grado II o sobrepeso de grado I o normopeso superaron dicho valor.

Finalmente, la prevalencia general de SMet en el estudio fue de un 41,4 %, de un 19,1 % en mujeres con normopeso y con sobrepeso de grado I, de un 31,3 % en las mujeres con sobrepeso de grado II y de un 55,8 % en las que presentaban obesidad. Al analizar el comportamiento de las alteraciones metabólicas y

bioquímicas que definen el SMet (Tabla III), se encontraron diferencias significativas en relación a la obesidad abdominal, a la tensión arterial y a los niveles en sangre de glucosa y triglicéridos, así como en los índices aterogénicos: colesterol total / c-HDL y triglicéridos / c-HDL. Los valores fueron mayores en las mujeres obesas. Los niveles de c-HDL fueron significativamente menores en el grupo de mujeres con obesidad.

DISCUSIÓN

El 73,3 % de las mujeres menopáusicas participantes en este estudio presentaron sobrepeso de grado II (26,8 %) y obesidad (46,5 %). Algunos estudios mostraron porcentajes menores, como en la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), donde una de cada cuatro mujeres posmenopáusicas españolas es obesa (19), o la Encuesta de Salud Europea de 2014 (20), que mostró que las mujeres menopáusicas españolas mostraron sobrepeso (28,84 %) y obesidad (15,94 %). En cambio, otros estudios mostraron porcentajes más elevados que los del presente trabajo, como es el que se llevó a cabo en 206 mujeres granadinas con una edad media de 53 años, que reveló que el 86 % presentaba sobrepeso y obesidad (9,10). En las mujeres norteamericanas (21), más del 73 % de las mayores de 60 años presentaron sobrepeso y obesidad. Datos de la Encuesta Nacional de Salud Nutrición (ENSANUT 2016) realizada en México reveló que 9 de cada 10 mujeres mexicanas de más de 50 años presentaban obesidad, en particular, obesidad abdominal (22). Ambos resultados también más elevados de los obtenidos en nuestra cohorte.

Tabla II. Hábitos dietéticos y estilo de vida en mujeres menopáusicas

	n	Normopeso + sobrepeso I (n = 148)	Sobrepeso II (n = 149)	Obesidad (n = 258)	p
Desayuna					
Sí	514	91,2	96,0	91,5	0,185
No	41	8,8	4,0	8,5	
Número de comidas al día					
1-2 comidas	7	0,0	0,7	2,3	0,048
3 comidas	141	20,9	22,8	29,5	
4-5 comidas	407	79,1	76,5	68,2	
Consumo de piezas de frutas en una semana					
< 6	210	40,5	38,3	36,0	0,699
6-14	247	45,3	44,3	44,2	
> 14	98	14,2	17,4	19,8	
Consumo de ensaladas en una semana					
< 7	547	98,6	98,0	98,8	0,782
> 7	8	1,4	2,0	1,2	
Consumo de verduras en una semana					
< 7	554	99,3	100,0	100,0	0,252
> 7	1	0,7	0,0	0,0	
Bebidas azucaradas					
Sí	170	25,7	29,5	34,1	0,196
No	385	74,3	70,5	65,9	
Consumo de alcohol					
Sí	296	55,4	58,4	49,2	0,171
No	259	44,6	41,6	50,8	
Actividad física					
Regular	24	7,4	6,0	1,6	< 0,001
Escasa	183	41,2	36,2	26,4	
No practica	348	51,4	57,7	72,1	
Tabaquismo					
Fuma	94	20,3	23,5	11,2	0,015
Exfumadora	60	8,8	11,4	11,6	
No fuma	401	70,9	65,1	77,1	

Los valores expresan porcentajes. Las diferencias estadísticas entre ambos grupos se han analizado mediante el test de chi cuadrado.

La menopausia se asocia con ganancia de peso e incremento de la adiposidad abdominal, independientemente de la edad y de la grasa corporal (23). Al analizar el IMC y el porcentaje de grasa de las mujeres estudiadas se observó un aumento en el porcentaje de masa grasa (MG%) a medida que se incrementó el IMC y, al mismo tiempo, se observó una disminución del porcentaje de masa muscular (MM%) y agua corporal total (ACT%). En el grupo de mujeres obesas se observó una mayor localización visceral de la masa grasa. Según estudios revisados, la distribución de la grasa corporal cambia de acuerdo con el estado menopáusico,

con una obesidad central más pronunciada en mujeres posmenopáusicas y con alteraciones metabólicas más relacionadas con el tejido adiposo visceral y los niveles plasmáticos de estrógenos que con el IMC (24,25).

Al analizar la distribución de la muestra estudiada, se observó una mayor concentración de mujeres con SMet en el grupo con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), lo que concuerda con estudios anteriores, en los que se describieron valores promedio del IMC de $34,93 \pm 7,54 \text{ kg/m}^2$ (26) y $32,73 \pm 7,22 \text{ kg/m}^2$ (27) en mujeres con SMet.

Tabla III. Datos antropométricos y clínicos en mujeres menopáusicas

	n	Normopeso + sobrepeso I (n = 148)	Sobrepeso II (n = 149)	Obesidad (n = 258)	p
Antecedentes familiares de obesidad					
Sí	343	46,6	58,4	72,5	< 0,001
No	212	53,4	41,6	27,5	
Obesidad en la infancia					
Sí	72	8,8	6,7	19,0	< 0,001
No	483	91,2	93,3	81,0	
Lactancia materna					
Sí	463	86,5	83,2	81,8	0,470
No	92	13,5	16,8	18,2	
Tiempo de evolución de la obesidad					
< 5 años	116	48,6	20,8	5,0	< 0,001
5-15 años	229	42,6	54,4	32,9	
> 15 años	210	8,8	24,8	62,0	
Frecuencia de evacuación					
< 7 veces a la semana	176	35,8	27,5	31,8	0,307
≥ 7 veces a la semana	379	64,2	72,5	68,2	
Medidas antropométricas					
Peso (kg)	555	64,0 (60,4, 67,0) ^{a,c}	72,7 (67,4, 76,3) ^{a,b}	85,0 (77,5, 93,6) ^{b,c}	< 0,001
Talla (cm)	555	160,0 (156,0, 163,8) ^c	159,0 (154,0, 164,0) ^b	158,0 (153,8, 161,3) ^{b,c}	0,002
IMC (kg/m²)	555	25,2 (24,2, 26,1) ^{a,c}	28,4 (27,6, 29,2) ^{a,b}	33,6 (31,4, 36,5) ^{b,c}	< 0,001
CA (cm)	555	92,0 (89,0, 95,0) ^{a,c}	96,0 (94,0, 100,0) ^{a,b}	106,0 (101,0, 113,0) ^{b,c}	< 0,001
MG (%)	555	34,0 (32,0, 37,0) ^{a,c}	39,0 (37,0, 41,0) ^{a,b}	44,0 (41,0, 46,0) ^{b,c}	< 0,001
MLG (%)	555	66,0 (63,0, 68,0) ^{a,c}	61,0 (59,0, 63,0) ^{a,b}	56,0 (54,0, 59,0) ^{b,c}	< 0,001
MM (%)	555	62,0 (60,0, 65,0) ^{a,c}	58,0 (56,0, 60,0) ^{a,b}	53,0 (51,0, 56,0) ^{b,c}	< 0,001
ACT (%)	555	45,0 (44,0, 47,0) ^{a,c}	43,0 (42,0, 44,0) ^{a,b}	40,0 (38,0, 41,3) ^{b,c}	< 0,001
IGV					
< 13	470	100,0	100,0	67,1	< 0,001
≥ 13	85	0,0	0,0	32,9	
Tensión arterial					
Sistólica (mmHg)	555	110,0 (110,0, 120,0) ^{a,c}	120,0 (110,0, 120,0) ^{a,b}	130,0 (120,0, 140,0) ^{b,c}	< 0,001
Diastólica (mmHg)	555	70,0 (70,0, 80,0) ^{a,c}	80,0 (70,0, 80,0) ^{a,b}	80,0 (80,0, 90,0) ^{b,c}	< 0,001
Parámetros bioquímicos		n = 89	n = 96	n = 206	
Glucosa (mg/dl)	391	91,0 (84,0, 99,4) ^c	92,0 (85,0, 98,0) ^b	96,5 (89,0, 105,0) ^{b,c}	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	391	90,0 (65,0, 121,0) ^c	94,5 (72,3, 137,3) ^b	111,0 (81,8, 159,3) ^{b,c}	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	391	233,0 (203,0, 259,0) ^c	222,0 (197,5, 248,8)	212,5 (189,0, 243,5) ^c	0,004
c-HDL (mg/dl)	391	63,9 (53,8, 72,5) ^{a,c}	54,0 (46,0, 63,0) ^a	54,0 (43,9, 62,0) ^c	< 0,001
Colesterol total / c-HDL	391	3,7 (3,0, 4,1) ^{a,c}	3,9 (3,5, 4,8) ^a	3,9 (3,3, 4,7) ^c	0,017
Triglicéridos / c-HDL	391	1,4 (1,0, 2,0) ^{a,c}	1,8 (1,3, 2,7) ^{a,b}	2,0 (1,5, 3,2) ^{b,c}	< 0,001
Componentes del SMet					
Obesidad abdominal	362	78,7	92,7	98,5	< 0,001
Hiper glucemia y/o tratamiento	130	23,6	21,9	42,7	< 0,001
Hipertrigliceridemia y/o tratamiento	125	21,3	34,4	35,4	0,050
Bajos niveles de c-HDL	125	14,6	37,5	36,9	< 0,001
Hipertensión y/o tratamiento	170	21,3	29,2	59,7	< 0,001

IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; MG: masa grasa; MLG: masa libre de grasa; MM: masa muscular; ACT: agua corporal total; IGV: índice de grasa visceral; SMet: síndrome metabólico.

Los valores expresan mediana (rango intercuartil). Las diferencias estadísticas entre los tres grupos se analizaron mediante el test H de Kruskal-Wallis. Las diferencias estadísticas entre los distintos grupos se analizaron mediante el test U de Mann-Whitney ($p < 0,05$):

^anormopeso + sobrepeso I frente a sobrepeso II; ^bsobrepeso II frente a obesidad; ^cnormopeso + sobrepeso I frente a obesidad.

Frente al análisis en este estudio de las características morfológicas de las mujeres con SMet agrupadas según el IMC, se encontró que la mayoría de los parámetros analizados mostraron un incremento en sus valores a medida que pasaban de un estado de normopeso hacia obesidad. Esta situación se apreció con diferencias significativas, tanto para las variables de peso corporal como para la circunferencia abdominal y el porcentaje de masa grasa. Una vez más, estos datos concuerdan con los reportados por Hoebel y cols. (27), quienes mostraron que, frente a incremento del IMC, también se apreciaba aumento de otras variables e índices antropométricos. Estos cambios de la composición corporal en la etapa menopáusica de la mujer, además de incrementar la prevalencia de obesidad y SMet, las expone a un mayor riesgo cardiovascular (28,29).

La incidencia del SMet aumenta sustancialmente durante la perimenopausia y la menopausia temprana (30,31). Estudios anteriores han aportado un aumento de la prevalencia del SMet en esta etapa de la vida de la mujer. Por ejemplo, en mujeres posmenopáusicas ecuatorianas con una edad media de 55,9 años, se demostró una prevalencia de SMet de 41,5 %, siguiendo los criterios de ATP III, y cuyos componentes metabólicos más prevalentes fueron obesidad abdominal, hipertrigliceridemia y HTA (32). En nuestro estudio, la prevalencia fue del 41,4 % entre todas las mujeres menopáusicas participantes y en el grupo de obesidad fue del 55,8 %, mientras que los componentes predominantes fueron obesidad abdominal, HTA e hiperglucemia.

Utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES) (33), el estado posmenopáusico aumenta el riesgo de SMet hasta un 60 % tras ajustar por edad, IMC y otras variables que generan confusión. En las mujeres menopáusicas americanas, la prevalencia de SMet es del 30-40 %, muy similar a la obtenida en este estudio. La prevalencia del SMet en las mujeres menopáusicas coreanas fue de un 25,4 % frente a un 16,6 % en las mujeres premenopáusicas (34). En mujeres menopáusicas chinas, la prevalencia del SMet fue del 33,7 % (35) y en Brasil (36), del 39,6 % (la obesidad abdominal fue el componente más prevalente), todos ellos resultados muy similares a los obtenidos en esta investigación. En mujeres menopáusicas tunecinas (37), la prevalencia del SMet fue de un 45,7 % respecto al 25,6 % en premenopáusicas.

Una mejor comprensión de las variaciones en el peso, la composición corporal y los cambios metabólicos que sufre la mujer con la menopausia permitiría identificar aquellas mujeres que deberían ser tratadas en forma temprana e integral con el fin de reducir el riesgo de ECV (38). Cada vez existen más evidencias que implican la menopausia como un predictor del SMet, independientemente de la edad, si bien es cierto que también existe todavía mucha controversia. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la asociación entre la transición menopáusica y el SMet no se han dilucidado completamente (39,40).

Según los resultados obtenidos en la encuesta dietética, todas las mujeres menopáusicas participantes en el estudio mostraron hábitos alimentarios no saludables, aunque cabe destacar en positivo que más del 90 % tenían hábito de desayunar. Entre las transgresiones dietéticas reflejadas en el estudio destacaron

el consumo deficiente de frutas, ensaladas y verduras, consumo no deseado de bebidas azucaradas y, en el grupo de mujeres obesas, se encontró el menor porcentaje de mujeres que declararon realizar 4-5 comidas diarias. Estos hallazgos demuestran un alejamiento de la dieta mediterránea, con un patrón dietético desequilibrado que, de no corregirse y mantenerse en el tiempo, pudiera incrementar el número de pacientes con obesidad, así como también el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas y, finalmente, un mayor riesgo de ECV.

En el estudio de mujeres perimenopáusicas de Granada, con el objetivo de analizar el patrón nutricional y de dieta mediterránea, así como su influencia sobre determinantes del estado de salud asociada a la perimenopausia, como el riesgo cardiovascular, se demostró que existe un progresivo distanciamiento del patrón de dieta mediterránea y que una alta adhesión a este patrón de alimentación podría tener un efecto cardioprotector en esta etapa de la vida de la mujer (9,10).

En relación a la actividad física, en este estudio se observó que un porcentaje muy bajo de las mujeres menopáusicas evaluadas realizaron una actividad física regular, que es significativamente más bajo en las mujeres menopáusicas con obesidad. Hay estudios que demuestran una relación inversa entre el ejercicio físico continuado de tipo mayoritariamente aeróbico y la mortalidad por enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas (11). El efecto beneficioso se ha comprobado incluso con actividades ligeras, como caminar 30 minutos al día, tres veces a la semana y a cualquier edad (12), así como también disfrutar de un ocio activo, lo que hace que las mujeres padezcan tres veces menos enfermedades coronarias que las que tienen un ocio sedentario (13).

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Las fortalezas de este estudio se basan en realizar un diagnóstico de obesidad no solo basado en el IMC, sino también en la medición de la CA y en el análisis de composición corporal para poder determinar el patrón de distribución de la grasa que, juntamente con la determinación en sangre de los parámetros metabólicos, facilitan una mejor evaluación del riesgo cardiovascular al que se expone la mujer en esta etapa de la vida. Al ser un estudio transversal, la capacidad para dilucidar una relación causal está limitada. Un estudio prospectivo longitudinal permitiría conocer el verdadero riesgo cardiovascular al que se enfrentan las mujeres menopáusicas participantes en el estudio y que presentan obesidad abdominal y SMet.

CONCLUSIONES

La cohorte estudiada de mujeres menopáusicas residentes en Mallorca muestra prevalencia elevada de obesidad y síndrome metabólico. Los factores que se asocian a dicha prevalencia son antecedentes familiares de obesidad, obesidad en la infancia, tiempo de evolución de la obesidad, obesidad abdominal y sedentarismo.

AGRADECIMIENTOS

MMB y JAT han sido financiados por el Instituto de Salud Carlos III a través del Fondo de Investigación para la Salud (FIS) y cofinanciados por los Fondos de Desarrollo Regional Europeo (FEDER), mediante los proyectos 17/01827, Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004 y CIBEROBN (CB12/03/30038); asimismo, han contado con la ayuda a grupos de investigación competitivos 35/2011 del Gobierno de las Islas Baleares y del Programa UE-COST (COST Action CA16112). Los organismos financiadores no han intervenido en el diseño del estudio, la recolección de los datos y su análisis ni en la preparación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdulnour J, Doucet E, Brochu M, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760-7.
- Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15(5):419-29.
- Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22(1):24-33.
- Kim HM. The Effect of Menopause on the Metabolic Syndrome among Korean Women. *Diabetes Care* 2007;30:701-6.
- Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, et al. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001;37:651-7.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Malacara JM. Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. *Rev Endocrinol Nutr* 2003;11(2):61-72.
- Ruiz-Cabello P, Aparicio V, Fernández MM, et al. Mediterranean countries facing the Mediterranean diet, are we still on track. The example of Southern Spain midlife women. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2523-32.
- Ruiz-Cabello P, Coll-Risco I, Acosta-Manzano P, et al. Influence of the degree of adherence to the Mediterranean diet on the cardiometabolic risk in peri and menopause women. The Flamenco Project. *Nutr Metab Card Dis* 2017;27(3):217-24.
- Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, et al. Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 1997;277(16):1287-92.
- Thompson PD, Lim V. Physical activity in the prevention of atherosclerotic coronary heart disease. *Curr Treat Opt Card Med* 2003;5(4):279-85.
- Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C, et al. Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr* 1986;44(4):444-8.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause: J North Amer Menopause Soc* 2012;97(4):1159-68.
- Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Bodega P, et al. Validation of a questionnaire to measure overall Mediterranean LiFEstyle index (MEDLIFE). *Nutr Hosp* 2015;32(3):1153-63.
- Aranceta J, Foz M, Gil B, et al. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15(5):196-233.
- Carreira JA, Bellido Guerrero D, Bellido Castañeda V, et al. Análisis de composición corporal por impedancia bioeléctrica: principios físicos y modelos analíticos. *Nutr Clin Med* 2011;V(1):9-26.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001. Executive Summary of the Third Reports of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Situación actual de la menopausia en España. Documento de consenso sobre terapia hormonal. SEGO 2003 y recomendaciones AEEM. Disponible en: www.sego.es y www.aeem.es
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe Encuesta Europea de Salud 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303(3):235-41.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. México. 2016. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>.
- Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Prim Care Office Pract* 2003;30:317-25.
- Garaulet M, Pérez-Llamas F, Baraza JC, et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables. *J Nutr Health Aging* 2002;6(2):123-6.
- Garaulet M, Pérez-Llamas F, Zamora S, et al. Comparative study of the type of obesity in pre- and postmenopausal women: relationship with fat cell data, fatty acid composition and endocrine, metabolic, nutritional and psychological variables. *Med Clin (Barc)* 2002;118(8):281-6.
- Eleutério-Silva MA, Sá da Fonseca LJ, Velloso EP, et al. Short-term cardiovascular physical programme ameliorates arterial stiffness and decreases oxidative stress in women with metabolic syndrome. *J Rehabil Med* 2013;45(6):572-9.
- Hoebel S, De Ridder JH, Malan L. The association between anthropometric parameters, the metabolic syndrome and microalbuminuria in black Africans: the SABPA study: cardiovascular topics. *Cardiovasc J Afr* 2010;21(3):148-52.
- Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673-5.
- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, et al. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226-31.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984;289:1257-61.
- Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010;28(5):426-34.
- Hidalgo LA, Chedraui PA, Morcho N, et al. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(8):447-54.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
- Oh GC, Kang KS, Park CS, et al. Metabolic Syndrome, not menopause, is a risk factor for hypertension in perimenopausal women. *Clinical Hypertension* 2018;24:14.
- Ruan X, Jin J, Hua L, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women and the optimum body composition indices to predict it. *Menopause* 2010;17(3):566-70.
- Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, et al. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12(5):431-8.
- Ben Ali S, Belfki-Benali H, Aounallah-Skhiri H, et al. Menopause and Metabolic Syndrome in Tunisian Women. *Bio Med Res Int* 2014;2014:457131.
- López-Fuenzalía A, Valdés-Badilla P, Herrera-Valenzuela T, et al. Variaciones en el estado nutricional y su reflejo en la composición corporal en mujeres chilenas con síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2016;33(3):616-22.
- Gurka MJ, Vishnu A, Santen JR, et al. Progression of Metabolic Syndrome Severity during the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003609.
- Mendelson ME, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2000;340:1801-11.



Trabajo Original

Valoración nutricional

Efectos de un programa de ejercicio interválico de intensidad moderada-vigorosa sobre la condición física y la composición corporal en escolares de 11 y 12 años

Effects of moderate to vigorous intensity interval exercise program on fitness and fatness in 11-and 12-years-old schoolchildren

Jaume Gelabert¹, Adrià Muntaner-Mas^{1,2} y Pere Palou¹

¹Grupo de Investigación en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (GICAFE). Departamento de Educación Física y Deporte. Facultad de Educación. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. ²Grupo de Investigación PROFITH ("PROmoting FITness and Health through Physical Activity"). Departamento de Educación Física y Deporte. Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad de Granada. Granada

Resumen

Introducción: se evidencia un aumento cada vez mayor de la preocupación debido a valores alarmantes en condición física y composición corporal, que sitúan a los escolares en unos parámetros de riesgo en lo relativo a la salud física. Numerosas investigaciones relacionan la actividad física con la mejora en la condición física y la composición corporal.

Objetivo: analizar los efectos de un programa de ejercicio interválico de intensidad moderada-vigorosa sobre indicadores de condición física (fuerza isométrica manual en ambas manos, fuerza explosiva del tren inferior, velocidad-agilidad y capacidad aeróbica) y de composición corporal (índice de masa corporal, % de grasa corporal, perímetro de cintura e índice cintura/altura), referentes todos ellos para la salud en escolares de 11 y 12 años.

Métodos: se desarrolla una intervención en la que participó un grupo experimental y otro control con 28 escolares cada uno de ellos. Transcurrió a lo largo de 7 semanas, con sesiones de 30 minutos totales antes del inicio de la actividad académica, 3 días por semana. Se realizaron diferentes juegos interválicos, con una intensidad moderada-vigorosa (70-80 % de la frecuencia cardíaca máxima). El registro en condición física y composición corporal se realizó a través de la batería ALPHA.

Resultados: mejoras significativas en fuerza isométrica con ambas manos y una reducción significativa del perímetro de cintura e índice cintura/altura.

Conclusión: los resultados muestran mejoras significativas en indicadores de condición física y composición corporal; sin embargo, se precisa de una intervención de mayor duración para conocer si las otras mejoras logradas en los indicadores analizados consiguen ser significativas con el transcurso del tiempo.

Palabras clave:

Condición física.
Composición corporal. Actividad física. Educación física. Intensidad moderada-vigorosa.

Abstract

Introduction: there is growing evidence of concern for values in terms of physical condition and body composition that place school children being at risk in physical health. Numerous investigations relate physical activity with improvement in physical condition and body composition.

Objective: to analyze the effects of a sub-maximal intensity interval exercise program on physical condition (upper body isometric strength in both hands, lower body explosive strength, velocity-agility and cardiorespiratory fitness) and body composition (body mass index, % of body fat, waist circumference and waist/height index), all of them related to health, in schoolchildren of 11 and 12 years.

Methods: an intervention was developed in which an experimental group participated and another control group with 28 schoolchildren each. The study developed over 8 weeks, with sessions of total 30 minutes before the start of the academic activity 3 days per week. Different intervallic games were made with motor, cognitive and coordination challenges; with a moderate-vigorous intensity (70 %-80 % of maximum heart rate). The registration in physical condition and body composition was made through the ALPHA Battery.

Results: significant improvements in isometric strength in both hands and a reduction in waist circumference and waist/height were found.

Conclusions: the results show significant improvements in indicators of fitness and fatness, however, it requires a long-term intervention to know if the other improvements achieved in the analyzed indicators are significant over time.

Keywords:

Fitness. Fatness.
Physical activity.
Physical education.
Moderate-vigorous intensity.

Recibido: 02/10/2019 • Aceptado: 23/03/2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Gelabert J, Muntaner-Mas A, Palou P. Efectos de un programa de ejercicio interválico de intensidad moderada-vigorosa sobre la condición física y la composición corporal en escolares de 11 y 12 años. Nutr Hosp 2020;37(3):514-523

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02894>

Correspondencia:

Jaume Gelabert. Departamento de Educación Física y Deporte. Facultad de Educación. Universitat de les Illes Balears. Carretera de Valldemossa, km 7.5. 07122, Palma de Mallorca
e-mail: jaumegelabertc@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los escolares se encuentran lejos de cumplir con la recomendación de realizar 60 minutos diarios de actividad física de intensidad moderada o vigorosa (AFMV) que establece la Organización Mundial de la Salud (1), lo que repercute de forma negativa sobre los indicadores de condición física y composición corporal determinantes para la salud. Estos predicen factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, síndromes, baja calidad de vida y dolor de espalda en el futuro (2,3). De ello también deriva la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad, que se encuentra presente en un 40 % de la población infantil y adolescente española (4), lo que supone un problema de salud pública y se postula como la epidemia del siglo *xxi* (5,6).

Así pues, la salud se ha posicionado en la educación como un elemento primordial para el trabajo con los escolares desde las diferentes materias (7), así como una responsabilidad general del sistema educativo (8) y, concretamente, de la materia de Educación Física, que puede incrementar el tiempo diario y semanal de actividad física de intensidad moderada-vigorosa de los estudiantes (9). Sin embargo, el entorno educativo actual no parece favorecer la situación, ya que, al analizarse la carga horaria destinada a la Educación Física, son pocos los países que a través de dicha materia cumplan con las recomendaciones de actividad física (10).

El currículo RD 126/2014 del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, que regula la Educación Primaria en España, no determina la carga horaria de forma específica. Así lo manifiesta el análisis realizado por Méndez, Fernández-Río, Méndez y Prieto (2015) (11), que muestra cómo la carga horaria semanal varía según la comunidad autónoma de 1 hora y 30 minutos a 2 horas y 15 minutos, y durante la investigación encontraron sesiones de 45 minutos, que, como indican los autores, no contemplan las características específicas de la Educación Física, como son el traslado para el uso de instalaciones o cuestiones relacionadas con el vestuario. Además, se suman a estos factores los aspectos organizativos de las sesiones, las indicaciones durante las actividades y sus transiciones, lo que sitúa el tiempo de compromiso motor en menos de un 50 % del tiempo total de la sesión (12).

En consecuencia, se precisa con urgencia el fomento de la actividad física en los centros educativos con el objetivo de mejorar los indicadores en condición física y composición corporal determinantes para la salud, pudiendo ser el aumento del compromiso motor durante las sesiones, el aprovechamiento de los recreos escolares (13,14) y el aumento de horas de Educación Física (15,16) soluciones a la problemática existente.

En esta línea, Ardoy, *et al.* (2011) (17), mediante una intervención desarrollada durante 4 meses con alumnos de 12 a 14 años, evidenciaron que duplicar la carga lectiva de Educación Física es suficiente para mejorar significativamente la condición física, específicamente la capacidad aeróbica y la flexibilidad. Además, en dicho estudio se valoraron también los efectos del incremento de la intensidad a ese mismo volumen de actividad física, con lo que se lograron mejoras significativas

en velocidad-agilidad y en las tasas de consumo máximo de oxígeno. Por ello, así como indican Cao, Quan y Zhuang (2019) (18) en su metaanálisis sobre investigaciones realizadas en escolares y adolescentes, el ejercicio interválico de alta intensidad parece postularse como la mejor opción frente al ejercicio continuo y a menores intensidades. Dentro del contexto escolar, destacan las investigaciones de Baquet, *et al.* (2002) (19) y Baquet, Guinhouys, Dupont, Nourry, y Berthoin (2014) (20) en escolares de edades entre los 8 y 11 años. La duración, la frecuencia, el tiempo de la sesión y las características de la intervención fueron similares en ambas: entre 10 y 7 semanas, respectivamente, de duración, una vez por semana. Sesiones de 60 minutos mediante la realización de *sprints* intermitentes de 10 o 20 segundos a velocidades aeróbicas máximas. El descanso fue de 10 o 20 segundos. El grupo control siguió con las clases regulares de Educación Física. En la primera intervención se obtuvieron mejoras significativas en la capacidad aeróbica, mientras que en la segunda los resultados indicaron incrementos significativos también en el salto horizontal. Reloba, *et al.* (2016) (21), también sobre población escolar, con dos sesiones extracurriculares semanales de 40 minutos durante 12 semanas, en las que se realizaban carreras, saltos, carga de pesos, etc., en formato de juegos también evidenciaron mejoras en la capacidad motora, en el VO_{2max} y en la capacidad musculoesquelética del tronco inferior, entre otros. Por el contrario, Camacho-Cardenosa, *et al.* (2016) (22) no encontraron ningún tipo de mejora significativa en ningún componente de la condición física.

Cabe destacar, por la similitud a la presente investigación, el estudio de Lambrick, Kaufmann, Stoner y Faulkner (2016) (23) basado en juegos de alta intensidad de 6 minutos de duración con 2 minutos de descanso entre ellos. Se aplicó a escolares de 8-10 años a lo largo de 6 semanas, realizando semanalmente 2 sesiones de 40 minutos. El grupo control seguía con la rutina de las clases de Educación Física. Los resultados mostraron mejoras significativas en la capacidad aeróbica y velocidad máxima.

Se han llevado a cabo otras intervenciones de ejercicios interválicos de alta intensidad, con las que se han logrado reducir el perímetro de cintura y el IMC y mejorar la capacidad aeróbica en población adolescente e infantil (24). Aunque los programas interválicos de alta intensidad pueden crear rechazo entre parte de la comunidad científica a causa del fuerte componente fisiológico que se aplica sobre la población escolar y adolescente, no se han documentado en la literatura científica efectos negativos. Así lo constatan importantes revisiones sistemáticas (25,26) realizadas sobre población escolar y adolescente. En ellas se evidenció la eficacia del ejercicio interválico de alta intensidad, ya que repercute con unos beneficios cardiometabólicos similares o mejores que una actividad aeróbica continua.

En este sentido, el objetivo del presente artículo fue analizar la influencia de un programa de ejercicio interválico de intensidad moderada-vigorosa sobre diferentes indicadores de condición física y composición corporal en escolares de 11 y 12 años.

Tabla I. Características principales de la muestra

Características	Muestra total		Grupo experimental		Grupo control		p
	n		n		n		
Variables de control							
Edad (años)	56	11,74 ± 0,34	28	11,74 ± 0,30	28	11,74 ± 0,37	0,969
Género (masculino)	56	53,60	28	53,60	28	53,60	0,788
Pico de crecimiento	56	13,37 ± 1,07	28	13,15 ± 1,16	28	13,58 ± 0,95	0,133
Nivel de actividad física	56	2,93 ± 0,72	28	2,84 ± 0,78	28	3,02 ± 0,67	0,376
Frecuencia cardíaca en reposo (ppm)	28	99,07 ± 16,50	28	99,07 ± 16,50			
Frecuencia cardíaca máxima (ppm)	28	208,79 ± 0,42	28	208,79 ± 0,42			
Ocupación profesional materna							
Nivel bajo	8	14,30	4	14,30	4	14,30	0,959
Nivel medio	25	44,60	13	46,40	12	42,90	
Nivel alto	23	41,10	11	39,30	12	42,90	
Nivel de estudios maternos							
Sin estudios	1	1,80	1	3,60	0	0,00	0,444
Educación Primaria	8	14,30	6	21,40	2	7,10	
Educación Secundaria	10	17,90	4	14,30	6	21,40	
Bachillerato/Formación Profesional	23	41,10	11	39,30	12	42,90	
Estudios Universitarios	14	25,00	6	21,40	8	28,60	
Condición física							
Dinamometría mano derecha (N/kg)	56	4,30 ± 0,79	28	4,37 ± 0,95	28	4,21 ± 0,58	0,474
Dinamometría mano izquierda (N/kg)	55	4,00 ± 0,77	28	4,04 ± 0,94	27	3,95 ± 0,54	0,650
Salto horizontal (cm)	56	139,75 ± 21,22	28	142,17 ± 23,86	28	137,32 ± 18,32	0,397
Velocidad-agilidad 4 x 10m (s)	56	12,53 ± 1,08	28	12,51 ± 1,12	28	12,56 ± 1,06	0,884
Course-Navette (largos)	55	37,51 ± 17,54	28	35,35 ± 18,32	27	40,00 ± 16,73	0,309
Composición corporal							
Talla (cm)	56	147,86 ± 7,78	28	146,94 ± 6,90	28	148,76 ± 8,59	0,386
Peso (kg)	56	45,47 ± 9,58	28	43,86 ± 10,23	28	47,08 ± 8,77	0,212
Índice de masa corporal (kg/m²)	56	20,61 ± 3,03	28	20,14 ± 3,69	28	21,08 ± 2,16	0,250
Infrapeso	2	3,60	2	7,10	0	0,00	0,123
Normopeso	30	53,60	16	57,10	14	50,00	
Sobrepeso u obesidad	24	42,90	10	35,70	14	50,00	
% Grasa corporal	56	26,66 ± 5,95	28	26,22 ± 7,02	28	27,10 ± 4,72	0,583
Perímetro de cintura (cm)	56	69,94 ± 9,30	28	68,63 ± 10,90	28	71,25 ± 7,35	0,295
Índice cintura/altura	56	0,47 ± 0,06	28	0,47 ± 0,07	28	0,48 ± 0,04	0,434

Los valores son expresados como media ± desviación estándar o como frecuencia relativa y %. Las diferencias entre los grupos han sido analizadas utilizando una prueba t para muestras independientes o chi cuadrado.

METODOLOGÍA

DISEÑO Y PARTICIPANTES

El presente estudio de intervención se desarrolló a través de una metodología cuantitativa y un enfoque cuasi experimental. La descripción de las características de los participantes

se muestra en la tabla I. En ella se presenta la equiparación inicial en todas las variables dependientes de condición física y composición corporal, así como el total de la muestra, que se compuso de 56 escolares en edades comprendidas entre 11 y 12 años (11,74 ± 0,34), distribuidos equitativamente entre el grupo experimental (GE) y el grupo control (GC). En referencia al género, la población masculina se situó en el 53,6 %.

Participaron en el estudio dos colegios de carácter concertado de Mallorca (Islas Baleares), ambos con un entorno socioeconómico de nivel medio, con la misma carga lectiva referente a Educación Física, espacios similares y metodologías educativas también parejas.

PROCEDIMIENTO

Toda la información se registró entre el mes de abril y junio del año 2018. Todas las pruebas se llevaron a cabo en horario lectivo, respetando una misma franja horaria y vestuario para cada una de las pruebas. El investigador, durante el día previo a cada una de las mediciones, recordó a los escolares la importancia de descansar bien la noche anterior.

INDICADORES DE CONDICIÓN FÍSICA

Se siguieron las indicaciones del manual de la batería ALPHA-Fitness de alta prioridad y versión extendida para escolares y adolescentes (27). Todas las pruebas fueron explicadas y ejemplificadas por el investigador antes de empezar el registro. También se realizó un calentamiento previo. Para el análisis de la fuerza musculoesquelética se realizaron dos pruebas diferenciadas; la primera de ellas midió la fuerza isométrica manual en ambos brazos. Fue registrada a través del test de prensión manual utilizando un dinamómetro ajustable con precisión de 1 kg (TKK 5001 Grip A; Takey, Japón). En segundo lugar, se evaluó la fuerza explosiva de las extremidades inferiores mediante el test del salto horizontal. La velocidad y la agilidad se midieron a través del test de 4 × 10 m. Para evaluar la capacidad aeróbica se realizó la prueba de los 20 metros, más conocida como Course-Navett.

INDICADORES DE COMPOSICIÓN CORPORAL

Todos los registros se realizaron por la mañana y siguiendo las indicaciones de la Batería ALPHA-Fitness (27). La talla se midió utilizando un tallímetro (SECA 213 Ltd., Alemania), con una exactitud de 0,1 cm. Para la masa corporal (kg) y el porcentaje de grasa corporal (%), se utilizó un dispositivo para valorar la composición corporal por bioimpedancia (TANITA BC 601 Ltd., Países Bajos), con una precisión de 0,1 kg y una capacidad máxima de 150 kg. Dichas mediciones están sustentadas por diferentes investigaciones (28). Para el cálculo del IMC, se dividió el peso (kg) entre la altura al cuadrado (m²). Dicho índice fue categorizado en infrapeso, normopeso o sobrepeso/obesidad, siguiendo los valores indicados por Cole y Lobstein (2012) (29) en referencia a la edad y al sexo. El perímetro de cintura (cm) se evaluó utilizando una cinta no elástica con una precisión de 0,1 cm (SECA 201, Alemania). El índice cintura/altura se calculó de la división del perímetro de cintura (cm) entre la altura (cm).

VARIABLES DE CONTROL

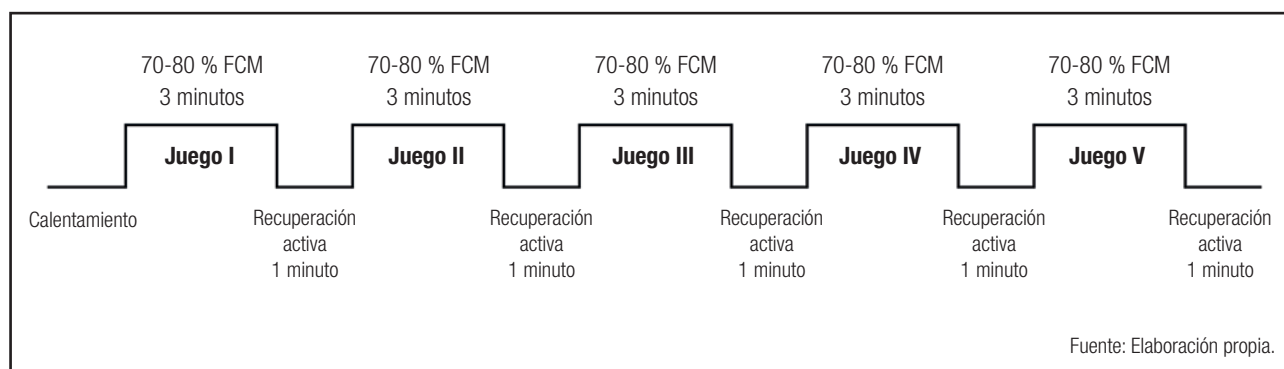
Como variables de confusión de la presente investigación se utilizaron el género y el nivel de actividad física de intensidad moderada-vigorosa, que se registró mediante el autocumplimiento por parte de los escolares del cuestionario PAQ-C (30), destinado a una población de 8 a 14 años. También se utilizaron como variables de control las horas de sueño y el desplazamiento al centro, tal como proponen van den Berg, *et al.* (2016) (31) y el pico de crecimiento. Este último se postula como una herramienta más adecuada que la edad para considerar el desarrollo biológico propio de cada participante (32). Además del consentimiento informado, se registró el nivel educativo materno, en el que se daban como opciones un modelo simplificado de la Clasificación Nacional de Educación y la ocupación profesional materna, que se dicotomizó en tres grandes categorías basadas en los diez grandes grupos propuestos por la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones expuesta por la Organización Internacional del Trabajo, y añadiendo un onceavo y doceavo grupo que diera respuesta al desempleo y a las amas de casa, respectivamente.

La frecuencia cardíaca se monitorizó de forma simultánea e individualizada durante toda la intervención, ya que cada participante utilizó un sensor de frecuencia cardíaca Polar H10 que mostraba y registraba en directo las pulsaciones por minuto (medias, máximas y mínimas), el porcentaje y el tiempo trabajado en cada una de las cinco zonas establecidas según la intensidad. Dicho registro se realizó y se guardó en la base de datos de forma automática a través de la aplicación Polar Team para el sistema operativo iOS de Apple, instalada y utilizada en un iPad Pro.

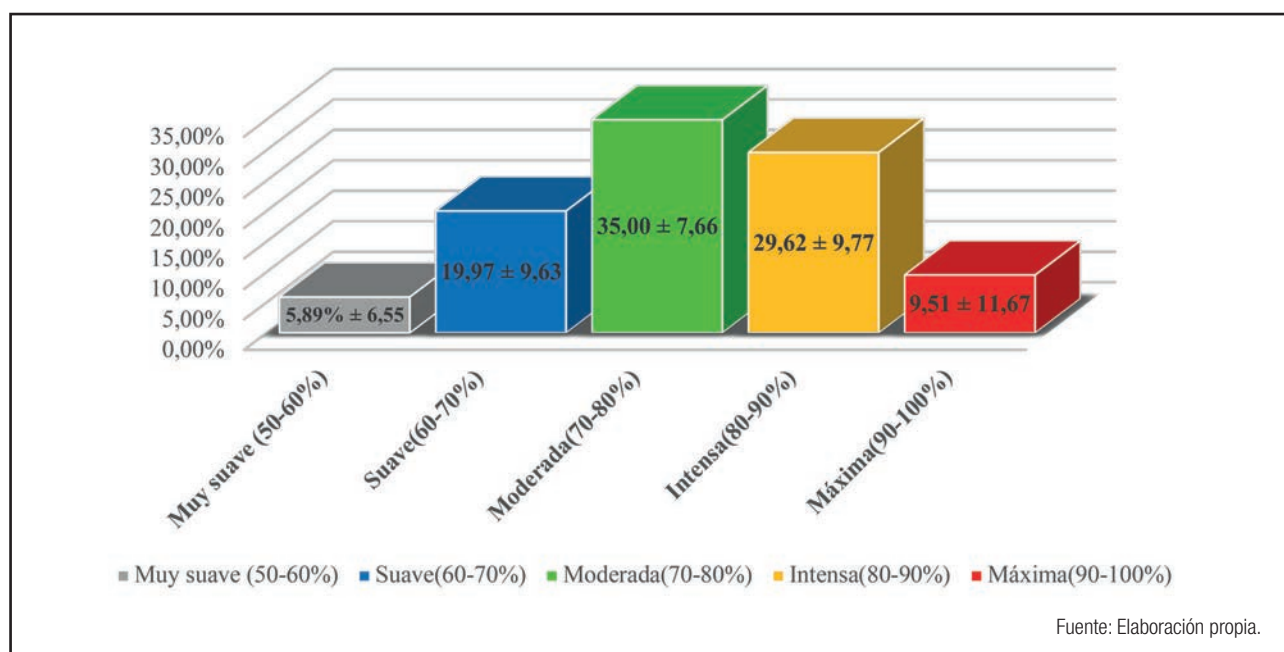
INTERVENCIÓN EN EL GRUPO EXPERIMENTAL (GE)

El programa de ejercicio interválico de intensidad moderada-vigorosa se desarrolló a lo largo de 7 semanas, con 3 sesiones semanales y con una recuperación de 48 horas entre ellas. La adherencia total al programa por parte de los escolares se situó en un 95,13 %.

El programa se iniciaba a las 9 a.m. y consistía en la realización de 5 juegos diferentes según el día de la semana, todos con una duración de 3 minutos y una recuperación activa de 1 minuto entre cada uno de ellos. Previamente se ejecutaba un breve calentamiento basado en carrera suave y movilidad articular. Durante los 20 minutos de duración por sesión del programa, los participantes trabajaron en una intensidad moderada-vigorosa. Los sensores registraron un trabajo medio del 75,96 % ± 4,60 de su frecuencia cardíaca máxima (FCM) (Fig. 1). Se reconocieron puntualmente, debido a las recuperaciones activas, mínimos del 54,84 % ± 4,93 y máximos, debido a momentos del juego que elevaban la intensidad de los escolares, que se situaron en el 90,08 % ± 4,12. También se registró el tiempo en el que cada escolar se ubicó en cada una de las zonas de intensidad establecidas con el objetivo de conocer el porcentaje de tiempo de trabajo en que los escolares se habían situado en cada una de ellas (Fig. 2).

**Figura 1.**

Características básicas del programa.

**Figura 2.**

Porcentaje de tiempo trabajado en cada zona de intensidad.

Tres de los cinco juegos se basaban en carreras continuas de 15 metros. Esta distancia debía ser recorrida en zigzag, dirigiendo un balón de fútbol con el pie, una pelota de baloncesto con la mano o una de tenis con un palo de hockey. También, algunas carreras se realizaban mediante toques, suspendiendo un balón de voleibol o una pelota de tenis con la ayuda de una raqueta. En los dos juegos restantes se planteaban diferentes retos motrices que el alumnado debía superar de forma individual o colectiva, moviéndose por el terreno de juego de forma libre para conseguir el objetivo del juego.

El tiempo total medio de trabajo durante toda la intervención fue de 7:10:32 horas ± 0:29:07 horas.

INTERVENCIÓN EN EL GRUPO CONTROL (GC)

El GC siguió con la dinámica diaria habitual. El volumen de actividad física y el número de sesiones de Educación Física no se vio afectado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características descriptivas de la muestra se presentan como media ± desviación estándar o frecuencia relativa, n (%). Para la comparación de las medias del grupo experimental con el

grupo control se realizó en las variables cuantitativas una prueba *t* de Student. En las variables cualitativas, chi cuadrado. Para los efectos de la intervención sobre las variables estudiadas y la comparación entre grupos, se utilizó el análisis de covarianza (ANCOVA) introduciendo el pico de crecimiento, el nivel de estudios materno, la ocupación profesional materna, el nivel de actividad física y el desplazamiento al colegio como covariables. Para comparar las diferencias entre grupos se realizó la prueba *post hoc*. En todos los análisis se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$. Todos los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS (v.24.0 para Windows de IBM, Estados Unidos).

ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Madrid. En todo momento se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki. Se recibió el consentimiento firmado por parte de los equipos directivos y de los docentes implicados, así como de los padres, madres y/o tutores legales de los escolares. Se informó sobre la naturaleza de dicha investigación, los objetivos que se proponían, el procedimiento, los beneficios que podía aportar el estudio a la educación y a la sociedad, el derecho a abandonar la investigación en cualquier momento, el compromiso del investigador por velar en todo momento por la salud del escolar y el carácter totalmente voluntario de participación; asimismo, se aseguró el anonimato y la confidencialidad de todos los datos registrados.

RESULTADOS

En la tabla I se presenta el total de la muestra. Se exponen las variables de control, de las que ninguna revela diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,133$ a $0,959$). También se presentan las variables referentes a condición física, en las que se muestran valores superiores en el GE en todas las variables de fuerza y en velocidad-agilidad; el GC registró una capacidad aeróbica inicialmente superior. No obstante, estas diferencias entre grupos no presentan ninguna significatividad ($p = 0,309$ a $0,884$). A continuación, en los indicadores de composición corporal, el GC muestra unos valores más elevados en todas las variables, registrando un mayor porcentaje de escolares con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, tampoco se señalan diferencias significativas ($p = 0,123$ a $0,583$).

Los efectos de la intervención sobre los indicadores de condición física se presentan en la tabla II. Estos muestran cómo el GE mejoró de forma estadísticamente significativa en dos de los cinco indicadores analizados. Concretamente, en la prueba de dinamometría mano derecha ($p = 0,004$) y dinamometría mano izquierda ($p = 0,005$).

En la tabla III se muestran los resultados de los indicadores de composición corporal. El GE redujo los valores de forma significativa en los indicadores de perímetro de cintura e índice cintura/altura ($p = 0,010$) y ($p = 0,042$), respectivamente.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de la presente investigación era determinar los efectos de un programa de ejercicio interválico de intensidad moderada-vigorosa desarrollado para escolares de 11 y 12 años sobre diversos indicadores de condición física y composición corporal determinantes para la salud. En lo que respecta a la condición física, los resultados de esta investigación muestran que el programa ha repercutido de forma significativamente positiva sobre la fuerza isométrica del tronco superior de los escolares. Dicho parámetro se ha analizado a través de una prueba de prensión manual con la mano derecha y con la mano izquierda. Estos resultados son importantes, ya que la fuerza muscular es uno de los indicadores principales y de alta prioridad para evaluar la salud en edades escolares (27). Esta se encuentra inversamente asociada a factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, al dolor de espalda y al contenido y la densidad mineral ósea. Por ello, parece ser positiva la introducción, en las sesiones de Educación Física, de programas que mejoren la fuerza muscular de los escolares, ya que este puede ser un espacio que cuente con la supervisión de una persona competente, donde se lleve a cabo un adecuado aprendizaje de la técnica y con una correcta planificación, adaptada a la edad, la competencia motriz, la competencia técnica y los niveles de fuerza existentes, todos ellos factores cruciales para el correcto trabajo (33). Además, según el Comité Nacional de Medicina del Deporte Infantojuvenil (2018) (34), parece ser importante establecer programas de 2 a 3 sesiones semanales con una duración de 20 a 30 minutos, lo que puede conllevar mejoras de fuerza a partir de las 8 semanas. No obstante, también se muestra significativamente efectivo para la mejora de la fuerza, en población escolar, un programa de 6 semanas con sesiones de 30 minutos durante los recreos de media mañana y antes del comedor en las que se llevan a cabo juegos populares centrados en el salto, la carrera, el equilibrio, la tracción y el empuje, el lanzamiento y juegos de pelota (35).

En esta línea, comparados los resultados del presente estudio con las investigaciones acabadas de citar, parece manifestarse que juegos de corta duración, siguiendo una estructuración interválica con una duración de 20 minutos y con una intensidad moderada-vigorosa, en la que se realicen numerosos golpes con una raqueta de tenis, autopases con pelotas de voleibol, conducciones manuales con balones de baloncesto o empuje con otros materiales, continuos pases largos con una o ambas manos, etc., pueden favorecer el incremento de la fuerza del tren superior. Además, se presenta una tendencia positiva a favor del grupo experimental en fuerza explosiva del tren inferior, analizada a través del salto horizontal. Estos resultados pueden explicarse mediante la última investigación citada, la cual, a través de juegos populares, obtuvo también mejoras significativas en fuerza del tren inferior. Asimismo, la revisión sistemática y el metaanálisis de Costigan, Eather, Plotnikoff, Taaffe, y Lubans (2015) (36) evidencian la mejora de dicho indicador gracias a programas basados en actividades interválicas a altas intensidades. Los resultados en velocidad-agilidad mostraron una disminución en ambos gru-

Tabla II. Efectos de la intervención sobre la condición física

	n	Pre	n	Post	n	Diferencia (post - pre)
Indicadores de condición física						
<i>Dinamometría mano derecha (N/kg)</i>						
Grupo experimental	28	4,37 ± 0,95	27	4,74 ± 1,21	27	0,46 ± 0,08
Grupo control	28	4,21 ± 0,58	28	4,34 ± 0,58	28	0,18 ± 0,07
Diferencia GE - GC						0,28 ± 0,09
p (grupos)						0,004
95 % IC (I; S)						0,093; 0,471
<i>Dinamometría mano izquierda (N/kg)</i>						
Grupo experimental	28	4,04 ± 0,94	27	4,41 ± 1,14	27	0,46 ± 0,10
Grupo control	27	3,95 ± 0,54	26	4,11 ± 0,71	25	0,13 ± 0,09
Diferencia GE - GC						0,33 ± 0,11
p (grupos)						0,005
95 % IC (I; S)						0,105; 0,559
<i>Salto horizontal (cm)</i>						
Grupo experimental	28	142,17 ± 23,86	26	146,23 ± 24,98	26	2,85 ± 2,03
Grupo control	28	137,32 ± 18,32	27	139,46 ± 20,03	27	1,83 ± 1,72
Diferencia GE - GC						1,02 ± 2,30
p (grupos)						0,658
IC 95 % (I; S)						-3,601; 5,646
<i>Velocidad-agilidad 4 × 10 m (s)</i>						
Grupo experimental	28	12,51 ± 1,12	26	12,68 ± 1,08	26	0,01 ± 0,01
Grupo control	28	12,56 ± 1,06	26	12,67 ± 1,03	26	0,03 ± 0,01
Diferencia GE - GC						0,04 ± 0,16
p (grupos)						0,120
IC 95 % (I; S)						-0,054; 0,006
<i>Course-Navette (largos)</i>						
Grupo experimental	27	35,35 ± 18,32	24	40,83 ± 19,81	24	5,71 ± 1,80
Grupo control	28	40,00 ± 16,73	23	49,83 ± 19,15	23	7,28 ± 1,55
Diferencia GE - GC						-1,58 ± 1,77
p (grupos)						0,378
95 % IC (I; S)						-5,151; 1,998

Los valores de las columnas "Pre" y "Post" se muestran como las medias ± desviación estándar. Los valores de la columna "Diferencias (post - pre)" que se relacionan con el grupo experimental y el grupo control son medias marginales estimadas ajustadas por las variables de control del modelo ± error estándar. La diferencia GE (grupo experimental) - GC (Grupo control) resulta de la diferencia de medias anterior ± error estándar. Las diferencias se estimaron mediante análisis de covarianza (ANCOVA) de un factor (variable dependiente: diferencias entre los resultados de la posintervención y la preintervención. Factor fijo: grupo). Los valores de $p < 0,05$ han sido ajustados por género (si existían diferencias significativas por género en la variable analizada), pico de crecimiento, nivel de estudios maternos, ocupación profesional materna, nivel de actividad física, tipo de desplazamiento anterior al registro de la variable analizada y la variable pre-intervención de la variable estudiada.

pos, aunque fue mayor el aumento del tiempo en el grupo experimental. No obstante, la diferencia no se mostró significativa. La explicación de este resultado puede deberse a la intensidad moderada-vigorosa a la que se ha sometido el programa, ya que diversas investigaciones desarrolladas en intensidades máximas interválicas, tanto en escolares como en adolescentes (20,23), sí han obtenido beneficios positivos. En algunas de ellas se han

logrado en un tiempo de intervención menor. Además, hay que destacar que el tipo de juego no parece ser una limitación, ya que en las investigaciones citadas se han desarrollado intervenciones basadas puramente en *sprints*, en juegos de alta intensidad o con más presencia de horas semanales de Educación Física y sesiones más intensas. En capacidad aeróbica ambos grupos presentaron mejoras respecto al inicio de la intervención; no obs-

Tabla III. Efectos de la intervención sobre la composición corporal

	n	Pre	n	Post	n	Diferencia (post - pre)
Indicadores de composición corporal						
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>						
Grupo experimental	28	20,14 ± 3,69	27	20,03 ± 3,42	27	-0,26 ± 0,12
Grupo control	28	21,08 ± 2,16	28	20,80 ± 2,07	28	-0,31 ± 0,10
Diferencia GE - GC						0,04 ± 0,14
p (grupos)						0,754
IC 95 % (I; S)						-0,238; 0,326
<i>% Grasa corporal</i>						
Grupo experimental	28	26,22 ± 7,02	27	25,84 ± 6,92	27	-0,37 ± 0,39
Grupo control	28	27,10 ± 4,72	28	26,58 ± 5,06	28	-0,65 ± 0,30
Diferencia GE - GC						0,29 ± 0,45
p (grupos)						0,529
95 % IC (I; S)						-0,626; 1,202
<i>Perímetro de cintura (cm)</i>						
Grupo experimental	28	68,63 ± 10,90	27	67,78 ± 10,83	27	-1,52 ± 0,38
Grupo control	28	71,25 ± 7,35	28	71,18 ± 7,15	28	-0,33 ± 0,30
Diferencia GE - GC						-1,20 ± 0,45
p (grupos)						0,010
IC 95 % (I; S)						-2,091; -0,298
<i>Índice cintura/altura</i>						
Grupo experimental	28	0,47 ± 0,07	27	0,46 ± 0,07	27	-0,02 ± 0,00
Grupo control	28	0,48 ± 0,04	28	0,47 ± 0,04	28	-0,01 ± 0,00
Diferencia GE - GC						-0,01 ± 0,00
p (grupos)						0,042
IC 95 % (I; S)						-0,014; 0,000

Los valores de las columnas "Pre" y "Post" se muestran como las medias $\pm$ desviación estándar. Los valores de la columna "Diferencias (post - pre)" que se relacionan con el grupo experimental y el grupo control son medias marginales estimadas ajustadas por las variables de control del modelo $\pm$ error estándar. La diferencia GE (grupo experimental) - GC (grupo control) resulta de la diferencia de medias anterior $\pm$ error estándar. Las diferencias se estimaron mediante análisis de covarianza (ANCOVA) de un factor (variable dependiente: diferencias entre los resultados de la posintervención y la preintervención. Factor fijo: grupo). Los valores de $p < 0,05$ han sido ajustados por género (si existían diferencias significativas por género en la variable analizada), pico de crecimiento, nivel de estudios maternos, ocupación profesional materna, nivel de actividad física, tipo de desplazamiento anterior al registro de la variable analizada y la variable preintervención de la variable estudiada.

tante, fue el grupo control el que mostró una efectividad mayor en la prueba posttest, aunque dicha diferencia no fue significativa.

Diversas intervenciones de ejercicio interválico de alta intensidad han conseguido mejoras en la capacidad aeróbica (23,24). De este modo, así como expone Bond, *et al.* (2017) (26), este tipo de ejercicio de alta intensidad difiere del ejercicio aeróbico continuo, dado que el primero de ellos puede aportar unas mejoras iguales o superiores. No obstante, la evidencia científica en este aspecto no es unánime, pues también, así como en el presente estudio, se encuentran intervenciones que no han sido capaces de aportar mejoras en este indicador (22).

Llegados a este punto se precisa profundizar más en el análisis de los resultados mostrados, por lo que lo expuesto por Ringdal,

Ringdal, Olsen, Mamen, y Fredriksen (2018) (37) podría ser revelador. Estos autores inciden en la relación que tiene la calidad de vida y el entorno sociodemográfico del escolar sobre la capacidad aeróbica. De este modo es necesario controlar, tanto por parte de los padres y madres, como del escolar, el estado de salud físico, psicológico y social de cada uno, la participación en actividades normales para la edad del escolar, el salario, las relaciones familiares, la autonomía en el juego, viajes realizados, etc. Todo ello acarrea un volumen de variables que, según los autores citados, pueden influir sobre la capacidad aeróbica; no obstante, en la presente investigación tan solo se han controlado específicamente dos de ellas. Además, otro aspecto claramente influyente es la actividad física de intensidad moderada-vigorosa realizada fuera

de la intervención. Esta variable trató de controlarse mediante un cuestionario autocumplimentado por los escolares; no obstante, se piensa que sería más riguroso que fuera registrado a través de un sistema de acelerometría. En cuanto a los indicadores de composición corporal, los resultados muestran una reducción de ambos grupos en el índice de masa corporal y en el tanto por ciento de grasa. El grupo control se situó con unos valores de disminución inferiores, aunque no significativos. Varios estudios sirven como ayuda para el análisis de los resultados obtenidos, todos ellos centrados en el ejercicio interválico de alta intensidad. Este tipo de ejercicio cuenta en este ámbito con una literatura más extensa, actual y con mayor impacto. La investigación desarrollada por Costigan, Eather, Plotnikoff, Taaffe, Pollock, *et al.* (2015) (24), en la que durante 8 semanas se aplicó sobre una población adolescente una intervención basada en tres sesiones semanales, cada una de 8-10 minutos de ejercicio interválico de alta intensidad, tampoco encontró diferencias significativas sobre el índice de masa corporal; en cambio, la revisión sistemática y el metaanálisis de Costigan, *et al.* (2015) (36) sí encontraron cambios significativos en dicho indicador, y hacían referencia a la importancia de la alta intensidad para mejorar estos valores. Como indican Michalsky, *et al.* (2015) (38), el índice de masa corporal presenta una marcada relación con padecer enfermedades cardiovasculares. Además, es un instrumento con un gran potencial, aunque este índice relaciona tan solo el peso (kg) entre la altura (m) al cuadrado, lo que imposibilita que la relación conozca si el peso deriva de un exceso de masa grasa o de masa muscular y ósea. Es posible que, al haberse mejorado en todos los indicadores de fuerza muscular y de forma significativa en el tren superior, exista un aumento de masa muscular y ósea, lo que ha podido alterar los resultados referentes al índice de masa corporal. En referencia al tanto por ciento de grasa, también es la revisión sistemática y el metaanálisis de Costigan, *et al.* (2015) (36) los que ayudan a analizar los resultados obtenidos, ya que defienden que un ejercicio interválico de alta intensidad tiene un tamaño del efecto medio sobre la reducción del tanto por ciento de grasa. Un factor crucial a considerar es la duración del programa, ya que se precisa que este sea de un mínimo de 8 semanas. Por ello, parece explicarse que la duración y la intensidad moderada-vigorosa de la presente investigación no han sido suficientes para lograr cambios significativos. Sin embargo, el programa ha repercutido de forma significativa en una reducción del perímetro de cintura y del índice cintura/altura. El primero de ellos se presenta como un índice de máxima prioridad para evaluar el estado de salud física en escolares. Unos valores inadecuados indican un factor de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, además de correlacionarse con el nivel de grasa visceral (27). Así pues, parece demostrarse que el tipo de ejercicio, su intensidad, duración, etc., provocan cambios en estos indicadores.

Del mismo modo, diversas investigaciones también han logrado cambios sobre estos a través de una intervención basada en ejercicios interválicos de alta intensidad. Son ejemplo las investigaciones llevadas a cabo por Costigan, Eather, Plotnikoff, Taaffe, Pollock, *et al.* (2015) (24) y Weston (2016) (39), que consiguen reducir de forma significativa el perímetro de cintura frente a un grupo

control pasivo. Delgado-Floody, Espinoza-Silva, García-Pinillos y Latorre-Roman (2018) (40) logran, además mejorar de forma significativa el índice de cintura/altura al desarrollar también ejercicios interválicos de alta intensidad en población escolar con sobrepeso y obesidad. De este modo, parece que la actividad física interválica, tanto de intensidad moderada-vigorosa como máxima, consigue reducir significativamente el perímetro de cintura y el índice de cintura/altura, independientemente de ejecutarse la intervención sobre población sana o con sobrepeso/obesidad.

CONCLUSIONES

La presente investigación ha causado unos efectos significativamente positivos en fuerza isométrica del tren superior. Además, podría existir también una tendencia en la mejora de la fuerza explosiva del tren inferior. También se muestran efectos favorables en el grupo experimental, de forma significativa, en la reducción del perímetro de cintura y en el índice de cintura/altura.

Por ello, parece indicarse que el programa expuesto se presenta como una herramienta adecuada para la mejora de diferentes indicadores de condición física y composición corporal, lo que puede ayudar al incremento de la carga horaria de Educación Física con el respaldo de la evidencia científica. No obstante, se precisa desarrollar la intervención durante un curso escolar, lo que permita, de esta forma, examinar los efectos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roman-Viñas B, Zazo F, Martínez-Martínez J, et al. Results From Spain's 2018 Report Card on Physical Activity for Children and Youth. *J Phys Act Heal* 2018;15:411-2.
2. Ruiz JR, Castro-Piñero J, Artero EG, et al. Predictive validity of health-related fitness in youth: A systematic review. *Br J Sports Med* 2009;43:909-23.
3. Eisenmann JC, Wickel EE, Welk GJ, et al. Relationship between adolescent fitness and fatness and cardiovascular disease risk factors in adulthood: The Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS). *Am Heart J* 2005;149:46-53.
4. Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, et al. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Española Cardiol* 2013;66:371-76.
5. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med* 2009;43:1-2.
6. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017;390:2643-54.
7. Contreras O. Didáctica de la Educación Física. Un enfoque constructivista. Barcelona: INDE. 2009.
8. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C. La obesidad infantil: una asignatura pendiente. *Rev Española Cardiol* 2018;71:888-91.
9. Vicián J, Mayorga-Vega D, Parra-Saldías M. Adolescents' physical activity levels on physical education and non-physical education days according to gender, age, and weight status. *Eur Phys Educ Rev* 2017;25:1-13.
10. Kahlmeier S, Wijnhoven TMA, Alpiger P, et al. National physical activity recommendations: systematic overview and analysis of the situation in European countries. *BMC Public Health* 2015;15:1-14.
11. Méndez D, Fernández-Río J, Méndez A, et al. Análisis de los currículos autonómicos LOMCE de Educación Física en Educación Primaria. *Retos* 2015;28:15-20.
12. Molina J, Garrido JC, Martínez-Martínez FD. Gestión del tiempo de práctica motriz en las sesiones de Educación Física en Educación Primaria. *Rev Iberoam Psicol del Ejerc y el Deport* 2017;12:129-38.

13. Contreras O, Prieto-Ayuso A, León MP, et al. El peso de la educación física en el horario escolar. *Didacticae* 2017;3:91-101.
14. Chen W, Hammond-Bennett A, Hynar A, et al. Health-related physical fitness and physical activity in elementary school students. *BMC Public Health* 2018;18:1-12.
15. Gálvez A, Rodríguez PL, Rosa A, et al. Nivel de condición física y su relación con el estatus de peso corporal en escolares. *Nutr. Hosp* 2015;31:393-400.
16. Arriscado D, Muros JJ, Zabala M, et al. Hábitos de práctica física en escolares: factores influyentes y relaciones con la condición física. *Nutr Hosp* 2015;31:1232-9.
17. Ardoy DN, Fernández-Rodríguez JM, Ruiz JR, et al. Mejora de la condición física en adolescentes a través de un programa de intervención educativa: Estudio EDUFIT. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:484-91.
18. Cao M, Quan M, Zhuang J. Effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardiorespiratory fitness in children and adolescents: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:1-13.
19. Baquet G, Berthoin S, Dupont G, et al. Effects of high intensity intermittent training on peak VO2 in prepuberty children. *Int J Sports Med* 2002;23:439-44.
20. Baquet G, Guinhouya C, Dupont G, et al. Effects of a short-term interval training program on physical fitness in prepubertal children. *J Strength Conditioning Res* 2004;18:708-13.
21. Reloba S, Chiroso LJ, Martín I, et al. An After-School, high-intensity, interval physical activity programme improves health-related fitness in children. *Motriz Rev Educ Fis* 2016;2:359-67.
22. Camacho-Cardenosa A, Brazo-Sayavera J, Camacho-Cardenosa M, et al. Effects of High Intensity Interval Training on fat mass parameters in adolescents. *Rev Esp Salud Pública* 2016;90:1-9.
23. Lambrick D, Kaufmann S, Stoner L, et al. The effectiveness of a high-intensity games intervention on improving indices of health in young children. *J Sports Sci* 2016;34:190-8.
24. Costigan SA, Eather N, Plotnikoff R, et al. Preliminary efficacy and feasibility of embedding high intensity interval training into the school day: a pilot randomized controlled trial. *Prev Med Reports* 2015;2:973-9.
25. Logan GRM, Harris N, Duncan S, et al. A Review of Adolescent High-Intensity Interval Training. *Sport Med* 2014;44:1071-85.
26. Bond B, Weston K, Williams C, et al. Perspectives on high-intensity interval exercise for health promotion in children and adolescents. *J Sport Med* 2017;8:243-65.
27. Ruiz JR, España-Romero V, Castro-Piñero J, et al. The ALPHA Health-Related Fitness Test Battery for Children and Adolescents. *Nutr Hosp* 2011;26:1199-200.
28. Tompuri T, Lakka TA, Hakulinen M, et al. Assessment of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry, bioimpedance analysis and anthropometrics in children: the Physical Activity Nutrition in Children study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35:21-33.
29. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7:284-94.
30. Manchola-González J, Bagur-Calafat C, Girabent-Farrés M. Fiabilidad de la versión española del cuestionario de actividad física PAQ-C. *Rev Int Med y Ciencias la Act. Física y el Deporte* 2017;17:139-52.
31. Van den Berg V, Sliasi E, de Groot RHM, et al. Physical Activity in the School Setting: Cognitive Performance Is Not Affected by Three Different Types of Acute Exercise. *Front Psychol* 2016;7:1-9.
32. Towson C, Cobley S, Parkin G, et al. When does the influence of maturation on anthropometric and physical fitness characteristics increase and subside? *Scand J Med Sci Sport* 2018;28:1946-55.
33. Lloyd RS, Faigenbaum AD, Stone MH, et al. Position statement on youth resistance training: The 2014 International Consensus. *Br J Sports Med* 2014;48:498-505.
34. Comité Nacional de Medicina del Deporte Infantojuvenil. Entrenamiento de la fuerza en niños y adolescentes: beneficios, riesgos y recomendaciones. *Arch Argent Pediatr* 2018;116:S82-S91.
35. Ríos Y, Navarro R, Arufe V, et al. Evaluación de un programa de actividad física mediante juegos populares en escolares de Educación Primaria. *Retos* 2018;34:108-13.
36. Costigan SA, Eather N, Plotnikoff RC, et al. High-intensity interval training for improving health-related fitness in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1253-61.
37. Ringdal K, Ringdal GI, Olsen HK, et al. Quality of life in primary school children: The Health Oriented Pedagogical Project (HOPP). *Scand J Public Health* 2018;46:68-73.
38. Michalsky MP, Inge TH, Simmons M, et al. Cardiovascular risk factors in severely obese adolescents the teen longitudinal assessment of bariatric surgery (Teen-LABS) study. *JAMA Pediatr* 2015;169:438-44.
39. Weston KL, Azevedo LB, Bock S, et al. Effect of Novel, School-Based High-Intensity Interval Training (HIT) on Cardiometabolic Health in Adolescents: Project FFAB (Fun Fast Activity Blasts) - An Exploratory Controlled Before-And-After Trial. *PLoS One* 2016;11:1-18.
40. Delgado-Floody P, Espinoza-Silva M, García-Pinillos F, et al. Effects of 28 weeks of high-intensity interval training during physical education classes on cardiometabolic risk factors in Chilean schoolchildren: a pilot trial. *Eur J Pediatr* 2018;177:1019-27.



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Genetic variation of the dopamine D2 receptor gene: association with the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger in Chilean children

Variación genética del gen del receptor D2 de dopamina: asociación con el valor reforzador de la comida y el comer en ausencia de hambre en niños chilenos

Ana M. Obregón¹, Macarena A. Valladares², Gary Goldfield³, and Clare Llewellyn⁴

¹Nutrition and Dietetics School. Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud. Universidad San Sebastián. Concepción, Chile. ²Department of Chemical and Biological Sciences. Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile. ³Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute. Ottawa, Canada. ⁴Department of Behavioral Sciences & Health. University College London. London, UK

Abstract

Background: food is a powerful reinforcer that motivates people to eat. The TaqI A1 polymorphism (rs1800497; T>C) downstream of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene has been associated with diminished DRD2 receptor density, higher food reinforcement, and impaired eating behavior in adults.

Objective: to evaluate the association between the rs1800497 polymorphism and the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger in Chilean children.

Material and method: nineteen Chilean children (aged 8-12 years) who were carriers of the A1-allele and 19 age- and gender-matched non-carriers (A2-allele) were evaluated on the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger. Anthropometric measures were performed by standard procedures. Briefly, children received a standard pre-load lunch followed by an *ad-libitum* exposure to palatable foods.

Results: no differences were found between A1-allele carriers and non-carriers, whether obese or non-obese, in *ad libitum* energy intake, macronutrient consumption, or the relative reinforcing value of food ($p > 0.05$). In obese children, A1 carriers reported significantly lower satiety and fullness before lunch ($p < 0.05$). However, in children with normal weight A1 carriers were found to exhibit trends for greater satiety and fullness before lunch when compared to non-carriers, but this trend reversed after lunch such that carriers exhibited lower satiety and fullness ($p = 0.06$).

Conclusions: although TaqI A1 may play an important role in some eating behavior-related traits such as satiety and fullness, especially in obese children, our findings indicate that this polymorphism does not appear to affect eating in the absence of hunger or food reinforcement in children.

Keywords:

Polymorphism. TaqI
A. Reward. Eating
behavior.

Received: 03/10/2019 • Accepted: 09/11/2019

Author's contribution: Prof. Ana Obregón was responsible for research design and project conception; she conducted research, provided essential reagents or essential materials, analyzed data or performed statistical analyses, and wrote the manuscript. M. Valladares participated in the generation of laboratory protocols and database management. Prof. Gary Goldfield participated in all aspects related to data interpretation and manuscript redaction. Prof. Clare Llewellyn provided valuable comments and scientific insights to the manuscript. All authors approved the final manuscript.

Funding: This study was supported by National Scientific and Technological Development Fund (Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico – FONDECYT Grants 11130200), CONICYT. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the Ethics Committee of San Sebastian University "Comité Ético Científico de Investigación (CEC)" and with the Helsinki declaration. An informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

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

Obregón AM, Valladares MA, Goldfield G, Llewellyn C. Genetic variation of the dopamine D2 receptor gene: association with the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger in Chilean children. *Nutr Hosp* 2020;37(2):524-533

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02897>

Correspondence:

Ana María Obregón. Nutrition and Dietetics School.
Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud.
Universidad San Sebastián. Campus Las Tres
Pascualas. General Cruz 1577. 4081322 Concepción,
Chile
e-mail: aniobregon@gmail.com; aobregon@uss.cl

Resumen

Antecedentes: los alimentos son un poderoso reforzador de la alimentación. El polimorfismo TaqI A1 (rs1800497; T> C) del gen del receptor 2 de dopamina (DRD2) se ha asociado con una menor densidad de DRD2, un mayor refuerzo alimentario y un comportamiento alimentario alterado en adultos.

Objetivo: evaluar la asociación entre el polimorfismo rs1800497, el valor reforzador del alimento y la conducta de comer en ausencia de hambre en niños chilenos.

Material y método: treinta y ocho niños chilenos, 19 portadores del alelo A1 y 19 no portadores (alelo A2), pareados por género y edad, fueron evaluados en condiciones de laboratorio para determinar el valor reforzador del alimento y la conducta de comer en ausencia de hambre. Las mediciones antropométricas se realizaron por procedimientos estándar. Brevemente, los niños recibieron un almuerzo estándar seguido de una exposición *ad-libitum* a alimentos sabrosos.

Resultados: no hubo diferencias en la ingesta *ad libitum* de energía, ni en el consumo de macronutrientes, ni en el valor reforzador del alimento entre los portadores del alelo A1 frente a los no portadores ($p > 0,05$). Entre los niños obesos, los portadores del alelo A1 reportaron un menor nivel de saciedad y plenitud pre-almuerzo ($p < 0,05$). Sin embargo, entre los niños con normopeso se observó que los portadores de A1 tenían tendencia a presentar un mayor grado de saciedad y plenitud (pre-almuerzo) frente a los no portadores. Esta tendencia se invirtió post-almuerzo, de modo que los portadores exhibieron menor saciedad y plenitud ($p = 0,06$).

Conclusiones: la variante TaqI A1 podría desempeñar un papel importante en algunos rasgos relacionados con la conducta alimentaria, como la saciedad y la plenitud.

Palabras clave:

Polimorfismo. TaqI A.
Refuerzo. Conducta
alimentaria.

INTRODUCTION

Food is a powerful reinforcer since the motivation to eat does not need to be learned and its reinforcing value is a significant determinant of food intake (1). One empirical index of the motivation to eat is the reinforcing value of food (RVF), defined by how hard someone is willing to work or how much time he or she will allocate to obtain palatable food (2). It is recognized that palatable food and drugs activate reward circuitry. Additionally, it has been reported that feeding is associated with dopamine release in the dorsal striatum, and that the degree of pleasure obtained from eating correlates with the amount of dopamine (DA) release (3,4). Relevantly, studies have shown elevated dopamine levels in the nucleus accumbens of rats following exposure to food (5), sweets (6), and sexual activity (7).

Dopamine is a neurotransmitter that modulates the reward circuit and could be related to differences in eating behavior traits and obesity (8). Several researches propose that dopamine signaling impairment increases the risk of obesity (9), but the findings related to the course of signaling (i.e., activation vs. inhibition states) have been mixed, emphasizing the difficulty of these connections and the need for further examination (10,11). For example, cross-sectional studies show that participants with obesity have fewer dopamine D2 receptors (DRD2) when compared to lean adults, and have a reduced reward region response to palatable food intake (3). In addition, it has been described that adults who found food highly reinforcing consumed more energy in an *ad-libitum* meal than subjects with low food reinforcement (12). In accordance with these results, Temple et al. (2008) showed that overweight children aged 8-12 years found food more reinforcing and consumed more energy than normal-weight children (13). Subsequently, it has been described that the reinforcing properties of food can predict changes in adiposity over 1 year (14). The literature has previously described the existence of a strong genetic influence on eating traits. In this sense, Wardle et al. (2008) described a heritability of 63 % for the Satiety Responsiveness subscale, and of 75 % for Enjoyment to Food on the

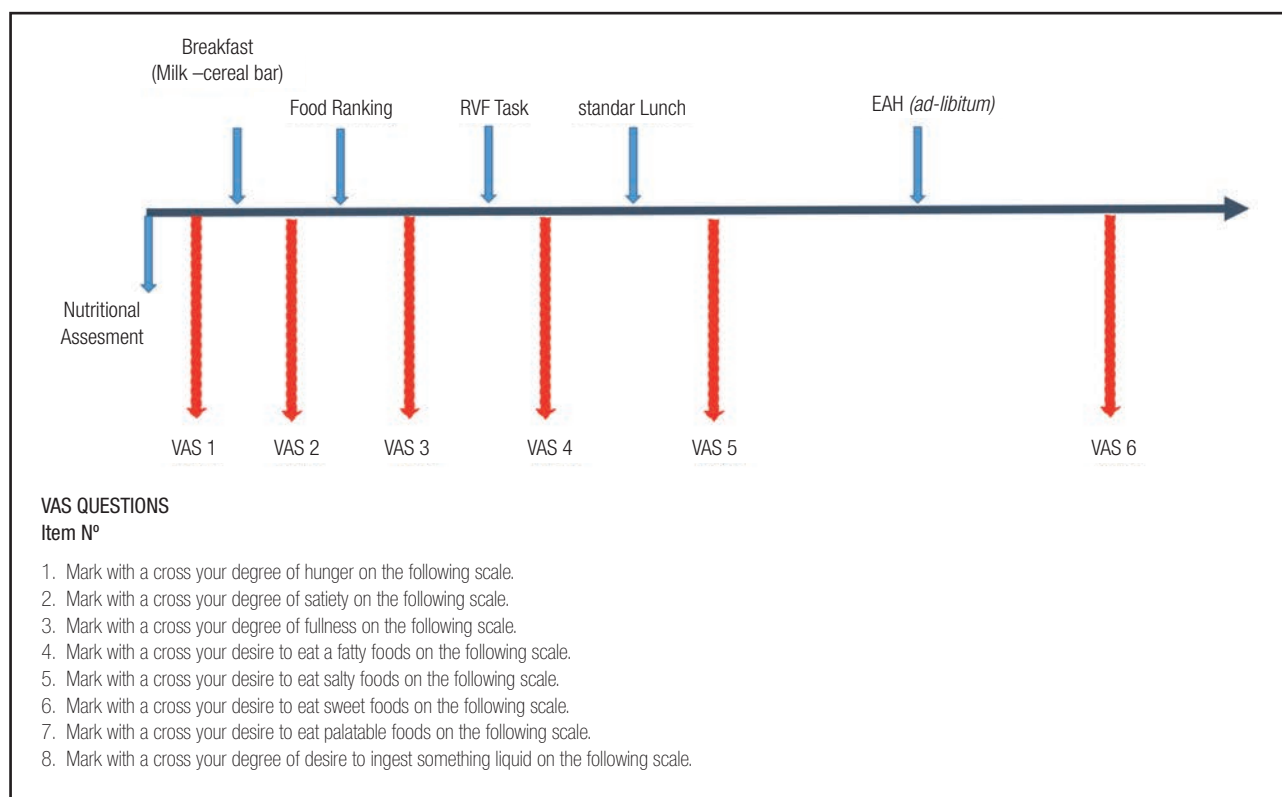
Child Eating Behavior Questionnaire (15). It has been reported that individual differences in food reinforcement may be related to individual differences in dopaminergic activity and in eating patterns. Increasing evidence suggests that genetic variation in DA receptors and DA release play a role in overeating and obesity, especially in association with the function and expression of striatal D2 receptors (16). One way to indirectly study individual differences in brain dopamine levels is by studying polymorphisms in dopamine receptors. Related to this, the presence of the TaqI A1 allele has been associated with a 30-40 % reduction in the density of dopamine D2 receptors and with weaker signaling (17). This weaker signaling may be related to the motivation to eat.

Another behavior trait that is relevant to study is "eating in the absence of hunger" (EAH), first described in 1999 by Fisher and Birch who measured children's post-meal intake of snack foods when snacks were made freely available. Fisher and Birch fed an *ad libitum* meal to children until they self-reported that they were full, and then they provided an opportunity to eat snacks while playing with toys for 10 minutes without supervision (18). Since then, many studies have investigated EAH and have reported positive associations between EAH and adiposity among children (19,20,21).

Given that eating is influenced by genetic background, our aim was to test whether the TaqI A1 polymorphism is associated with the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger in lean and obese Chilean children. We hypothesized that carriers of TaqI A1 would exhibit a higher reinforcing value of food and energy intake during a free access protocol, as compared with non-carriers.

MATERIALS AND METHODS

Children in this study were selected from a sample of 258 unrelated Chilean children recruited through a cross-sectional study of genetics and eating behavior (22). The sample was recruited by convenience. In this previous study, genomic DNA was obtained

**Figure 1.**

Eating laboratory protocol.

and *TaqI* A1 (rs1800497 T>C) genotypes were determined. We re-contacted 19 children (aged 8-14) who carried the rs1800497 polymorphism (T-allele, or A1-allele) and compared them with 19 age- and gender-matched non-carriers (C-allele, or A2-allele). Of the 19 pairs of children, 10 were obese and 9 were normal-weight. The inclusion criteria consisted of being a child (either gender) aged 8-14 years, normal-weight or obese, and not taking medications that may have an impact on body weight. Children were invited to participate in an eating laboratory protocol (Fig. 1), and all 38 children agreed to visit our laboratory. All participants attended laboratory testing at San Sebastian University (Concepción, Chile) with their parents, and signed assent (children) and informed consent forms (parents). All procedures were approved by the Ethics Committee of our University. This study was conducted according to the guidelines established in the Declaration of Helsinki. Children arrived at the laboratory with their parents after an overnight fast of 8 h and stayed all morning. The test day included the following components: a) nutritional assessment; b) appetite Visual Analogue Scale (VAS); c) measurements of the reinforcing value of food, and d) measurements of eating in the absence of hunger; c) anthropometry: height and weight were measured in light clothing, without shoes, using a weight scale with a stadiometer included (Seca 700; 100 g and 0.5 cm sensitivity, respectively) (23). Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of height

in meters. Children with a BMI at or above the 95th percentile were considered obese, and those between the 85 and 94th BMI percentiles were classified as overweight (WHO standard curve, 2006) (24). The percentiles and Z-scores of height, weight, and BMI were calculated using the Epi Info software and reference data from the CDC growth charts (<http://www.cdc.gov/EpiInfo>). Body composition was assessed by foot-to-foot bioelectrical impedance at 8:30 in the morning, after an overnight fast, using a Tanita TBF-300 MA (Tanita Corporation, Tokyo, Japan) according to the manufacturer's guidelines; d) eating behavior: after nutritional assessment, the children received a standard breakfast. Six VAS (25) questionnaires were performed on the test morning to assess appetite profiles (Fig. 1). Daily energy requirements were calculated individually for each of the subjects by multiplying the basal metabolic rate by the appropriate physical activity factor. The basal metabolic rate was calculated according to the equation of Torun 2001 (mean $\pm$ SD for all subjects: 10.2 ± 1.58 MJ/d) (26); e) assessment of the reinforcing value of food: participants were allowed to spend time in a comfortable room with children's movies, books, magazines and materials for painting. Prior to the measurement of the reinforcing value of food, subjects chose their favorite healthy alternative (apple, banana, pear, or orange) and unhealthy snack food (Lay's chips, Doritos, chocolate cookies, or chocolate bar). During the participant trial, subjects had the opportunity to work on either of two screens, one of which was associ-

ated with earning points for their preferred healthy snack, and the other to obtain their preferred unhealthy snack. Participants were instructed that they could switch screens as often as they desired to earn points for either reinforcer by pressing a button to change the screen. The computer screen displayed 3 boxes with varied shapes and colors, which rotated and changed color each time the mouse button was pressed, similar to a slot machine. A point was awarded each time the three shapes matched. Before they started, the participants were instructed that 10 points earned for food would be exchanged for 10 g of food. Choices of healthy food or snack food were made by the children over five trials. The reinforcement schedule for healthy foods and unhealthy snack foods was initially set to reinforce, on average, every second response in the first trial based on a variable ratio (VR2) schedule. Subsequently, the schedule for the unhealthy snack food choice doubled for each trial (VR4, VR8, VR16, VR32, VR64), while the schedule remained at VR2 on successive trials for the fruit alternative (27). Children received the food earned at the end of the protocol day. This RRV paradigm is widely used and validated in children (13); f) assessment of eating in the absence of hunger: each participant was served a standard lunch (providing 30 % of their estimated daily energy needs, based on age, gender and weight) at 11:30 am, in a private room, and instructed to "please eat until you are no longer hungry". The menu included chicken tenders (100 g), french fries (250 g), tomato (120 g) and peach nectar (200 cc). The menu provided a macronutrient distribution of 14 % protein, 28 % lipids, and 58 % carbohydrates. The children were given 20 minutes to eat the standard lunch. The leftover food and drinks were weighed by the nutritionist, and energy intake was calculated using the Food Processor software. After the intake of the standard lunch, children were asked, "How does your stomach feel now?" and, using 3 figures representing "hungry", "half-hungry", and "full", a subjective measure of hunger was assessed. Children who consumed < 20 % of their daily energy requirements during the standard lunch and indicated that they still felt hungry after the meal were excluded from the analysis; the children were then offered varied amounts of palatable food with different concentrations of protein, carbohydrates and, also, showing different sensory attributes (sweet and salty), Doritos, potato chips, peanuts, Cheezels, chocolate brownie, chocolate bar, rolls, M&Ms, Coca-Cola, mayonnaise, and tomato ketchup. All foods were previously weighed with a Seca scale (0.1 g precision; 500 g capacity) in order to determine their exact intake. The children were instructed to eat as much as they wished until satiety. After the *ad libitum* intake, all foods were weighed and the amounts of energy and nutrients consumed were calculated. The assay was performed in a comfortable room with entertainment available for the children (18).

GENETIC ANALYSIS OF THE ANKK1 GENE (DRD2)

The *TaqI* A1 single nucleotide polymorphism (SNP; rs1800497; Accession Number: NP_848605.1) region of the ANKK1 gene,

located downstream from the DRD2 gene, was amplified for each genomic sample using polymerase chain reaction (PCR) techniques run on an iCycler thermocycler (Bio-Rad), based on primer sequences specific for the sequence of interest (*TaqI* A1 SNP specific primers: forward: 5'-CCCTTCCTGAGTGTCA-3'; reverse: 5'-CGGCTGGCCAAGTTGTCT-3'). The amplified PCR products were digested with the *TaqI* restriction enzymes and analyzed using 3 % agarose gel electrophoresis. Images of each processed gel were obtained using a cooled-CCD digital imaging system (ChemiDoc, Bio-Rad). The presence or absence of a given allele was established based on the predicted sizes of the PCR products: a) for individuals without the A1 variant, referred as A2/A2 or CC genotype, two bands of predicted sizes – 177 base pairs (bp) and 127 bp ; b) individuals with the A1/A2 or CT genotype displayed three bands of predicted sizes – 307 bp, 177 bp, and 127 bp, and c) individuals with the A1/A1 or TT genotype (risk) showed a single band of predicted size – 307 bp (28).

STATISTICAL METHODS

Descriptive summary statistics for quantitative variables are shown as mean $\pm$ standard deviation. A paired t-test was used to assess mean differences between groups. A matched-pair t-test was used to compare quantitative variables by carrier status. P-values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. Sample size ($n = 19$ per group) provides 90 % statistical power to detect differences (18 g) in the amount consumed at the *ad libitum* test meal (standard deviation, 13.1 g and 19.2 g), considering a type-I error of 0.05 (29). All statistical analyses were performed with the STATA 13.0 package (<http://www.stata.com>).

RESULTS

Nineteen children who carried the A1 (T) allele and 19 age- and gender-matched non-carriers who had the A2 (C) allele completed the study ($n = 38$). The mean ages for the groups were 12.6 ± 1.4 and 12.6 ± 1.5 years, respectively. No significant differences by *TaqI* A1 genetic background were found in anthropometry or body composition measurements (Table I). Among these 19 pairs, 10 were obese and 9 were normal-weight.

SUBJECTIVE EATING PROFILE

When the 19 pairs were analyzed (Fig. 2), carriers of the A1 variant reported a lower desire for consumption of salty food in fasting (2A; $p = 0.07$) (VAS1). Before the standard lunch, A1 carriers again reported a lower desire for consumption of salty food (2D; $p = 0.06$) (VAS4). After the standard lunch, A1 carriers reported a lesser sensation of satiety and fullness in a trend that was close to statistical significance (2E; $p = 0.06$) (VAS5).

In obese pairs ($n = 10$) (Fig. 3), A1 allele carriers reported a lower desire to consume salty food (3A; $p < 0.01$) and to con-

Table I. Anthropometric variables by genotype

	rs1800497 C>T (all)		p	Obese		p	Normal Weight		p
	A1 Carrier (TT) (n = 19) Mean ± SD	A2 Carrier (CC) (n = 19) Mean ± SD		A1 Carrier (TT) (n = 10) Mean ± SD	A2 Carrier (CC) (n = 10) Mean ± SD		A1 Carrier (TT) (n = 9) Mean ± SD	A2 Carrier (CC) (n = 9) Mean ± SD	
Age (years)	12.6 ± 1.4	12.6 ± 1.5	0.86	12.3 ± 1.4	12.3 ± 1.6	1.0	12.8 ± 1.6	12.9 ± 1.5	0.76
Weight (kg)	61.4 ± 17.3	58.8 ± 13.5	0.35	72.3 ± 15.9	67 ± 10.3	0.19	49.3 ± 8.8	49.7 ± 10.8	0.9
Height (cm)	159.1 ± 10.5	158.6 ± 10.5	0.78	159.1 ± 10.8	160.7 ± 7.3	0.28	159.0 ± 10.9	165.2 ± 13.3	0.43
z-score for height	0.7 ± 0.8	0.58 ± 1.1	0.77	0.9 ± 0.62	1.1 ± 0.62	0.67	0.4 ± 0.96	0.0 ± 1.4	0.42
z- score for BMI	1.2 ± 1.0	1.1 ± 0.8	0.76	2.0 ± 0.21	1.7 ± 0.37	0.07	0.25 ± 0.55	0.47 ± 0.69	0.55

p-values computed using a matched-pairs Student's t-test.

sume fatty food during fasting ($p = 0.06$) (VAS1). After breakfast (VAS2), A1 allele carriers reported less desire to consume fatty (3B; $p = 0.03$) and liquid meals (3B; $p < 0.05$). Before the RVF task (VAS3), the A1 allele carriers reported a reduced sensation of satiety ($p = 0.05$) and fullness ($p = 0.06$), and of desire for consumption of salty foods ($p = 0.06$). Before the standard lunch, the A1 allele carriers reported lower satiety (4D; $p = 0.01$) and a lesser sensation of fullness (4D; $p < 0.03$).

In the normal-weight pairs (Figure 4), no difference was observed in appetite profiles during fasting, after breakfast or prior to the RVF task. Before the standard lunch, the A1 allele carriers reported a greater sensation of satiety (4D; $p < 0.01$) and fullness (4D; $p = 0.05$) compared to non-carriers; nevertheless, the opposite was observed after lunch, at which time A1 allele carriers reported a tendency toward less satiety and fullness sensation, close to significance ($p=0.08$). After lunch, A1 carriers reported higher desire to drink liquids ($p=0.03$).

REINFORCING VALUE OF FOOD TASK

When the results were analyzed in terms of totals, no difference was observed by carrier status in the number of total points earned for healthy food (23.1 ± 15.1 vs. 23.3 ± 12.8) and non-healthy food (26.8 ± 15.1 vs. 26.6 ± 12.5) ($p = ns$). Additionally, there were no differences when the analysis was performed by total % of points earned. When the sample was stratified by nutritional status, no difference was observed between A1 carriers and A2 carriers. When the whole group was stratified by nutritional status and genotype, there were still no differences.

EATING IN THE ABSENCE OF HUNGER

In the EAH test there were no differences in the total food (g), *ad libitum* energy (kcal), protein, carbohydrates, or fat consumed by genotype. No differences were observed in the total time spent eating the lunch (Table II).

DISCUSSION

It has been reported that the A1 variant of the *TaqI* A1 polymorphism is associated with diminished DRD2 receptor density (17) as well as a number of impulse control disorders, including addiction and obesity (30). This observation suggests that this polymorphism is related to the pathway of primary reward. In a previous study performed by Epstein et al. (2007) it was shown that food reinforcement was greater in obese than in non-obese people, especially in obese carriers of the A1 allele. Additionally, carriers of the A1 allele had a higher energy intake in an *ad libitum* meal test (1). The *TaqI* A1 polymorphism is located on the novel ankyrin repeat and protein-kinase domain-containing protein 1 (ANKK1), a regulatory gene downstream from the dopamine D2 receptor gene (*DRD2*) (31). This genetic variant has been shown to increase the likelihood of obesity, increasing the strength of food reinforcement and the level of energy intake through taking part in the relationship between the neural response to food and weight gain. All this preceding evidence prompts us to study the relation of the *TaqI* A1 polymorphism to the reinforcing value of food and the trait of eating in absence of hunger in lean and obese Chilean children.

In a recent work, our group studied the *TaqI* A1 polymorphism and its relationship with eating behavior using different psychometric tools. We found that obese children showed higher levels in the Enjoyment of food subscale of the Child Eating Behavior Questionnaire (22). In the present study, no difference was observed in the reinforcing value of food task or in the eating in the absence of hunger protocol. However, different subjective patterns of appetite were observed. It was found that A1 carriers had a global trend toward lower desire to consume salty food. In addition, after the standard lunch (planned to cover 30 % of total daily energy requirements), there was a tendency for A1 carriers to report a lower level of satiety and fullness, very close to statistical significance. In obese patients, it was found that A1 carriers report lesser sensations of satiety and fullness prior to the RVF task and the standard lunch. These sensations did not differ by carrier status after the standard lunch or the *ad libitum*

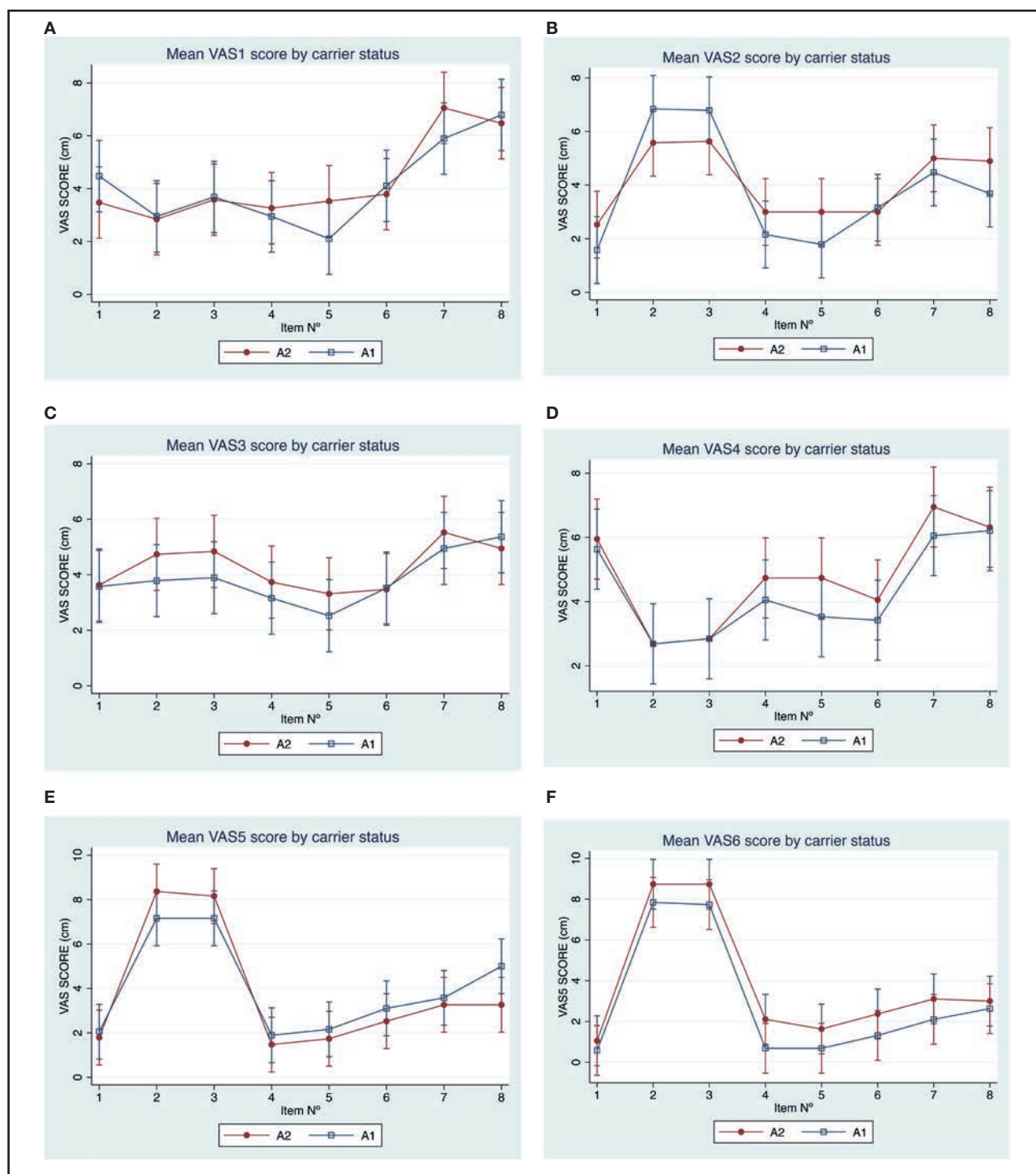


Figure 2.

Appetite sensation in children by DRD2 carrier status (A1 vs. A2) (n = 19). * p-value < 0.05; ** p-value < 0.01.

meal. Nevertheless, in normal-weight children the pattern was different. A1 carriers reported even greater satiety and fullness before the standard lunch as compared to A2 carriers; however, they had a trend toward lesser satiety after lunch when compared

with A2 carriers, suggesting that A1 carriers may be at risk of overeating.

In relation to the *TaqI* A1 genetic variant, there is a scarcity of studies that have focused on the effects of this polymorphism

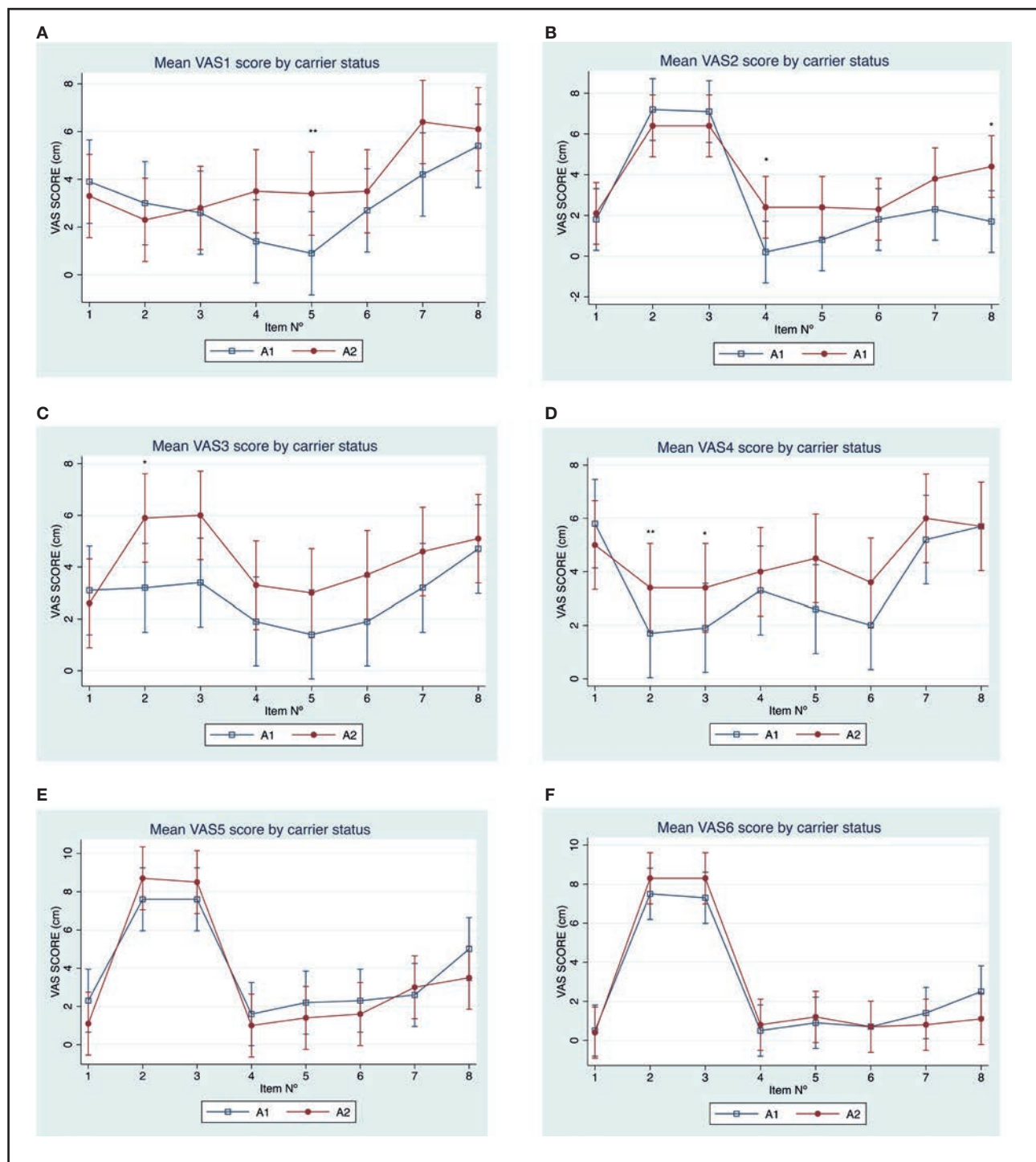


Figure 3.

Appetite sensation in obese children by DRD2 carrier status (A1 vs. A2) (n = 10). * p-value < 0.05; ** p-value < 0.01.

and eating behavior. To our knowledge, the present study is the first evidence available relating the *TaqI* A1 polymorphism to the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger in a laboratory setting. Some evidence has been obtained in adults:

for example, Felsted et al. (31) showed that A1 carriers presented a decreased response to a milkshake, relative to a tasteless solution, in the midbrain, thalamus and OFC, regions that are the sources of DA neurons. Cerasa et al. (2009) (32) showed a

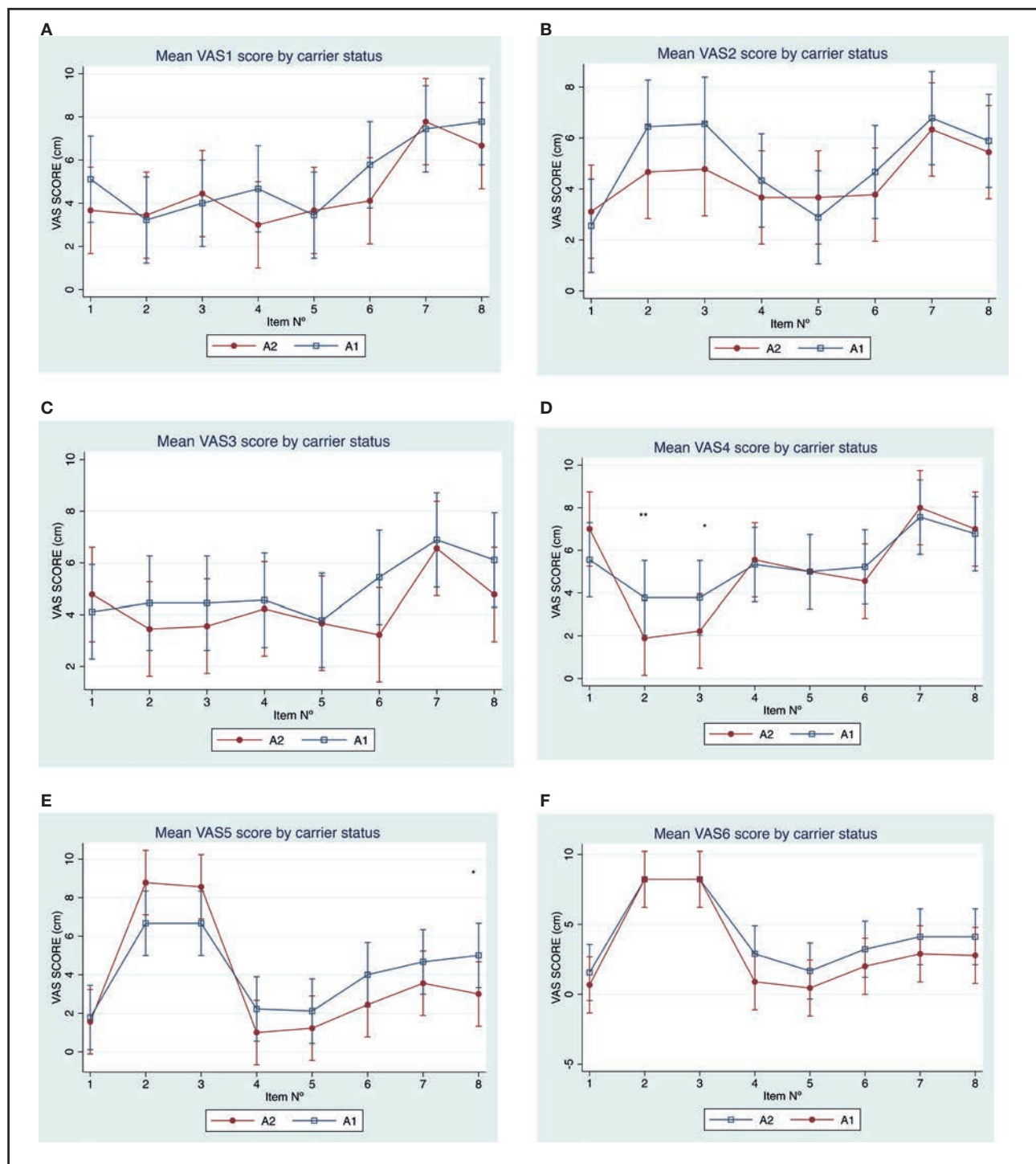


Figure 4.

Appetite sensation in normal-weight children by DRD2 carrier status (A1 vs A2) (n = 9). * p-value < 0.05; ** p-value < 0.01.

reduced tissue volume in the substantia nigra, which contains dopamine cell bodies, in carriers of the A1 allele as compared to non-carriers. In another approach, Jablonski et al. (2013) (33) conducted a study to determine the influence of the *TaqI* A1 allele

on the preference for increasing sucrose concentrations in men with alcohol dependence (given that alcohol and sucrose stimulate the same reward pathway, the dopaminergic system). They found an association between the presence of the risk allele of the *TaqI*

Table II. *Ad libitum* intake in the EAH test in Chilean children according to rs1800497 genotype

	rs1800497 C>T (all)		p		Obese		p		Normal weight		p
	A1 Carrier (TT) (n = 19) Mean ± SD	A2 Carrier (CC) (n = 19) Mean ± SD			A1 Carrier (TT) (n = 10) Mean ± SD	A2 Carrier (CC) (n = 10) Mean ± SD			A1 Carrier (TT) (n = 9) Mean ± SD	A2 Carrier (CC) (n = 9) Mean ± SD	
Breakfast duration (min)	8.1 ± 5.2	6.3 ± 2.3	0.1		6.7 ± 3.7	5.3 ± 0.4			9.6 ± 6.4	7.4 ± 2.7	0.4
Reinforcing value of food task											
Total point earned (healthy food)	23.1 ± 15.1	23.3 ± 12.8	0.96		23.4 ± 17.2	25.1 ± 12.3			22.8 ± 13.5	21.3 ± 4.4	0.76
Total point earned (non-healthy food)	26.8 ± 15.1	26.6 ± 12.5	0.96		26.6 ± 17.2	24.9 ± 12.3			27.1 ± 13.5	28.6 ± 4.4	0.76
% point earned (healthy food)	46.3 ± 30.3	46.6 ± 25.1	0.96		46.8 ± 34.5	50.2 ± 24.7			45.7 ± 27.1	42.6 ± 8.8	0.76
% points earned (non-healthy food)	53.6 ± 30.3	53.3 ± 25.1	0.96		53.2 ± 10.9	49.8 ± 24.7			54.2 ± 27.1	57.3 ± 26.5	0.76
Eating in the absence of hunger											
Lunch energy (kJ)	3029.2 ± 468.6	2897.7 ± 466.5	0.49		2811.6 ± 242.2	2873.9 ± 435			3277.7 ± 548.9	3114.1 ± 489.5	0.1
Total amount of food (g)	400.0 ± 229.5	337.9 ± 212.5	0.43		387.5 ± 238	387.8 ± 83.5			391.3 ± 232.8	282.5 ± 128.0	0.3
Total energy intake (kcal)	3332.6 ± 1799.9	3142.1 ± 1972.7	0.79		2893.2 ± 1575.2	3652.2 ± 807.0			3820.8 ± 1977.0	2575.6 ± 862.3	0.15
Total protein intake (g)	10.5 ± 7.9	9.4 ± 7.7	0.7		7.9 ± 5.7	11.6 ± 10.1			13.4 ± 9.3	7.0 ± 2.5	0.07
Total carbohydrate intake (g)	100.4 ± 50.7	92.4 ± 55.2	0.69		91.3 ± 14.7	106.5 ± 22.1			46.4 ± 26.3	31.1 ± 9.6	0.2
Total fat intake (g)	40.2 ± 23.2	35.5 ± 6.3	0.6		34.6 ± 19.7	39.5 ± 37.7			46.4 ± 26.3	31.1 ± 9.6	0.1
Lunch duration (min)	16.8 ± 5.2	18.7 ± 6.2	0.24		15.4 ± 3.9	17.6 ± 6.8			18.5 ± 6.2	20.0 ± 5.5	0.5

p-values computed using a matched-pairs Student's t-test.

A1 variant and sucrose preference. Indeed, the A1 risk genotype was found more frequently in those who liked sweetness than in those who did not. Using a more sophisticated methodology, Stice et al. (2008) (3) demonstrated that obese individuals showed a blunted striatal response to receiving a milkshake, and that this effect was amplified in carriers of the A1 allele, suggesting that individuals may overeat to compensate for a hypofunctioning dorsal striatum due to an attenuation of dopamine signaling in this region. In addition, Stice et al. (2010) (16) have shown a weaker activation in the frontal operculum, lateral orbitofrontal cortex, and striatum in A1/DRD4-7R allele carriers. The same group (34), using the Multilocus Genetic Composite Score, that considers 4 other genotypes in addition to the *TaqI* A1 variant, showed that individuals with these five genotypes did show less activation of DA-based reward regions than those without said genotypes. Finally, Yeh et al. (2016) (35) conducted a study in students and found greater carbohydrate and fast food craving in A1 versus A2 allele carriers among Asian Americans.

This study has several strengths and limitations. It is possible that some of our insignificant findings related to the relationship between the *TaqI* A1 dopamine allele and eating behavior were due to our limited sample size, with a small number of children with the risk alleles. One possibility may be that the special effects of the dopamine genetic factor may not be fully expressed by the reinforcing value of food and eating in the absence of hunger; thus, future research with larger sample sizes are needed to verify these initial observations. The use of a convenience sample limits the generalizability of the finding to all Chilean children. These methodological limitations are balanced by several strengths, including the fact that the current study is the first to examine the relationship between dopamine-related genes and eating behavior traits in children in a laboratory setting. In our study, weight and height were directly measured by trained personnel. In the reinforcing value of food task, the children were familiarized with the task before and through a practice session, and all the foods offered were familiar to the children. In the EAH study, children were tested in separate rooms, without the possible distorting influence of other children or their own mothers, because it has been reported that the presence of parents may alter the consumption of *ad libitum* meals.

In conclusion, we did not find any associations between the reinforcing value of food or EAH and carrier status in the whole sample. When the data were stratified by weight status, our results showed

that the *TaqI* A1 allele may play an important role in some eating behavior-related traits such as satiety and fullness, especially in obese children. Future studies, using both cross-sectional and prospective designs, are needed to replicate these novel findings and to determine whether these relationships are maintained or become stronger over time, in order to better identify children at highest risk of obesity, thereby informing pediatric obesity prevention strategies.

REFERENCES

- Epstein LH, Temple JL, Neaderhiser BJ, Salis RJ, Erbe RW, Leddy JJ. Food reinforcement, the dopamine D2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. *Behav Neurosci* 2007;121:877-86. DOI: 10.1037/0735-7044.121.5.877
- Rollins BY, Loken E, Savage JS, Birch LL. Measurement of food reinforcement in preschool children. Associations with food intake, BMI, and reward sensitivity. *Appetite* 2014;72:21-7. DOI: 10.1016/j.appet.2013.09.018
- Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by *TaqIA* A1 allele. *Science* 2008;322:449-52. DOI: 10.1126/science.1161550
- Szczypka MS, Kwok K, Brot MD, Marck BT, Matsumoto AM, Donahue BA, et al. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 2001;30:819-28. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00319-1
- Hernandez L, Hoebel BG. Feeding and hypothalamic stimulation increased dopamine turnover in the accumbens. *Physiol Behav* 1988;44:599-606. DOI: 10.1016/0031-9384(88)90324-1
- Hajnal A, Norgren R. Accumbens dopamine mechanisms in sucrose intake. *Brain Res* 2001;904:76-84. DOI: 10.1016/s0006-8993(01)02451-9
- Pfau JG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Sexual activity increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of female rats. *Brain Res* 1995;693:21-30. DOI: 10.1016/0006-8993(95)00679-k
- Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *J Nutr* 2009;139:623-8. DOI: 10.3945/jn.108.097584
- Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011;15:37-46. DOI: 10.1016/j.tics.2010.11.001
- Cameron JD, Goldfield GS, Finlayson G, Blundell JE, Doucet E. Fasting for 24 hours heightens reward from food and food-related cues. *PLoS One* 2014;9:e85970. DOI: 10.1371/journal.pone.0085970
- Kessler RM, Zald DH, Ansari MS, Li R, Cowan RL. Changes in dopamine release and dopamine D2/3 receptor levels with the development of mild obesity. *Synapse* 2014; 68:317-20. DOI: 10.1002/syn.21738
- Epstein LH, Wright SM, Paluch RA, Leddy J, Hawk LW Jr, Jaroni JL, et al. Food hedonics and reinforcement as determinants of laboratory food intake in smokers. *Physiol Behav* 2004;81:511-7. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.02.015
- Temple JL, Legierski CM, Giacomelli AM, Salvy SJ, Epstein LH. Overweight children find food more reinforcing and consume more energy than do nonoverweight children. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1121-7. DOI: 10.1093/ajcn/87.5.1121
- Hill C, Saxton J, Webber L, Blundell J, Wardle J. The relative reinforcing value of food predicts weight gain in a longitudinal study of 7--10-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2009;90:276-81. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27479
- Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr* 2008;87:398-404. DOI: 10.1093/ajcn/87.2.398
- Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage* 2010;50:1618-25. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.081
- Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-6.
- Fisher JO, Birch LL. Eating in the absence of hunger and overweight in girls from 5 to 7 y of age. *Am J Clin Nutr* 2002;76:226-31. DOI: 10.1093/ajcn/76.1.226
- Birch LL, Fisher JO, Davison KK. Learning to overeat: maternal use of restrictive feeding practices promotes girls' eating in the absence of hunger. *Am J Clin Nutr* 2003;78:215-20. DOI: 10.1093/ajcn/78.2.215
- Butte NF, Cai G, Cole SA, Wilson TA, Fisher JO, Zakeri IF, et al. Metabolic and behavioral predictors of weight gain in Hispanic children: the Viva la Familia Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1478-85. DOI: 10.1093/ajcn/85.6.1478
- Fisher JO, Cai G, Jaramillo SJ, Cole SA, Comuzzie AG, Butte NF. Heritability of hyperphagic eating behavior and appetite-related hormones among Hispanic children. *Obesity* 2007;15:1484-95. DOI: 10.1038/oby.2007.177
- Obregón AM, Valladares M, Goldfield G. Association of the dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism and eating behavior in Chilean children. *Nutrition* 2017;35:139-45. DOI: 10.1016/j.nut.2016.11.005
- Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF MRE, eds. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
- World Health Organization. WHO Child growth standards based on length/height, weight for age. *Acta Paediatr* 2006;450:76-85.
- Basulto J, Roura A, Calbet D. Valoración de las sensaciones de apetito, hambre y saciedad mediante la utilización de sustitutivos de comidas (barritas). *Ensayo aleatorizado, abierto y cruzado. Act Diet* 2008;12:47-55. DOI: 10.1016/S1138-0322(08)75621-9
- Torun B. Energy requirements of children and adolescents. Background. Paper prepared for the joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Energy in Human Nutrition; 2001.
- Goldfield GS, Epstein LH, Davidson M, Saad F. Validation of a questionnaire measure of the relative reinforcing value of food. *Eat Behav* 2005;6:283-92. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2004.11.004
- Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004;23:540-5. DOI: 10.1002/humu.20039
- Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes* 2009;33:42-5. DOI: 10.1038/ijo.2008.174
- Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126:325-41. DOI:10.1016/S0079-6123(00)26022-6
- Felsted JA, Ren X, Chouinard-Decorte F, Small DM. Genetically determined differences in brain response to a primary food reward. *J Neurosci* 2010;30:2428-32. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5483-09.2010
- Cerasa A, Gioia MC, Tarantino P, Labate A, Arabia G, Annesi G, et al. The DRD2 *TaqIA* polymorphism associated with changed midbrain volumes in healthy individuals. *Genes Brain Behav* 2009;8:459-63. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2009.00492.x
- Jablonski M, Jasiewicz A, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J, Bienkowski P, Mierzejewski P, et al. The effect of selected polymorphisms of the dopamine receptor gene DRD2 and the ANKK-1 on the preference of concentrations of sucrose solutions in men with alcohol dependence. *Psychiatr Danub* 2013;25:371-8.
- Stice E, Yokum S, Burger K, Epstein L, Smolen A. Multilocus genetic composite reflecting dopamine signaling capacity predicts reward circuitry responsivity. *J Neurosci* 2012;32:10093-100. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1506-12.2012
- Yeh J, Trang A, Henning SM, Wilhalm H, Carpenter C, Heber D, et al. Food cravings, food addiction, and a dopamine-resistant (DRD2 A1) receptor polymorphism in Asian American college students. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25:424-9. DOI: 10.6133/apjn.102015.05



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Perfil antropométrico y prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población urbana de Costa Rica entre los 20 y 65 años agrupados por sexo: resultados del Estudio Latino Americano de Nutrición y Salud

Anthropometric profile and prevalence of overweight and obesity in Costa Rican urban population (aged 20-65 years old) by sex group: results from the Latin American Study of Nutrition and Health

Georgina Gómez Salas¹, Dayana Quesada Quesada¹ y Rafael Monge Rojas²

¹Departamento de Bioquímica. Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica. ²Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Ministerio de Salud. Cartago, Costa Rica

Resumen

Introducción: la obesidad es una enfermedad que afecta en gran medida a la región de las Américas. Esta condición implica un aumento de la morbilidad y el riesgo de enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer. La prevalencia de exceso de peso en Costa Rica fue del 59,7 % y del 77,3 % en mujeres de 20 a 44 años y de 45 a 65 años, respectivamente, y del 62,4 % en hombres de 20-65 años en el período 2008-2009; sin embargo, se desconoce cómo ha evolucionado esta condición en la última década.

Objetivo: describir el perfil antropométrico y la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población urbana costarricense según características sociodemográficas y nivel de actividad física.

Métodos: entre noviembre de 2014 y mayo de 2015 se seleccionó una muestra representativa de la población urbana, conformada por 677 personas entre 20 y 65 años de edad. Se realizaron mediciones de talla, peso, circunferencia de cintura y cuello y se determinó la prevalencia de obesidad y la obesidad abdominal y cervical, según los puntos de corte establecidos para los respectivos indicadores.

Resultados: se encontró una prevalencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) del 68,5 % en la población urbana costarricense, mayor en las mujeres que en los hombres (73,8 %), y en las personas mayores de 35 años (82,2 %). Además, el 70,3 % de la población presentó obesidad abdominal y el 46,8 % presentó una circunferencia de cuello aumentada.

Conclusiones: en Costa Rica, la prevalencia de obesidad encontrada es notablemente superior respecto a otras regiones del mundo y se ha incrementado en relación a la Encuesta Nacional de Nutrición 2008-2009, por lo que su abordaje se hace prioritario con el fin de prevenir la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas y así disminuir su impacto, tanto para la salud del individuo como en los costos implicados en su atención.

Abstract

Introduction: obesity is a disease that greatly affects the region of the Americas. This condition implies an increase risk of developing serious health outcomes such as cardiometabolic disease, type 2 diabetes and some cancers. The prevalence of excess weight in Costa Rica was 59.7 % and 77.3 % in women aged 20 to 44 years old and 45 to 65 years old respectively, and 62.4 % in men aged 20-65 years old, in the period of 2008-2009, however, it is unknown how this condition was evolved.

Objective: to describe the anthropometric profile and the prevalence of overweight and obesity in the Costa Rican urban population according to sociodemographic characteristics and level of physical activity.

Materials and methods: a representative sample of the urban population was selected between November 2014 and May 2015, comprising 677 people between 20 and 65 years old. Measures of height, weight, and waist and neck circumference were measured and the prevalence of obesity, abdominal and cervical obesity was determined, according to the cut-off points established for each indicator.

Results: the prevalence of excess weight (overweight and obesity) was 68.5 % among urban Costa Rican population, being higher for women (73.8 %), and for those participants over 35 years old (82.2 %). A 70.3 % of the population presented abdominal obesity and 46.8 % cervical obesity.

Conclusions: in Costa Rica, the prevalence of obesity found is high compared to other regions of the world and has increased in relation to the National Nutrition Survey 2008-2009. The approach to obesity must be prioritized in order to prevent the development of cardiovascular and metabolic diseases and thus reduce the impact of these diseases on the health of the individual and the economic costs of health care.

Palabras clave:

Obesidad. Índice de masa corporal. Circunferencia de cintura. Costa Rica.

Keywords:

Obesity. Body mass index. Waist circumference. Costa Rica.

Recibido: 06/10/2019 • Aceptado: 11/04/2020

Financiación: El estudio ELANS fue financiado por un fondo de investigación de Coca Cola Company y con el apoyo del International Life Science Institute (ILSI)-Mesoamérica y la Universidad de Costa Rica. Los patrocinadores no participaron en el diseño del estudio, la recolección y análisis de los datos o la preparación de este manuscrito.

Conflictos de intereses: los autores declaran que no hay conflictos de intereses.

Gómez Salas G, Quesada Quesada D, Monge Rojas R. Perfil antropométrico y prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población urbana de Costa Rica entre los 20 y 65 años agrupados por sexo: resultados del Estudio Latino Americano de Nutrición y Salud. Nutr Hosp 2020;37(3):534-542

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02899>

Correspondencia:

Georgina Gómez Salas. Departamento de Bioquímica. Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica
e-mail: georgina.gomez@ucr.ac.cr

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en proporciones perjudiciales para la salud (≥ 25 % para hombres y ≥ 35 % para mujeres) (1-3). Su origen es multicausal y en su desarrollo, además, interactúan diversos factores genéticos, dietéticos, ambientales y del estilo de vida (4-6). Abundante evidencia epidemiológica demuestra que la obesidad ha aumentado el riesgo de padecer síndrome metabólico, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, desórdenes músculo-esqueléticos, apnea obstructiva del sueño y esteatosis no alcohólica, entre otras enfermedades (7-9).

La prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado en los países desarrollados y sustancialmente en aquellos en vías de desarrollo (1,10,11). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial, en el año 2016, el 39 % de las personas adultas tenían sobrepeso y el 13 % obesidad (12). Para el 2013, Latinoamérica se ubicó como la región con mayor prevalencia de exceso de peso (11). En Costa Rica, según los datos de la última Encuesta Nacional de Nutrición (2008-2009), el 68,5 % de las mujeres de 20 a 65 años de edad y el 62,4 % de los hombres en el mismo rango de edad presentaron exceso de peso (13).

Se han propuesto diferentes indicadores para diagnosticar obesidad, entre ellos, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura. Estos dos indicadores han sido los más utilizados debido a su practicidad, bajo costo y a su alta correlación con la grasa corporal (4,14). Sin embargo, el IMC no permite la evaluación de la cantidad y la localización del tejido adiposo, particularmente de la grasa visceral (15-17). Por el contrario, la circunferencia de cintura es uno de los indicadores de la acumulación de grasa en el área visceral (18). No obstante, su medición puede verse afectada por la morfología del cuerpo, especialmente en las personas con alto grado de obesidad (7).

Diversos estudios (19,20) sugieren que la medición de la circunferencia del cuello es una alternativa consistente para la evaluación del porcentaje de grasa, particularmente aquella depositada en el tronco superior. Esto resulta de especial relevancia, pues la grasa del tronco tiene una influencia patológica para la salud cardiovascular comparada con el tejido graso abdominal (16). Además, guarda una importante correlación con el estado glucémico y parece ser un buen predictor del síndrome metabólico (4,21-23).

Dadas las implicaciones de la obesidad para la salud y el coste económico de su atención, resulta crucial conocer su prevalencia y su distribución en los diferentes grupos poblacionales con el fin de orientar adecuadamente las estrategias dirigidas a promover la adopción de un peso saludable (4) mediante el uso de los indicadores o mediciones antropométricas más adecuadas. Este artículo se propone describir la prevalencia de sobrepeso y obesidad en una muestra representativa de la población urbana costarricense entre los 20 y los 65 años a partir de los indicadores IMC, la circunferencia abdominal y la circunferencia de cuello según variables sociodemográficas y nivel de actividad física.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 677 costarricenses con edades entre los 20-65 años a partir de un muestreo aleatorio multietápico, estratificados por áreas geográficas (urbanas), sexo, edad y nivel socioeconómico (NSE). Se excluyó del estudio a las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y a aquellas personas con algún impedimento físico o mental que limitara la obtención de los datos del consumo de alimentos o de actividad física o residentes de centros públicos o privados.

La muestra fue reclutada entre noviembre de 2014 y mayo de 2015 mediante entrevista personal en el domicilio de cada participante por encuestadores debidamente capacitados siguiendo procedimientos internacionales estandarizados, probados previamente en un estudio piloto. El nivel socioeconómico se clasificó en alto, medio y bajo según los criterios del Instituto de Estadísticas y Censos de Costa Rica basado en la tenencia de bienes y el tipo de vivienda. Para la clasificación según el nivel educativo, se consideró Educación Primaria si la persona había cursado estudios básicos; secundaria, si la persona tenía educación media completa o incompleta y universitaria si había realizado estudios universitarios.

Los resultados que se presentan en este artículo representan los datos para Costa Rica, para la población entre los 20-65 años, obtenidos en el Estudio Latino Americano de Nutrición y Salud (ELANS), descrito detalladamente por Fisberg y cols. (2016) (24). El estudio ELANS incluyó 9218 personas y tuvo como objetivo la descripción del estado nutricional, el nivel de actividad física y los hábitos alimentarios de la población latinoamericana en una muestra representativa para los ocho países participantes.

ASPECTOS ÉTICOS

En Costa Rica el proyecto fue inscrito en la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, bajo el nombre "Balance Energético y factores de riesgo de la obesidad en la población urbana costarricense", N.º 422-B4-320, y fue aprobado por Comité Ético Científico de este centro de estudios superiores. La información de las bases de datos se manejó con absoluta confidencialidad. Los sujetos fueron identificados por medio de un código, de manera que su identidad siempre estuvo resguardada. Las únicas personas con acceso a dicha base de datos fueron los investigadores del presente estudio. Solamente se recolectaron los datos de las personas que consintieran su participación en el estudio a través de la firma del consentimiento y asentimiento informados en los menores de 18 años.

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

Se tomaron medidas de peso, talla y las circunferencias de cintura y cuello siguiendo los protocolos internacionales. Los participantes fueron medidos y pesados tras despojarse de ropas pesadas, vaciar sus bolsillos y descalzarse. El peso corporal se

Tabla I. Valores promedio de índice de masa corporal, circunferencia de cintura y circunferencia de cuello en la población urbana costarricense de 20 a 65 años de edad

	Índice de masa corporal				Circunferencia de cintura				Circunferencia de cuello			
	Total	Hombres	Mujeres	p*	Total	Hombres	Mujeres	p*	Total	Hombres	Mujeres	p*
Costa Rica	28,4 (5,9)	27,4 (5,5)	29,4 (6,3)	0,001	93,9 (14,9)	94,3 (15,7)	93,7 (14,2)	0,602	37,1 (3,9)	39,2 (3,4)	35,1 (3,2)	0,001
<i>Grupo de edad</i>												
20-34 años	26,8 (5,8) ^a	26,2 (5,5) ^a	27,5 (6,0) ^a	0,057	89,2 (14,5) ^a	90,2 (16,0) ^a	88,1 (12,6) ^a	0,210	36,3 (3,8) ^a	38,3 (3,3) ^a	34,1 (3,0) ^a	0,001
35-49 años	29,7 (6,0) ^b	28,6 (5,7) ^b	30,9(6,0) ^b	0,003	97,0 (14,7) ^b	97,4 (15,9) ^b	96,6 (13,3) ^b	0,677	37,8 (3,8) ^b	39,7 (3,5) ^b	35,9 (3,1) ^b	0,001
50-65 años	29,7 (5,7) ^b	28,2(4,5) ^b	30,5(6,1) ^b	0,014	98,9 (13,3) ^b	99,4 (10,9) ^b	98,7 (14,6) ^b	0,715	37,5 (3,8) ^b	40,6 (2,9) ^b	35,7 (3,1) ^b	0,001
<i>Nivel socioeconómico</i>												
Alto	28,7 (6,5)	27,8 (6,9)	29,6 (5,9)	0,179	93,3 (12,9)	94,1 (14,3)	92,6 (11,4)	0,556	37,2 (3,9)	39,5 (3,7)	34,8 (2,4)	0,001
Medio	27,9 (5,3)	27,5 (5,3)	28,4 (5,3) ^a	0,154	93,5 (15,1)	95,3 (16,6)	91,6 (12,9) ^a	0,020	37,1 (4,0)	39,3 (3,4)	34,5 (3,0) ^a	0,001
Bajo	29,0 (6,7)	26,6 (5,1)	30,6 (7,2) ^b	0,001	94,8 (15,4)	92,2 (14,1)	96,8 (16,0) ^b	0,028	37,0 (3,7)	38,7 (3,3)	35,8 (3,5) ^b	0,001
<i>Nivel educativo</i>												
Primaria	28,5 (6,0)	27,1 (5,1)	29,8 (6,4)	0,001	94,5 (15,0)	93,9 (15,8)	95,0 (14,3) ^a	0,387	37,1 (3,7)	39,1 (3,3)	35,3 (3,2)	0,001
Secundaria	27,9 (6,0)	28,3 (6,8)	27,5 (4,8)	0,515	92,4 (14,8)	95,3 (16,2)	88,3 (11,6) ^b	0,029	37,2 (4,3)	39,5 (3,6)	34,0 (2,9)	0,001
Universitaria	27,8 (6,0)	28,5 (6,8)	27,2 (5,3)	0,445	91,0 (13,4)	96,5 (13,4)	86,0 (11,6) ^b	0,006	36,7 (4,7)	39,7 (4,4)	33,9 (2,9)	0,001
<i>Actividad física</i>												
Leve	28,9 (6,3) ^a	27,8 (5,8) ^a	29,9 (6,5) ^a	0,001	95,3 (14,5) ^a	95,2 (14,4) ^a	95,4 (14,7) ^a	0,889	37,4 (4,0) ^a	39,6 (3,5) ^a	35,4 (3,3) ^a	0,001
Moderada	27,9 (5,9)	27,0 (5,6)	28,8 (6,0)	0,040	92,6 (15,0)	93,4 (17,5)	91,9 (12,5)	0,499	36,5 (3,0)	38,7 (3,5)	34,5 (2,7)	0,001
Vigorosa	27,2 (4,8) ^b	26,4 (4,1) ^b	28,1 (5,5) ^b	0,090	90,8 (15,9) ^b	92,1 (17,2) ^b	89,2 (14,1) ^b	0,382	36,7 (3,3) ^b	38,2 (3,4) ^b	34,8 (3,2) ^b	0,044

*p para las diferencias entre hombres y mujeres por prueba de t.

En las columnas con subíndices, las letras diferentes indican diferencias significativas ($p < 0,05$), ANOVA y Tuckey post hoc.

medió en kilos utilizando una balanza calibrada, marca SECA® 813, con capacidad de hasta 200 kg y una precisión de 0,1 kg. La talla se midió en centímetros utilizando un estadiómetro SECA®, modelo 213, con un límite máximo de 205 cm y una precisión de 0,1 cm. Las circunferencias de cintura y cuello fueron medidas con cintas no elásticas marca SECA®. La circunferencia de cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y la circunferencia del cuello en el punto justo por debajo del cartílago tiroideo. Se calculó el IMC como el peso (kg) dividido entre el cuadrado de la talla (m^2).

De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (2015), el IMC se clasificó de la siguiente manera: bajo peso, $< 18,5 \text{ kg}/m^2$; normopeso, $18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/m^2$; sobrepeso, $\geq 25,0 \text{ kg}/m^2$; obesidad, $\geq 30,0 \text{ kg}/m^2$, y obesidad mórbida, $\geq 40,0 \text{ kg}/m^2$ (25). Se definió como obesidad abdominal los valores de circunferencia de cintura mayores a 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres según el criterio de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 2006 (26). Para la clasificación de la obesidad cervical a partir de la circunferencia de cuello se utilizaron los puntos de corte propuestos por Onat y cols. (2009) ≥ 39 en los hombres y ≥ 35 cm para mujeres (22).

La actividad física autorreportada se determinó utilizando el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAC por sus siglas en inglés) en la versión larga (27). El tiempo (expresado en minutos por semana) requerido para el transporte y las actividades

recreativas fue analizado según este involucrara actividades leves, moderadas y vigorosas, según la metodología propuesta para este instrumento en su sitio web (www.ipaq.ki.se).

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para las variables continuas, los resultados se presentan como promedios y su desviación estándar (DE). Para las variables categóricas (sexo, grupo etario, nivel socioeconómico, nivel educativo y provincia de residencia) se presenta la frecuencia (n) y el porcentaje (%). Las variables antropométricas y sociodemográficas se analizaron con el paquete estadístico SPSS®, haciendo uso del Análisis de Varianza Univariado (ANOVA) y la prueba *post hoc* de Tuckey. Además, se realizaron análisis de correlación de Pearson parciales para determinar asociaciones entre las variables de interés y chi cuadrado para comparaciones entre grupos. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por un total de 677 personas, de las cuales el 51,5 % fueron mujeres. En la tabla I se muestran los valores promedio para el IMC, la circunferencia de cintura y

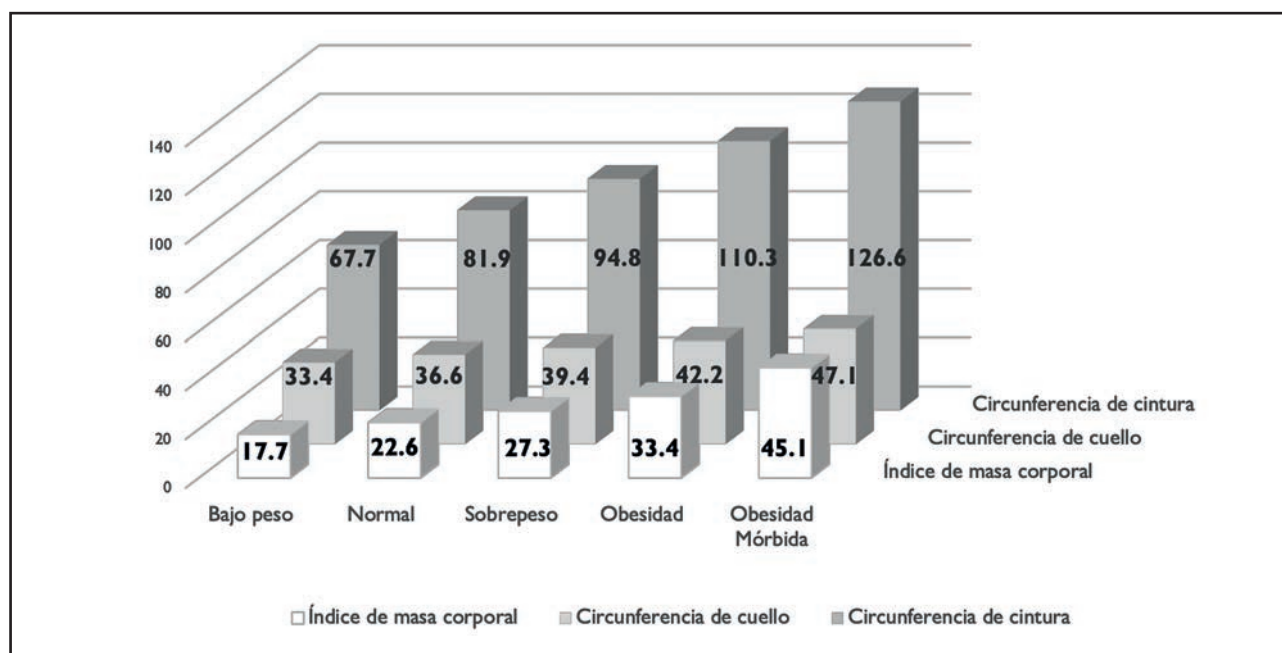


Figura 1.

Valor promedio del índice de masa corporal (kg/m^2), circunferencia de cuello (cm) y circunferencia de cintura (cm), según el estado nutricional en hombres residentes en zonas urbanas de Costa Rica.

la circunferencia de cuello. Los datos muestran que el promedio de IMC, circunferencia de cintura y de cuello fue mayor al considerado como punto de corte, tanto para hombres como para mujeres. Se encontró, además, que el valor de IMC fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres, tanto para la muestra total como para los participantes de NSE bajo, de educación básica y con actividad física leve o moderada. También se encontró una mayor circunferencia de cintura en hombres que en mujeres ($p < 0,05$). Para la circunferencia de cuello en todas las categorías se reportaron valores mayores para los hombres que para las mujeres. Los valores promedio de IMC, circunferencia de cintura y de cuello fueron significativamente mayores para los participantes con más de 34 años con respecto al grupo de 20 a 34 años tanto para hombres como para mujeres.

Para ninguna de las variables antropométricas se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar por nivel educativo considerando el total de la muestra; sin embargo, cabe destacar que las mujeres con nivel educativo bajo presentaron una mayor circunferencia de cintura y de cuello que aquellas con NSE medio ($p < 0,05$). Se observó, además, que aquellas personas que practicaban actividad física clasificada como leve presentaron mayor circunferencia de cintura y de cuello que aquellas que realizaban actividad física vigorosa ($p < 0,05$). Los valores promedio de estos indicadores según las categorías de estado nutricional se presentan en las figuras 1 y 2 para hombres y mujeres, respectivamente.

En la tabla II se muestra la prevalencia de obesidad según las variables sociodemográficas y el nivel de actividad física. Según

el IMC, el 34,7 % de la población estudiada fue clasificada con sobrepeso; el 29,1 %, con obesidad y el 4,7 %, con obesidad mórbida, lo que implica que el 68,5 % presenta exceso de peso. La prevalencia de exceso de peso fue significativamente más alta en las mujeres (73,8 %) que en hombres (63,0 %) ($p < 0,05$). Al evaluar la circunferencia de cintura, se encontró que el 70,3 % de la población estudiada presentó obesidad abdominal. En el caso de las mujeres, este porcentaje aumentó hasta un 82,5 %. Cabe destacar, además, que un 10,3 % de los hombres y un 39,3 % de las mujeres clasificadas con un IMC normal presentaron una circunferencia de cintura mayor que el valor recomendado por la IDF, con un promedio de $93,8 \pm 2,8$ cm para hombres y $86,3 \pm 4,1$ cm para mujeres (datos no mostrados). Considerando la circunferencia de cuello, el 46,8 % de la población presentó obesidad cervical y la prevalencia fue mayor en los hombres (48,8 %) que en las mujeres (45,0 %), sin ser esta estadísticamente significativa.

La prevalencia de exceso de peso fue mayor conforme aumentó la edad de los participantes ($p < 0,001$). Mientras que el 54,1 % de los participantes de 20 a 34 años presentaron exceso de peso, en el grupo de 35 a 49 años se identificó esta condición en el 78,6 % de la población, y asciende a 82,2 % en el grupo de 50 a 65 años. Una tendencia similar se observa con la obesidad abdominal y cervical, donde los grupos de mayor edad fueron los que presentaron las prevalencias más altas (Tabla II). Se identificaron tendencias inversas con diferencias significativas entre el nivel de actividad física (moderada y vigorosa) y la circunferencia de cintura, de cuello y el IMC.

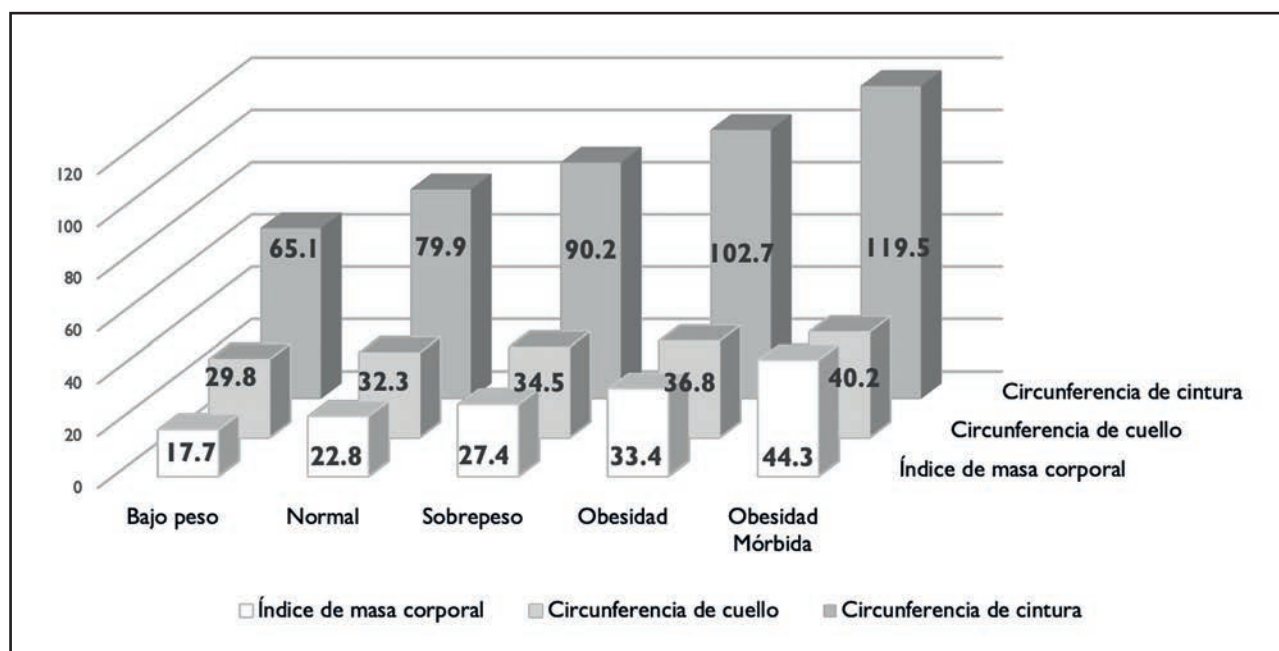


Figura 2.

Valor promedio del índice de masa corporal (kg/m^2), circunferencia de cuello (cm) y circunferencia de cintura (cm), según el estado nutricional en mujeres residentes en zonas urbanas de Costa Rica.

Cartago (79,3 %), Alajuela (73,2 %) y Puntarenas (72,0 %) fueron las regiones donde se encontró una mayor prevalencia de exceso de peso a partir de los tres indicadores analizados. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre provincias (Tabla III). Tampoco se presentaron diferencias al comparar la prevalencia de exceso de peso entre las zonas costeras (Puntarenas y Limón) con las otras regiones estudiadas.

En mujeres y hombres, la edad tuvo un efecto significativo en el incremento del IMC $F_{(2,674)} = 21,3$ $p = 0,001$ y en el aumento de la circunferencia de cintura $F_{(2,673)} = 11,2$, $p = 0,001$, pero no para la circunferencia del cuello. Para toda la población, y ajustada por la edad, se encontraron correlaciones positivas entre el IMC y la circunferencia de cuello ($r = 0,539$ $p = 0,001$) y entre el IMC y la circunferencia de cintura ($r = 0,806$, $p = 0,001$) y las circunferencias de cuello y cintura ($r = 0,596$, $p = 0,001$).

DISCUSIÓN

El sobrepeso y la obesidad son condiciones con una creciente prevalencia a nivel mundial; sin embargo, las cifras reportadas para Costa Rica son notablemente superiores respecto a los datos indicados por la OMS para la población mundial en el 2016 (28). De acuerdo con la OMS, el exceso de peso afectaba al 35 % de la población mayor de 18 años (28). Nuestros resultados revelan que en el 2015 la prevalencia en Costa Rica alcanzó la alarmante cifra de 68,5 % en las personas entre los 20-65 años.

Un informe realizado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD) acerca de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en personas entre 15 y 74 años reportó que en 2015, entre los países analizados, Estados Unidos fue el país con la mayor prevalencia de obesidad (de un 38,2 %), seguido de México (32,4 %) (29). Los resultados obtenidos en esta investigación, aunque comprenden únicamente la población urbana de 20 a 65 años, revelan una prevalencia de obesidad (33,8 %) que ubicaría a Costa Rica solo por debajo de Estados Unidos.

El grupo NCD Risk Collaboration (NCD-RisC) estimó que el promedio de IMC global para el 2014 fue de $24,2 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $24,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ en hombres y mujeres, respectivamente (30), mientras que los datos de este estudio muestran un IMC promedio de $27,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $29,4 \text{ kg}/\text{m}^2$. Esta misma revisión estima una prevalencia global de obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) de 6,4 % para los hombres y de 14,9 % para las mujeres, y de 0,64 % y 5,0 % para la obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$) (30), datos considerablemente menores a los encontrados en Costa Rica (Tabla II).

Comparado con los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Nutrición-Costa Rica (2008-2009), los resultados de este estudio muestran que la prevalencia de exceso de peso en mujeres de 20 a 44 años aumentó en 6,5 puntos porcentuales, y en mujeres entre 45 y 64 años en 7,3 puntos porcentuales, mientras que en los hombres de 20-64 años aumentó solamente 0,7 puntos porcentuales entre el periodo de 2008-2009 y 2014-2015 (13), aunque debe recalcar que en este último periodo solo se consideró población residente en zonas urbanas.

Tabla II. Prevalencia de obesidad según el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y la circunferencia del cuello en la población urbana costarricense de 20 a 65 años de edad

Categoría	n total	Bajo peso		Normopeso		Sobrepeso		Obesidad grado 1		Obesidad grado 2		Obesidad mórbida		Obesidad abdominal		Obesidad cervical	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Costa Rica	677	8	1,2	205	30,3	235	34,7	141	20,8	56	8,3	32	4,7	476	70,3	317	46,8
<i>Sexo</i>																	
Hombres	328	5	1,5	116	35,4	123	37,5	54	16,5	21	6,4	9	2,7	188	57,3	160	48,8
Mujeres	349	3	0,9	89	25,5	112	32,1	87	24,9	35	10,0	23	6,6	288	82,5	157	45,0
<i>Grupo de edad</i>																	
20-34 años	301	6	2,0	132	43,9	93	30,9	42	13,9	15	5,0	13	4,3	166	55,1	101	33,6
35-49 años	324	1	0,4	47	21	83	37,1	52	23,2	29	13,0	12	5,4	174	77,7	129	57,6
50-65 años	152	1	0,7	26	17,1	59	38,8	47	30,9	12	7,9	7	4,6	136	89,5	87	57,2
<i>Nivel socioeconómico</i>																	
Alto	98	0	0,0	33	33,7	31	31,6	21	21,4	7	7,1	6	6,1	65	66,3	41	41,8
Medio	359	4	1,1	112	31,2	130	36,2	76	21,2	26	7,2	11	3,1	254	70,2	163	45,4
Bajo	220	4	1,8	60	27,3	74	33,6	44	20,0	23	10,4	15	6,8	159	72,3	113	51,4
<i>Nivel educativo</i>																	
Primaria	545	5	0,9	158	28,9	195	35,8	112	20,6	47	8,6	28	5,1	395	72,4	262	48,2
Secundaria	86	2	2,3	28	32,6	27	31,4	20	23,3	7	8,1	2	2,3	52	60,5	36	41,9
Universitaria	46	1	2,2	19	41,3	13	28,3	9	19,6	2	4,4	2	4,3	29	63,0	19	41,3
<i>Actividad física</i>																	
Leve	397	4	1,0	108	27,2	136	34,3	92	23,2	35	8,8	22	5,5	295	74,3	207	52,1
Moderada	178	3	1,7	60	33,7	60	33,7	31	17,4	15	8,4	9	5,1	123	69,1	75	42,1
Vigorosa	96	1	1,0	35	36,5	36	37,5	17	17,7	6	6,3	1	1,0	53	55,2	32	33,3

*p por prueba de chi cuadrado.

Tabla III. Clasificación del estado nutricional de la población urbana costarricense según la provincia de residencia

Indicador	Clasificación	San José		Alajuela		Cartago		Heredia		Puntarenas		Limón		Guanacaste	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Índice de masa corporal	Bajo peso	3	1,1	2	1,8	0	0,0	1	1,3	0	0,0	1	2,1	1	2,5
	Normopeso	88	33,6	28	25,0	18	20,7	30	38,0	14	28,0	14	29,2	13	33,3
	Sobrepeso	88	33,6	47	42,0	34	39,1	22	27,9	16	32,0	17	35,4	11	28,2
	Obesidad	69	16,3	32	28,6	30	34,5	23	29,1	18	26,0	15	31,3	10	26,6
	Obesidad mórbida	14	5,3	3	2,7	5	5,6	3	3,8	2	4,0	1	2,1	4	10,3
Circunferencia de cintura	Obesidad abdominal	179	68,3	79	70,5	87	79,3	52	65,8	36	72,0	34	70,8	27	69,2
Circunferencia del cuello	Obesidad cervical	116	44,3	51	45,5	45	51,7	38	48,1	27	54,0	24	50,0	16	41,0

En el estudio realizado por Craig y cols. (2018) se observó un incremento en la prevalencia de obesidad de un 33,7 % en 2007-2008 a un 39,6 % en 2015-2016. Los investigadores reportan que este incremento solo se observó en mujeres y en los participantes con más de 40 años de edad, mientras que para los hombres, y aquellos con edades entre los 20 y 39 años, esta diferencia no fue significativa (31). Estas diferencias entre hombres y mujeres han sido reportadas tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, y se ha sugerido el papel de diversas dinámicas socioculturales que exacerban estas disparidades entre ambos sexos. Por ejemplo, aunque las mujeres tienden a consumir más alimentos saludables, también presentan un mayor consumo de alimentos azucarados que los hombres (32). Por otro lado, en América Latina y otras regiones en vías de desarrollo los hombres realizan una mayor cantidad de actividad física que las mujeres, y están involucrados en ocupaciones laborales que demandan un mayor gasto calórico (32). El estudio ELANS reporta que en zonas urbanas de Costa Rica los hombres de entre 15 y 65 años, en términos absolutos, consumen mayores cantidades de azúcares añadidos; sin embargo, en términos relativos el aporte energético de estos nutrientes es más alto en las mujeres (10,3 % frente a 11,6 %) (33). Además, en promedio, las mujeres realizan 180,0 minutos de actividad física por semana, mientras que los hombres 308,0 minutos por semana (34). Lo anterior, junto a la transición nutricional que ha impulsado un mayor consumo de alimentos ricoenergéticos y un comportamiento más sedentario en las mujeres, podría, al menos en parte, explicar las diferencias encontradas en la prevalencia de obesidad entre hombres y mujeres.

Los datos anteriores se calcularon a partir del indicador IMC. Aunque esta ha sido la herramienta tradicionalmente utilizada en la determinación del estado nutricional en los estudios poblacionales (35), investigaciones previas han encontrado que podría estarse subestimando la prevalencia de sobrepeso u obesidad debido a que el IMC no identifica algunos casos de personas con porcentajes de grasa superiores a los recomendados (36).

Indicadores antropométricos como la circunferencia de cintura y la circunferencia de cuello podrían tener una mejor relación con la naturaleza de la obesidad y la localización de grasa corporal (35). Se identificaron diferencias significativas en la circunferencia de cintura asociadas a la edad y al nivel socioeconómico, esta última específicamente en las mujeres. Estos hallazgos también han sido reportados por otras investigaciones en diversas poblaciones (1,21). Aunque el efecto del nivel educativo como factor protector contra la obesidad y las enfermedades cardiovasculares en las mujeres está mejor establecido, la relación entre este y el nivel socioeconómico con la obesidad aún no está esclarecida y podría estar viéndose afectada por otros factores sociodemográficos, entre ellos, el género, el grupo étnico o el nivel del desarrollo del país o región estudiada (31).

Los resultados de este estudio, y coincidente con lo reportado para países en vías de desarrollo y para la región de las Américas, mostraron que la prevalencia de exceso de peso y obesidad abdominal fue significativamente mayor en las mujeres, lo que plantea la necesidad de estudiar a profundidad, además de los factores fisiológicos, aquellos de carácter psicosocial que podrían explicar estos resultados. Además, es importante estudiar las diferencias entre los patrones alimentarios según el sexo con el fin de desarrollar intervenciones nutricionales específicas por sexo que respondan a las características biológicas, psicológicas y sociales de la población (32).

En este estudio el nivel de actividad física se asoció inversamente con los parámetros IMC y circunferencia de cintura. Además, la prevalencia de obesidad, a partir de los indicadores anteriores, fue significativamente menor tanto en hombres como en mujeres con niveles de actividad física moderada o vigorosa, indistintamente del grupo etario de los participantes. Existe amplia evidencia respecto a una menor prevalencia de exceso de peso en la población físicamente activa y menores niveles de adiposidad corporal, general y central, en una relación dosis-respuesta (37). Koolhaas y cols. (2017) encontraron que el riesgo de enfermedad coronaria asociado al incremento del IMC se redujo considerablemente con altos niveles de actividad física; sin embargo, el

riesgo no se elimina (38). Además, ser delgado no contrarresta el riesgo cardiovascular incrementado de la inactividad física, lo que refuerza la importancia de un peso saludable y mantenerse físicamente activo (38).

Estudios previos reportan que circunferencias de cuello superiores a 35 cm y 38 cm en mujeres y hombres, respectivamente, pueden ser puntos de corte para el diagnóstico de sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y otras patologías (39). Según esto, la población costarricense con obesidad podría estar presentando estas condiciones, a pesar de que la muestra seleccionada se autorreportó como sana.

En esta investigación se encontró una correlación positiva entre la circunferencia de cuello y el IMC, que ha sido hallada en otras poblaciones e investigaciones (14,15,22,23). En el caso de la circunferencia de cuello, la correlación fue más fuerte en las mujeres y en las personas de mayor edad, lo que coincide con lo reportado por Kroll y cols. (2017), quienes describen una mayor sensibilidad y especificidad de la circunferencia de cuello como determinante del exceso de peso en los adultos con obesidad y mejor para las mujeres. La mayor sensibilidad en las mujeres probablemente obedece a que un incremento en esta medida se relaciona con un aumento desproporcionado del tejido graso, pues la tendencia en las mujeres es a la acumulación de grasa en áreas periféricas (4).

Dado el alto costo de la obesidad y su atención, además de las consecuencias para la salud pública y la calidad de vida de la persona, es necesario el establecimiento de intervenciones que integren los distintos factores, ambientales e individuales, que se relacionan con el fenómeno de la obesidad. Junto a esto, resulta crucial el entrenamiento de los profesionales de la salud dirigido a la prevención y al tratamiento de la obesidad y al control de las complicaciones de esta patología. Es importante que estas intervenciones consideren el grado de obesidad y el costo-efectividad implicados en su atención (40). Este estudio evidenció que el aumento de la prevalencia de obesidad es más alarmante en las mujeres que en los hombres, por lo que debe considerarse la implementación de programas con un enfoque específico de género para poder hacer frente a este problema.

En este estudio se consideró únicamente a la población residente de áreas urbanas costarricenses. Es importante extender la evaluación del estado nutricional a la población rural y a otros grupos etarios, además del establecimiento y la validación de puntos de corte ajustados a las características de la población costarricense.

BIBLIOGRAFÍA

1. Omolara Owolabi E, Goon D Ter, Adeniyi OV. Central obesity and normal-weight central obesity among adults attending healthcare facilities in Buffalo City Metropolitan Municipality, South Africa: a cross-sectional study. *J Hum Nutr* 2017;36(1):54. DOI: 10.1186/s41043-017-0133-x
2. Nuttall FQ. Body Mass Index. *Nutr Today* 2015;50(3):117-28.
3. Barsamian C, Eole M, Delozé M, et al. Prescripción dietética en las obesidades. *EMC-Tratado Med* 2015;19(3):1-5.
4. Kroll C, Mastroeni SBS, Czarnobay SA, et al. The accuracy of neck circumference for assessing overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol* 2017;44(8):667-77.
5. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, et al. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Heal Organ* 2015;93:446-56.
6. Popkin B, Adair L, Ng S. Now and then: The Global Nutrition Transition: The Pandemic of Obesity in Developing Countries. *Nutr Rev* 2012;70(1):3-21.
7. Borel A-L, Coumes S, Reche F, et al. Waist, neck circumferences, waist-to-hip ratio: Which is the best cardiometabolic risk marker in women with severe obesity? The SOON cohort. *Feng Y-M, editor. PLoS One* 2018;13(1):e0206617.
8. Liu X, Wu W, Mao Z, et al. Prevalence and influencing factors of overweight and obesity in a Chinese rural population: the Henan Rural Cohort Study. *Sci Rep* 2018;8(1):13101.
9. Lemamsha H, Randhawa G, Papadopoulos C. Prevalence of Overweight and Obesity among Libyan Men and Women. *Biomed Res Int* 2019;2019:8531360.
10. Stabe C, Vasques ACJ, Lima MMO, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(6):874-81. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04487.x
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
12. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles. 1/06/2018. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
13. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición 2008-2009. Fascículo 1 Antropometría. San José; 2013. Available from: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/centro-de-informacion/material-publicado/investigaciones/encuestas-de-salud/encuestas-de-nutricion/2731-encuesta-nacional-de-nutricion-2008-2009-fasciculo-1-antropometria/file>
14. Hingorji MR, Qureshi MA, Mehdi A. Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. *J Pak Med Assoc* 2012;62(1):36-40.
15. Aswathappa J, Garg S, Kutty K, et al. Neck circumference as an anthropometric measure of obesity in diabetics. *N Am J Med Sci* 2013;5(1):28-31.
16. Albassam RS, Lei KY, Alnaami AM, et al. Correlations of neck circumference with body composition and cardiometabolic risk factors in Arab women. *Eat Weight Disord* 2019;24(6):1121-30. DOI: 10.1007/s40519-018-0630-y
17. Oliveira MAM de, Fagundes RLM, Moreira EAM, et al. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(4):478-85.
18. Namazi N, Larijani B, Surkan PJ, et al. The association of neck circumference with risk of metabolic syndrome and its components in adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(7):657-74.
19. Lucas RE, Fonseca ALF, Dantas RO, et al. Neck circumference can differentiate obese from non-obese individuals. *Med Express* 2016;3(4).
20. Huang BX, Zhu MF, Wu T, et al. Neck circumference, along with other anthropometric indices, has an independent and additional contribution in predicting fatty liver disease. *PLoS One* 2015;10(2).
21. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference HHS Public Access. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1):6-15.
22. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009;28(1):46-51.
23. Fantin F, Comellato G, Rossi AP, et al. Relationship between neck circumference, insulin resistance and arterial stiffness in overweight and obese subjects. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(14):1532-40.
24. Fisberg M, Kovalskys I, Gómez G, et al. Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS): rationale and study design. *BMC Public Health* 2016;16(1):93.
25. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. WHO. World Health Organization; 2015 [cited 2019 Jan 21]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42330/1/WHO_TRS_894.pdf?ua=1
26. Buendía R, Zambrano M, Díaz Á, et al. Puntos de corte de perímetro de cintura para el diagnóstico de obesidad abdominal en población colombiana usando bioimpedanciometría como estándar de referencia. *Rev Colomb Cardiol* 2016;23(1):19-25.
27. Hallal PC, Gómez LF, Parra DC, et al. Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. *J Phys Act Health* 2010;7(Suppl.2):S259-64.
28. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. 16 Febrero 2018. 2018 [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

29. OECD. Obesity Update. 2017 [cited 2019 Feb 26]. Available from: www.oecd.org/health/obesity-update.htm
30. NCD Risk Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377-96.
31. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. NCHS data brief, no 288 Hyattsville. MD Natl Cent Heal Stat 2017;(288):2015-6.
32. Kanter R, Caballero B. Global gender disparities in obesity: a review. *Adv Nutr* 2012;3(4):491-8.
33. Fisberg M, Kovalskys I, Gómez G, et al. Total and Added Sugar Intake: Assessment in Eight Latin American Countries. *Nutrients* 2018;10(4):389.
34. Luis De Moraes Ferrari G, Kovalskys I, Fisberg M, et al. Original research Socio-demographic patterning of self-reported physical activity and sitting time in Latin American countries: Findings from ELANS. *BMC Public Health* 2019;19(1):1-12.
35. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, et al. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk-a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1):16-22.
36. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes* 2008;32(6):959-66.
37. Asztalos M, Huybrechts I, Temme E, et al. Association of physical activity, waist circumference and body mass index with subjective health among Belgian adults. *Eur J Public Health* 2014;24(2):205-9. DOI: 10.1093/eurpub/ckt069
38. Koolhaas CM, Dhana K, Schoufour JD, et al. Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(9):934-41.
39. Ozkaya I, Yardimci B, Tunckale A. Appropriate neck circumference cut-off points for metabolic syndrome in Turkish patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes y Nutr* 2017;64(10):517-23.
40. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al; GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27.



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Evaluación del control metabólico, el perfil cardiovascular y la adherencia a la dieta mediterránea de una cohorte de hipercolesterolemia familiar en un programa de salud pública

Metabolic control, cardiovascular profile, and adherence to the Mediterranean diet in a familial hypercholesterolemia cohort in a Public Health Program

Susana García Calvo, Gonzalo Díaz Soto, Beatriz Torres Torres, Juan José López Gómez, Aurelia Villar Bonet, Cristina Serrano Valles, Rebeca Jiménez Sahagún y Daniel A. de Luis

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid

Resumen

Antecedentes y objetivo: la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) es el trastorno del metabolismo lipídico monogénico más común que se asocia a patología cardiovascular prematura. Nuestro objetivo fue describir el grado de control metabólico, el perfil cardiovascular y la adherencia a la dieta mediterránea de una cohorte de pacientes con HFH.

Material y métodos: estudio de cohortes retrospectivo de casos índices y familiares diagnosticados genéticamente de HFH desde 2009 a 2017. Se analizaron los datos antropométricos, clínicos, analíticos, del estudio genético y del tratamiento.

Resultados: se estudiaron 138 sujetos con una edad media de 48,8 (17,7) años, el 55,8 % mujeres. Se encontró la mutación positiva en el 55,8 %. La media de colesterol total al diagnóstico fue de 281,1 (68,4) mg/dl y la de LDL de 204 (65) mg/dl. El 10,1 % presentaban cardiopatía isquémica previa. Entre los casos familiares se observó una menor edad media [32,89 (19,2) años vs. 50,3 (17,6) años, $p < 0,001$], así como valores de LDL inferiores en el momento del diagnóstico [181,9 (64,3) mg/dl vs. 226,8 (52) mg/dl, $p < 0,005$] en comparación con los casos índice. Se evidenció una correlación positiva entre dosis de tratamiento hipolipemiante y reducción de los niveles de LDL ($r = 0,254$, $p < 0,05$), aunque solo el 30 % de los pacientes alcanzaron sus objetivos de LDL. Los pacientes con HFH presentaron una elevada adherencia a la dieta mediterránea, con una puntuación media de 9,5 (1,9) en el test Predimed.

Conclusiones: la detección precoz de la HFH es necesaria para prevenir eventos cardiovasculares prematuros. El diagnóstico de casos familiares anticipa el tratamiento de los pacientes con HFH. Los pacientes con HFH están más sensibilizados sobre la adherencia a las dietas cardiosaludables.

Abstract

Introduction and objective: familial heterozygous hypercholesterolemia (HFH) is the most common monogenic lipid metabolism disorder that associates premature cardiovascular disease. Our aim was to describe the degree of metabolic control, cardiovascular profile, and adherence to the Mediterranean diet in a cohort of HFH patients.

Subjects and methods: a retrospective cohort study of the index cases and their relatives genetically diagnosed with HFH by the Endocrinology and Nutrition Service in the HCUV from 2009 to 2017. Anthropometric, clinical, laboratory, genetic, and treatment data were analyzed.

Results: a total of 138 subjects were studied, with a mean age of 48.8 (17.7) years, 55.8 % of them women. A gene mutation was found in 55.8 %, and 10.1 % had previous ischemic heart disease. At diagnosis mean total cholesterol was 281.1 (68.4) mg/dL, and LDL-C was 204 (65) mg/dL. Among family cases, at diagnosis, a lower mean age was observed [32.89 (19.2) years vs 50.3 (17.6) years, $p < 0.001$] as well as lower LDL values [181.9 (64.3) mg/dL vs 226.8 (52) mg/dL, $p < 0.005$] as compared to index cases. A positive correlation was observed between lipid-lowering treatment dose and LDL level reduction ($r = 0.254$, $p < 0.05$), although only 30 % of patients reached their LDL target. Patients with HFH were highly adherent to Mediterranean diet, with an average score of 9.5 (1.9) in the Predimed test.

Conclusions: early HFH detection is necessary to prevent premature cardiovascular events. A diagnosis of cases among family members anticipates the treatment of patients with HFH. Patients with HFH are more sensitive to heart-healthy diets.

Palabras clave:

Hipercolesterolemia familiar. Cribado en cascada. Dieta mediterránea. Riesgo cardiovascular. Estudio genético.

Keywords:

Familial hypercholesterolemia. Cascade screening. Mediterranean diet. Cardiovascular risk. Genetic testing.

Recibido: 27-10-2019 • Aceptado: 30-01-2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Autoría: Susana García-Calvo: concepción y diseño del manuscrito, recogida de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido. Gonzalo Díaz-Soto: concepción y diseño del manuscrito, recogida de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido. Beatriz Torres: concepción y diseño del manuscrito, recogida de datos, redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido. Juan José López: concepción y diseño del manuscrito, recogida de datos, redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido. Aurelia Villar: recogida de datos. Cristina Serrano: recogida de datos. Rebeca Jiménez: recogida de datos. Daniel A. de Luis: redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido.

García Calvo S, Díaz Soto G, Torres Torres B, López Gómez JJ, Villar Bonet A, Serrano Valles C, Jiménez Sahagún R, de Luis DA. Evaluación del control metabólico, el perfil cardiovascular y la adherencia a la dieta mediterránea de una cohorte de hipercolesterolemia familiar en un programa de salud pública. Nutr Hosp 2020;37(3):543-548

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02920>

Correspondencia:

Susana García Calvo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Av. Ramón y Cajal, 3. 47003 Valladolid
e-mail: susan.garciacalvo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) se define como un grupo de defectos genéticos que dan lugar a elevaciones graves de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se caracteriza por una transmisión autosómica dominante o codominante con un patrón de penetrancia mayor del 90 %, presentando la mayoría de las familias un patrón de transmisión heterocigótico. En raras ocasiones este patrón es homocigótico, dando lugar a elevaciones extremas del colesterol unido a LDL (cLDL). La prevalencia, en la forma heterocigótica (HFH), se sitúa en torno a 1/300-500 sujetos en la población general, mientras que en la forma homocigótica, mucho menos frecuente, está en torno a 1/450.000 individuos (1).

Esta elevación de cLDL está directamente relacionada con los eventos cardiovasculares y la mortalidad precoz, así como con el depósito extravascular de colesterol en forma de xantomas tendinosos o arco corneal (2). La elevada prevalencia y el incremento exponencial del riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria prematura hacen de la HFH un problema de salud pública. Además, a pesar del elevado riesgo cardiovascular y de la existencia de tratamiento eficaz con escasos efectos secundarios, la mayoría de los pacientes se encuentran sin diagnóstico ni tratamiento adecuado (3).

Hasta el momento se han identificado más de 1700 mutaciones en el gen del receptor de LDL del cromosoma 19, expresando el 79 % de estas un fenotipo hipercolesterolémico. Con menos frecuencia se encuentran mutaciones en el gen de la apolipoproteína B (ApoB) y en el gen de la proproteína-convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), presentándose en el 5 % y en el 1 % de los casos de HF, respectivamente (4).

Existen diferentes herramientas para establecer el grado de sospecha clínica en los casos índice de HF; la más difundida, aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el test MedPed, con una escala de puntuación basada en los niveles de colesterol-LDL, en la historia personal y familiar, y en la exploración clínica, validado todo ello además con el diagnóstico genético. Además, la detección de la HF cumple los criterios de la OMS para el cribado sistemático de la enfermedad y para el estudio en cascada familiar, siendo este coste-efectivo para detectar nuevos casos (5).

La utilidad del diagnóstico genético se ha confirmado en numerosos estudios ya que identifica de manera precoz e inequívoca a los sujetos con riesgo cardiovascular elevado, facilita el consejo genético, estratifica el pronóstico de acuerdo con el tipo de mutación y mejora el cumplimiento del tratamiento (6). Sin embargo, cabe destacar que en torno al 50 % de los casos con diagnóstico clínico no presentan ninguna mutación causal detectable (7).

El objetivo del tratamiento hipolipemiante (estatinas, ezetimiba e inhibidores de PCSK9) persigue la reducción del cLDL, la estabilización de la placa lipídica y la regresión de la aterosclerosis. Pero no solo es necesario un tratamiento farmacológico sino que es esencial modificar el estilo de vida de forma que influya sobre el hábito tabáquico, el ejercicio físico y la adherencia a dietas

cardiosaludables como es el caso de la dieta mediterránea. La dieta mediterránea, caracterizada por un elevado consumo de frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales no refinados, pescados y aceite de oliva como principal fuente de grasa, con un consumo moderado de productos lácteos y bajo consumo de carnes rojas, juega un rol muy importante en la salud cardiovascular de la población, tanto a nivel de prevención primaria como a nivel de prevención secundaria (8-11).

El objetivo del presente estudio fue describir el grado de control metabólico, los antecedentes y el perfil cardiovascular, y la adherencia a estilos de vida cardiosaludables en una cohorte de pacientes con HFH, con diagnóstico genético, en seguimiento en una consulta de endocrinología y nutrición desde su inclusión como programa de salud pública en 2009 por parte de la Consejería de Sanidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo de los casos índices y familiares diagnosticados genéticamente de HFH en la Unidad de Lípidos del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HCUV, desde la puesta en marcha del Programa de Salud Pública de Detección Precoz de la Hipercolesterolemia Familiar por la Consejería de Sanidad de Castilla y León en 2009.

Se analizaron los datos antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal (IMC)), clínicos y analíticos [colesterol total, cHDL y triglicéridos mediante test enzimático colorimétrico en plataforma Cobas c701 (Roche Diagnostics®); cLDL por la fórmula de Friedewald; glucosa plasmática mediante test de radiación ultravioleta (método enzimático de referencia mediante hexoquinasa) en el analizador Cobas c701 (Roche Diagnostics®); estudio genético mediante la técnica de micromatrices de ADN (Lipochip®)], y el tipo de tratamiento hipolipemiante en el momento del diagnóstico y en la última visita de seguimiento. En esta última consulta se cumplimentó el cuestionario PREDIMED (12,13we assigned 7447 participants (55 to 80 years of age, 57 % women) de 14 preguntas para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Este de Valladolid. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, tanto para la realización del estudio genético como para su inclusión en esta investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se han expresado como media y desviación estándar; para las cualitativas se ha utilizado el número de casos y el porcentaje.

Se han utilizado el test de la "t" de Student bilateral para comparar las variables cuantitativas y el coeficiente de correlación

de Pearson para evaluar la asociación de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se analizaron con el test del chi cuadrado.

La relación entre variables se ha considerado estadísticamente significativa si $p < 0,05$. El análisis estadístico se ha realizado con el paquete SPSS v.19 (IL, EUA).

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 138 pacientes con hipercolesterolemia y puntuación mayor o igual a 6 en el test MedPed, a los que se realizó un estudio genético. La edad media fue de 48,8 (17,7) años y el 55,8 % de la muestra fueron mujeres, con un tiempo medio de seguimiento de 7,6 (2,5) años.

La media de colesterol fue de 281,1 (68,4) mg/dl con un cLDL de 204 (65) mg/dl. El 72,4 % de los pacientes se encontraban en tratamiento farmacológico hipolipemiante en el momento de la primera evaluación.

Entre las características basales se encontraron antecedentes personales de enfermedad cardiovascular precoz (evento en varón menor de 55 años o mujer menor de 65 años) en el 9,4 % de los casos y cardiopatía isquémica en el 10,1 % (Tabla I).

Se encontró una mutación positiva para la HFH en el 55,8 % de los pacientes ($n = 77$), observándose un total de 41 mutaciones, todas ellas presentes en el receptor de LDL (rLDL). El tipo de mutación más frecuente fue por cambio de aminoácido. Un

Tabla I. Características basales de la muestra del estudio

Características generales	n/ %
Sexo (mujer)	77/55,8
Enfermedad cardiovascular precoz	13/9,4
Cardiopatía isquémica	14/10,1
Hipertensión arterial	22/16
Diabetes mellitus	8/6
Hábitos tóxicos (tabaco-alcohol)	17/12,3 - 6/4,3

45 % de los pacientes con mutación positiva se encontraban en tratamiento hipolipemiante de alta intensidad, coincidente con una dosis diaria definida (DDD) de tratamiento hipolipemiante OMS (14) de 3,4 (1,7).

Al comparar las características clínicas y analíticas de los pacientes con resultado positivo y negativo en el estudio genético se observó, en los pacientes con confirmación genética, una edad media menor, mayor puntuación en el test MedPed y niveles más elevados de cLDL al diagnóstico. Además se encontraron en los pacientes sin detección de mutación en el test genético niveles mayores de glucemia basal, triglicéridos y presión arterial (Tabla II).

La relación caso familiar/caso índice fue de 3,05. Entre los casos familiares ($n = 19$) se observó una menor edad media

Tabla II. Comparación de los resultados obtenidos entre los pacientes con mutación positiva y negativa para la HFH

	Mutación positiva HFH n (%) / media (DE)	Mutación negativa n (%) / media (DE)	Sig.
Edad (años)	46,2 (19,3)	52 (15,11)	< 0,05
Puntuación MedPed	8,3 (2,2)	6,78 (1,2)	< 0,001
Edad inicio de tratamiento (años)	37,8 (17,4)	46,4 (15,8)	< 0,001
Presión sistólica (mmHg)	122,8 (16,4)	132 (20,5)	< 0,05
Presión diastólica (mmHg)	72,5 (10,2)	76,7 (11,1)	< 0,05
Glucemia (mg/dl)	89,0 (9,7)	97,5 (26,0)	< 0,05
Colesterol total (mg/dl)	287,8 (67,6)	274 (70,1)	> 0,05
LDL (mg/dl)	216,7 (58,7)	190,2 (70,3)	< 0,05
HDL (mg/dl)	54,5 (16,5)	58,3 (19,2)	> 0,05
Cociente LDL/HDL	5,6 (1,8)	5,1 (2,4)	> 0,05
Apo A (mg/dl)	141,9 (28,7)	161,0 (24,6)	> 0,05
Apo B (mg/dl)	150,3 (54,3)	130,3 (41,8)	> 0,05
Triglicéridos (mg/dl)	99,5 (51,7)	130,4 (68,2)	< 0,01
IMC (kg/m ²)	25,7 (4,5)	27,1 (5,5)	> 0,05
Adherencia a la dieta mediterránea (puntuación test PREDIMED)	9,5 (1,9)	9,5 (0,7)	> 0,05
Tratamiento hipoglucemiante (%)	2 (2,7)	6 (10,9)	< 0,05

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B.

Tabla III. Comparación de los resultados obtenidos en el perfil metabólico al inicio y tras el seguimiento de los pacientes con HFH con mutación positiva

	Visita inicial	Final del seguimiento	Sig.
Glucemia (mg/dl)	89,0 (9,7)	91,7 (9,6)	< 0,05
Triglicéridos (mg/dl)	99,5 (51,7)	92,6 (34,3)	> 0,05
Colesterol total (mg/dl)	287,8 (67,6)	219,5 (58,8)	< 0,001
LDL (mg/dl)	216,7 (58,7)	144,7 (53)	< 0,01
HDL (mg/dl)	54,5 (16,5)	76,7 (11,1)	> 0,05
Apo A (mg/dl)	141,9 (28,7)	97,5 (26,0)	> 0,05
Apo B (mg/dl)	150,3 (54,3)	274,0 (70,1)	< 0,05
Cociente LDL/HDL	5,6 (1,8)	1,9 (0,7)	< 0,001

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B.

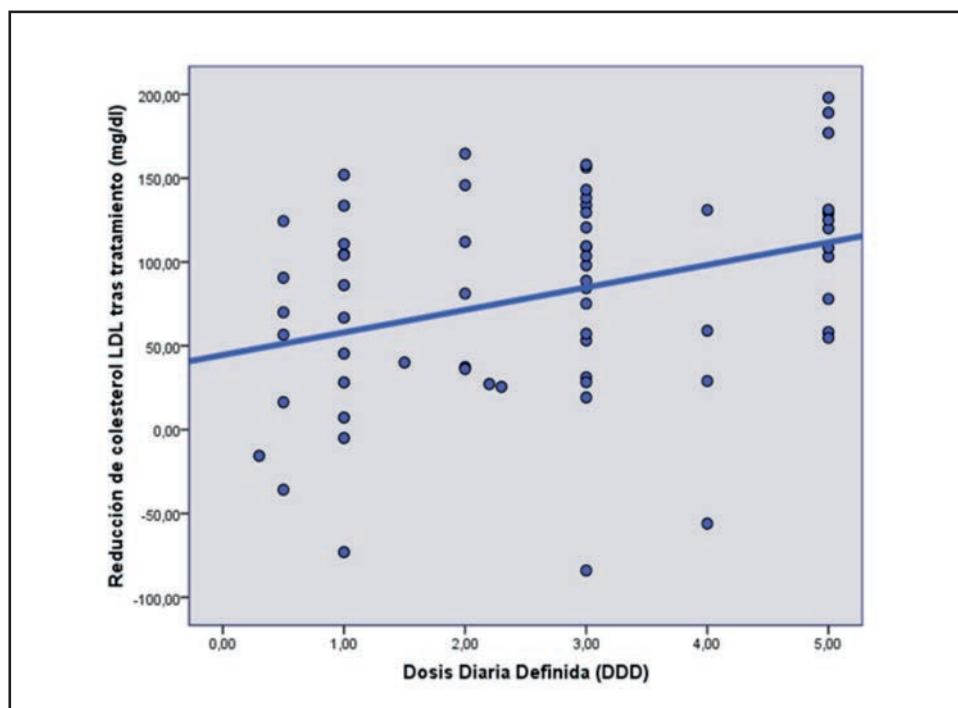


Figura 1.

Relación entre la reducción de las LDL tras el tratamiento y la dosis diaria definida (DDD) en pacientes con mutación positiva.

[32,89 (19,2) años vs. 50,3 (17,6) años, $p < 0,001$], lo que conlleva un inicio más temprano del tratamiento hipolipemiante [29,1 (17,6) años vs. 38,9 (16,7) años, $p < 0,001$], así como valores de cLDL inferiores en el momento del diagnóstico [181,9 (64,3) mg/dl vs. 226,8 (52) mg/dl, $p < 0,005$] en comparación con los casos índice.

Durante el seguimiento se obtuvo una reducción estadísticamente significativa de la mayor parte de los parámetros del perfil lipídico de los pacientes con HF confirmada (Tabla III). Además se observó un aumento del porcentaje de pacientes con cifras

de cLDL dentro del objetivo desde el diagnóstico hasta la última consulta de seguimiento realizada (9,2 % vs. 31,6 %, $p < 0,001$).

Se evidenció una correlación positiva entre la DDD de tratamiento hipolipemiante OMS (14) y la reducción de los niveles de LDL ($r = 0,254$, $p < 0,05$) (Fig. 1).

Los pacientes con HF presentaron una adherencia media-alta a un patrón de dieta cardiosaludable como es la dieta mediterránea, con una puntuación media de 9,5 (1,9) en el test Predimed. Todos los pacientes presentaron puntuaciones por encima de 7 puntos y un 46,2 % valores iguales o superiores a 10. Las preguntas que

se asociaron a un patrón de conducta con alta adherencia a la dieta mediterránea fueron aquellas relacionadas con la ingesta moderada de pescado-mariscos y frutos secos, y la baja ingesta de repostería comercial y bebidas azucaradas ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La HFH es la enfermedad genética más frecuente en la población general y conlleva un elevado riesgo cardiovascular y de enfermedad coronaria temprana. De hecho, es la causa genética más habitual asociada con la enfermedad aterosclerótica y la mortalidad de causa cardiovascular (15,16). Su identificación y tratamiento precoz es, por tanto, esencial, habiéndose demostrado en numerosos estudios una disminución de la morbimortalidad con el tratamiento intensivo hipolipemiante asociado a estilos de vida cardiosaludables (17). Sin embargo, es común su diagnóstico y tratamiento tardío. Desde una perspectiva de Salud Pública, la detección en cascada de la HFH cumple con los criterios de eficacia y eficiencia para su diagnóstico precoz (18).

Los resultados de la presente cohorte son en parte similares a otros publicados con anterioridad: un 55,8 % de los pacientes evaluados presentaron una mutación identificable, todas en ellas en el gen del rLDL (19), en la micromatriz de ADN (Lipochip®), que presenta una especificidad y una sensibilidad globales del 99,7 % y el 99,9 %, respectivamente. Sin embargo, sigue siendo llamativo cómo, a pesar de una edad media cercana a los 50 años, tan solo un 10 % de la población estudiada presentaban enfermedad cardiovascular en la primera visita (20). Es más, en el momento de la confirmación diagnóstica, prácticamente el 75 % de los pacientes se encontraban en tratamiento farmacológico hipolipemiante sin calificación previa de HFH. Aunque el inicio de un tratamiento hipolipemiante precoz en ausencia de diagnóstico de HF puede retrasar las complicaciones cardiovasculares de la HFH y justificar en parte el bajo porcentaje de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, los objetivos de cLDL necesarios, así como la potencia hipolipemiante utilizada, suelen ser inferiores a los aconsejados en las guías clínicas e incluso pueden condicionar el retraso del diagnóstico de HFH, de su estudio genético y, por supuesto, de los beneficios de la detección precoz en los familiares (21). De hecho, en nuestra cohorte, a pesar de un importante incremento en el porcentaje de pacientes que logran los objetivos de cLDL, estos se alcanzan tan solo en un 31,6 % de los casos incluso tras el diagnóstico genético, porcentaje semejante al de otros estudios publicados (22). Esta reducción del cLDL está directamente relacionada con el grado de potencia del tratamiento hipolipemiante, como demuestra la correlación lineal en nuestro estudio. A pesar del tratamiento con estatinas de alta potencia y combinado, son necesarias otras opciones terapéuticas para el control de la HFH (23,24).

Por otro lado son llamativas las características compatibles con un síndrome metabólico que presentan los pacientes con hipercolesterolemia sin mutación confirmada, con mayor presencia de diagnóstico de diabetes mellitus, elevación de triglicéridos y/o glucemia plasmática que aquellos con diagnóstico genético positivo

de HFH, lo que evidencia el solapamiento de ambas entidades en los pacientes con alto riesgo cardiovascular (25).

Además, los casos familiares diagnosticados tras el cribado en cascada comenzaron el tratamiento hipolipemiante a edades más tempranas que los casos índice, con menores niveles de LDL al diagnóstico. Esto apoya la importancia del estudio en cascada para lograr una intervención precoz y muestra la dificultad del diagnóstico de la HFH en los sujetos jóvenes con niveles aparentemente dentro del rango normal de colesterol plasmático (26). Resulta muy significativa la baja razón de detección de los casos familiares, con un bajo índice de casos familiares/casos índice a pesar de estar incluido el diagnóstico genético en un programa de detección precoz de la HF. Esta situación, sin embargo, es muy común en otros programas de detección precoz por diversos motivos (migración familiar, desconocimiento de la patología o mala información sobre la misma) (6).

Por último, resulta llamativo el alto grado de adherencia a la dieta mediterránea, ya que todos los pacientes presentaron valores por encima de 6 en el cuestionario PREDIMED, lo que indica una elevada adherencia (27). Al contrario de lo que cabría esperar, aquellos pacientes con mayor puntuación en el cuestionario presentaron mayores niveles de colesterol total circulante. Esta situación, a priori no esperable, podría estar justificada por el elevado grado de implicación y sensibilización de los pacientes con HF por esta patología y la importancia de un estilo de vida saludable (28).

A pesar de que refleja adecuadamente la práctica diaria en el diagnóstico de la HF y la influencia de los estilos de vida cardiosaludables, el presente estudio presenta ciertas limitaciones a señalar. En primer lugar, el 75 % de los pacientes evaluados ya se encontraban en tratamiento hipolipemiante en la primera visita, llamando también la atención la baja razón de detección de casos familiares/casos índices incluso en un programa de salud pública. Estas situaciones son comunes a muchos de los estudios de HF dada la migración familiar y la sensibilización a un inicio precoz del tratamiento hipolipemiante sin diagnóstico, entre otros motivos. Además, no se evaluó el cuestionario PREDIMED en la visita inicial. Por último, la utilización de micromatrices de ADN (Lipochip®) en el diagnóstico es un método exhaustivo y relativamente barato de diagnóstico genético pero no abarca la totalidad de las mutaciones asociadas a la HF, por lo que la positividad podría ser menor de lo esperable.

CONCLUSIONES

El estudio en cascada familiar de la HF heterocigótica facilita su diagnóstico en los sujetos jóvenes con niveles aparentemente dentro del rango normal de colesterol circulante, por lo que estos afectados reciben tratamiento hipolipemiante a edades más tempranas. Los pacientes con HF presentan una elevada adherencia a las dietas cardiosaludables como la dieta mediterránea. A pesar de todo ello, una parte importante de estos pacientes no logra alcanzar el objetivo de LDL aconsejado en las guías clínicas actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:482. DOI: 10.1007/s11883-014-0482-5
- Tada H, Kawashiri M-A, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;38:1573-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx004
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.
- Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:44. DOI: 10.1007/s11886-017-0848-8
- Programme WHG. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998; 1999.
- Rubio-Marín P, Michán-Doña A, Maraver-Delgado J, Arroyo-Olivares R, Barrado Varea R, Pérez de Isla L, et al. Programa de cribado en cascada para la detección de la hipercolesterolemia familiar. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:280-6. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.12.009
- Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14. DOI: 10.1016/S0021-9150(02)00330-1
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet Lond Engl* 1994;343:1454-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92580-1
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6. DOI: 10.1001/jama.292.12.1440
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85. DOI: 10.1161/01.CIR.99.6.779
- Martínez-González MÁ, 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;41:377-85. DOI: 10.1093/ije/dyq250
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389
- <http://www.primed.es/investigators-tools.html>.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway; 2019 [Disponible en: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/].
- Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, Dominguez F, Quintana L, Lluís-Ganella C, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1732-40. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.009
- de Sauvage Nolting PRW, Defesche JC, Buirma RJA, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJP. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 2003;253:161-8. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01070.x
- Hegele RA. Improving the Monitoring and Care of Patients with Familial Hypercholesterolemia*. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1286-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.041
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. [Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: consensus document]. *Aten Primaria* 2015;47:56-65. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.12.015
- Bertolini S, Pisciotto L, Fasano T, Rabacchi C, Calandra S. The study of familial hypercholesterolemia in Italy: A narrative review. *Atheroscler Suppl* 2017;29:1-10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.003
- Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñoz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 2011;10:94. DOI: 10.1186/1476-511X-10-94
- Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:115-115.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñoz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients with Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1278-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
- Patel RS, Scoveliti EM, Savelloni J. Therapeutic Management of Familial Hypercholesterolemia: Current and Emerging Drug Therapies. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:1189-203. DOI: 10.1002/phar.1672
- Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017;256:134-45. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.001
- Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, José de la Cruz J, Pocoví M, et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clínica* 2002;118:487-92. DOI: 10.1016/S0025-7753(02)72428-7
- Galema-Boers JMH, Versmissen J, Roeters van Lennep HWO, Dusault-Wijkstra JE, Williams M, Roeters van Lennep JE. Cascade screening of familial hypercholesterolemia must go on. *Atherosclerosis* 2015;242:415-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.020
- Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:50-60. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.04.003
- Arroyo-Olivares R, Alonso R, Quintana-Navarro G, Fuentes-Jiménez F, Mata N, Muñoz-Grijalvo O, et al. Adults with familial hypercholesterolaemia have healthier dietary and lifestyle habits compared with their non-affected relatives: the SAFEHEART study. *Public Health Nutr* 2019;22(8):1433-43. DOI: 10.1017/S1368980018003853



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Macronutrients and micronutrients in Spanish adult vegans (Mediterranean population) *Macronutrientes y micronutrientes en adultos veganos españoles (población mediterránea)*

Alejandro García-Morant¹, Ernesto Cortés-Castell², Antonio Palazón-Bru¹, Natalia Martínez-Amorós³, Vicente Francisco Gil-Guillén¹ and María Mercedes Rizo-Baeza⁴

Departments of ¹Clinical Medicine, and ²Pharmacology, Pediatrics and Organic Chemistry. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante. Alicante, Spain. Departments of ³Analytical Chemistry. Nutrition and Bromatology, and ⁴Nursing. Universidad de Alicante. San Vicente del Raspeig. Alicante, Spain

Abstract

Objective: studies have been published in Europe comparing the mean macronutrient and micronutrient intake values of the general population with those of the vegan population, but none has been conducted in a country that mainly follows the Mediterranean diet. Therefore, the aim of this study was to carry out this comparison in Spain.

Methods: a cross-sectional study of a sample of Spanish vegans was designed in 2015. To compare the distribution of nutrients with those of the general population, we used data from the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition, which was considered to be normally distributed as it was a large population with biological parameters. All participants were asked about their dietary intake for the previous day (24 hour reminder) and the nutrients were calculated using specialized software. The distributions were compared using the Kolmogorov-Smirnov test.

Results: the sample comprised 102 vegans, 67 of whom were women. The vegan population consumed more carbohydrates and fiber, less total fat (women only), fewer saturated fatty acids, and more polyunsaturated fatty acids. They had much lower cholesterol intake, lower calcium and iodine intake, higher iron and folic acid intake, and much lower intake of vitamins B₁₂ and D.

Conclusions: Spanish vegans had nutritional deficiencies compared to the general population and should therefore ensure their diet includes the necessary supplements.

Keywords:

Vegans. Nutrients.
Diet. Mediterranean
region.

Resumen

Antecedentes: se han publicado en Europa estudios que comparan los valores medios de ingesta de macronutrientes y micronutrientes de la población general con los de la población vegana, pero ninguno se ha llevado a cabo en un país que sigue principalmente la dieta mediterránea. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue llevar a cabo esta comparación en España.

Métodos: se diseñó un estudio transversal de una muestra de veganos españoles en 2015. Para comparar la distribución de nutrientes con los de la población general, utilizamos datos de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, considerando dichos datos como una distribución normal de parámetros biológicos al constituir una gran muestra. A todos los participantes se les preguntó sobre su ingesta dietética en el día anterior y los nutrientes se calcularon utilizando un software especializado. Las distribuciones se compararon mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados: la muestra comprendió 102 veganos, 67 de los cuales eran mujeres. La población vegana consumió más carbohidratos y fibra, menos grasa total (solo mujeres), menos ácidos grasos saturados y más ácidos grasos poliinsaturados. Tenían una ingesta mucho más baja de colesterol, una ingesta más baja de calcio y yodo, una mayor ingesta de hierro y ácido fólico, y una ingesta mucho más baja de vitaminas B12 y D.

Conclusión: los veganos españoles tenían deficiencias nutricionales en comparación con la población general y, por lo tanto, deben asegurarse de que su dieta incluya los suplementos necesarios.

Palabras clave:

Veganos. Nutrientes.
Dieta. Mediterráneo.

Received: 14/11/2019 • Accepted: 03/03/2020

Acknowledgments: The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for their help with the English language version of the text.

Conflict of interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Statement of human and animal rights: All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

Statement of informed consent: All participants gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

García-Morant A, Cortés-Castell E, Palazón-Bru A, Martínez-Amorós N, Gil-Guillén VF, Rizo-Baeza MM. Macronutrients and micronutrients in Spanish adult vegans (Mediterranean population). Nutr Hosp 2020;37(3):549-558

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02939>

Correspondence:

Ernesto Cortés-Castell. Department of Pharmacology, Pediatrics and Organic Chemistry. Miguel Hernández University. Ctra. Valencia-Alicante, s/n. 03550 San Juan de Alicante, Alicante
e-mail: ernestocort@gmail.com

INTRODUCTION

Veganism or strict vegetarianism implies the non-use or consumption of products and services from another species (1). From the year 2000, vegan food became popular after being adopted by some endurance sports athletes, as did the consumption of uncooked vegetables (raw veganism) (2).

In Spain, no official data exist regarding the vegan population. The figures available from the Spanish Vegetarian Union indicate that 1.5 % of the general population over 18 years of age does not eat fish or meat, without further specification, with young people with secondary or higher education showing the greatest interest in vegetarianism (3). Various studies have been published in Europe, estimating that less than 1 % of the population follows this type of diet (4-6).

Studies have determined that a diet rich in vegetables provides health benefits, primarily to prevent cardiovascular disease and cancer (7,8). However, these studies have included ovo-lacto vegetarians and vegans in their statistical analyses. Other studies, though, have made this distinction, with statistically significant differences being found between the vegan and omnivorous populations with vegans having a lower body mass index, lower prevalence of type 2 diabetes mellitus, and a lower incidence of all types of cancer. All-cause mortality, however, was not lower in the vegan population and they had a higher incidence of urinary tract cancer (9,10). Furthermore, all these results are derived from observational studies, and very recently a clinical trial assessed the effectiveness of the vegetarian diet compared to the Mediterranean diet with respect to metabolic profile, finding that both diets were very similar except that the vegetarian diet reduced low-density lipoprotein cholesterol by 9 mg/dl versus the Mediterranean diet and, by contrast, the vegetarian diet increased triglycerides by 13 mg/dl (11). To our knowledge, however, no similar studies have distinguished the vegan diet from the ovo-lacto vegetarian diet.

Strictly vegetarian diets tend to be higher in dietary fiber, magnesium, folic acid, vitamin C, vitamin E, iron and phytochemicals and lower in calories, saturated fat, cholesterol, long-chain omega-3 fatty acids, vitamin D, calcium, zinc and vitamin B₁₂. Among the main concerns are the low protein content and/or its quality, the absence of vitamin B₁₂ (12), the need to ensure an adequate intake of vitamin D, as its deficiency has been proven and associated with an increased risk of bone fractures and lower bone mineral density (13,14), in addition to the bioavailability and absorption of iron from plant foods, with some studies showing that the iron reserves of vegans tend to be lower (15). Concerning essential fatty acids, omega 6 is present mainly in vegetable oils and nuts, and thus its deficiency is not a problem in vegans. Omega 3, however, is abundant primarily in fatty fish, and it is therefore also important to study its possible deficiency (16).

Regarding the analysis of the intake of macronutrients and micronutrients in the vegan population, several studies have been published in northern and central Europe comparing the mean intake in the vegan population with that of the general population or in some cases with that of non-strict vegetarians. It should be noted that some of these studies did not distinguish between men and women, a key factor in the analysis of nutrient

intake. In our literature search we found no studies conducted in a Mediterranean population, and given the importance of this type of diet compared to a vegetarian diet (11), we carried out a study to determine whether there were differences in macronutrient and micronutrient intake in a country where the accessibility of fruits and vegetables and traditional cuisine allows this type of diet to be easily followed, as is Spain. We also differentiated between men and women, studying the distributions of nutrient intake instead of mean values, as vegans with nutritional deficiencies may take supplements that distort the normality of the data.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION, DESIGN AND PARTICIPANTS

The study sample was collected from the adult population of Spain, both omnivorous and vegan. This cross-sectional study included a sample of Spanish vegans who voluntarily chose to participate in the study to determine macronutrient and micronutrient intake. To obtain this sample, letters of presentation of the study were sent in 2015 to various Spanish vegan associations (Alicante, Valencia, Madrid and Barcelona) and the project was presented at the Vegan Festival held in Alicante in 2015, which was attended by vegans from all across Spain. Those who did not sign the informed consent or those who had been vegans for less than one year at the time of the invitation to participate were excluded from the study. To reach as many participants as possible, during the collection year the above-mentioned vegan associations were reminded quarterly to forward the study information to their members. Thus, the design used was snowball sampling.

To compare the macronutrient and micronutrient distribution in the general Spanish population, data from the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition were used which, based on the results of the 2011 Spanish National Dietary Intake Survey and data from the Spanish Food Composition Database (18-20), calculated the mean daily intake and standard deviation of each macronutrient and micronutrient. A normal distribution of each of the nutrients was assumed, as the population was large and the parameters were biological.

All participants signed the informed consent form before completing the survey. The data collected were anonymized and evaluated statistically with no possibility of nominal allocation. The project was approved by the Project Evaluation Office of Miguel Hernández University on March 17, 2015 (ref: DFP.ECC.01.15).

The availability of the data supporting the findings of this study is restricted, and used under license for the current study and, therefore, are not publicly available. However, the data could be used upon reasoned request and with the permission of the Project Evaluation Office of the Miguel Hernández University.

VARIABLES AND MEASUREMENTS

All participants were asked about their dietary intake for the previous day. The foods expressed in this survey along with the

approximate amounts ingested were entered into the DIAL program (21), which determines the total amount of macronutrients and micronutrients ingested. This program was developed by the Complutense University of Madrid and its use is valid for this purpose (22). For foods not registered in the program database, their nutritional composition was used, based on the composition appearing on the labeling.

The variables sex, age, weight, height and intake for the last 24 hours were collected, including the use of nutritional supplements. The intake was measured by means of the reminder of the previous 24 hours by means of a self-completed survey, including all supplements in quality and quantity. Body mass index (BMI) was calculated from weight and height (self-reported).

STATISTICAL ANALYSIS

Data were obtained on the distribution of all macronutrients and micronutrients in the Spanish adult population (mean and standard deviation) (18,19), assuming that these followed a normal distribution. Data from the vegan sample and the Spanish population were described, indicating means and standard deviations. Each of the

distributions was compared with that of subjects following a vegan diet, using the Kolmogorov-Smirnov test. This analysis was performed stratified by sex, as intake is generally higher in men. The type I error was set at 5 % and the statistical package used was R 3.5.1.

RESULTS

The nutrient intake of 102 vegans was analyzed, 67 of them women (65.7 %), with a mean age of 32.7 ± 10 years. Analysis of both groups showed that the men were older than the women (36.3 ± 10.2 vs. 30.8 ± 9.5 years; $p = 0.008$) and their BMI was also higher (25.0 ± 4.8 vs. 21.2 ± 2.9 kg/m²; $p < 0.001$).

Table I displays the distribution of macronutrients and micronutrients, differentiating between men and women, and the general or vegan population. The table shows that the only nutrient distributions that did not differ significantly ($p > 0.05$) from the general population were proteins in both men and women, fats in women only, and MUFAS in men.

With respect to macronutrients (Fig. 1), in the vegan population both sexes consumed more carbohydrates. Conversely, total fat intake was lower in vegan women. Lower fat intake was also seen

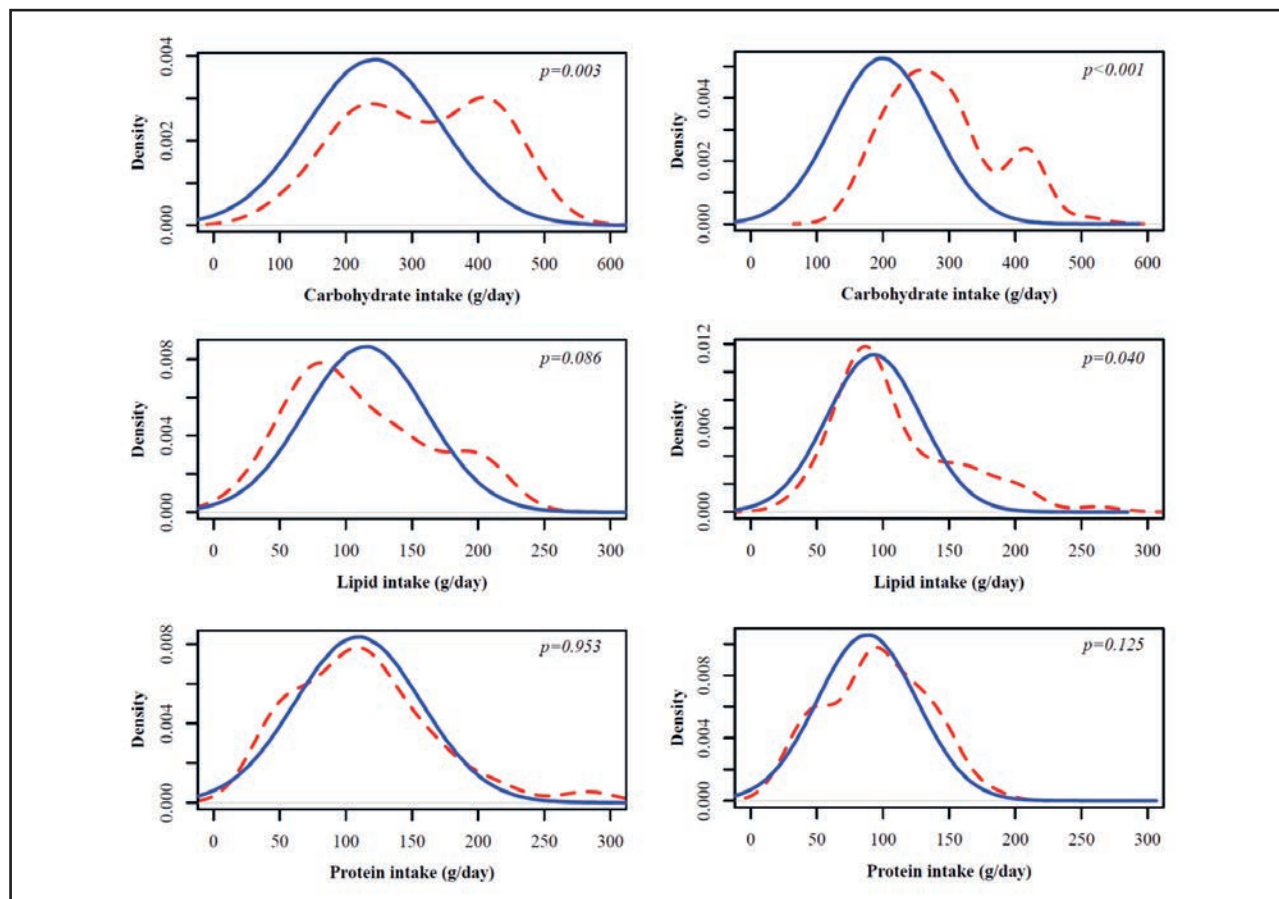


Figure 1.

Carbohydrate, lipid and protein intake distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

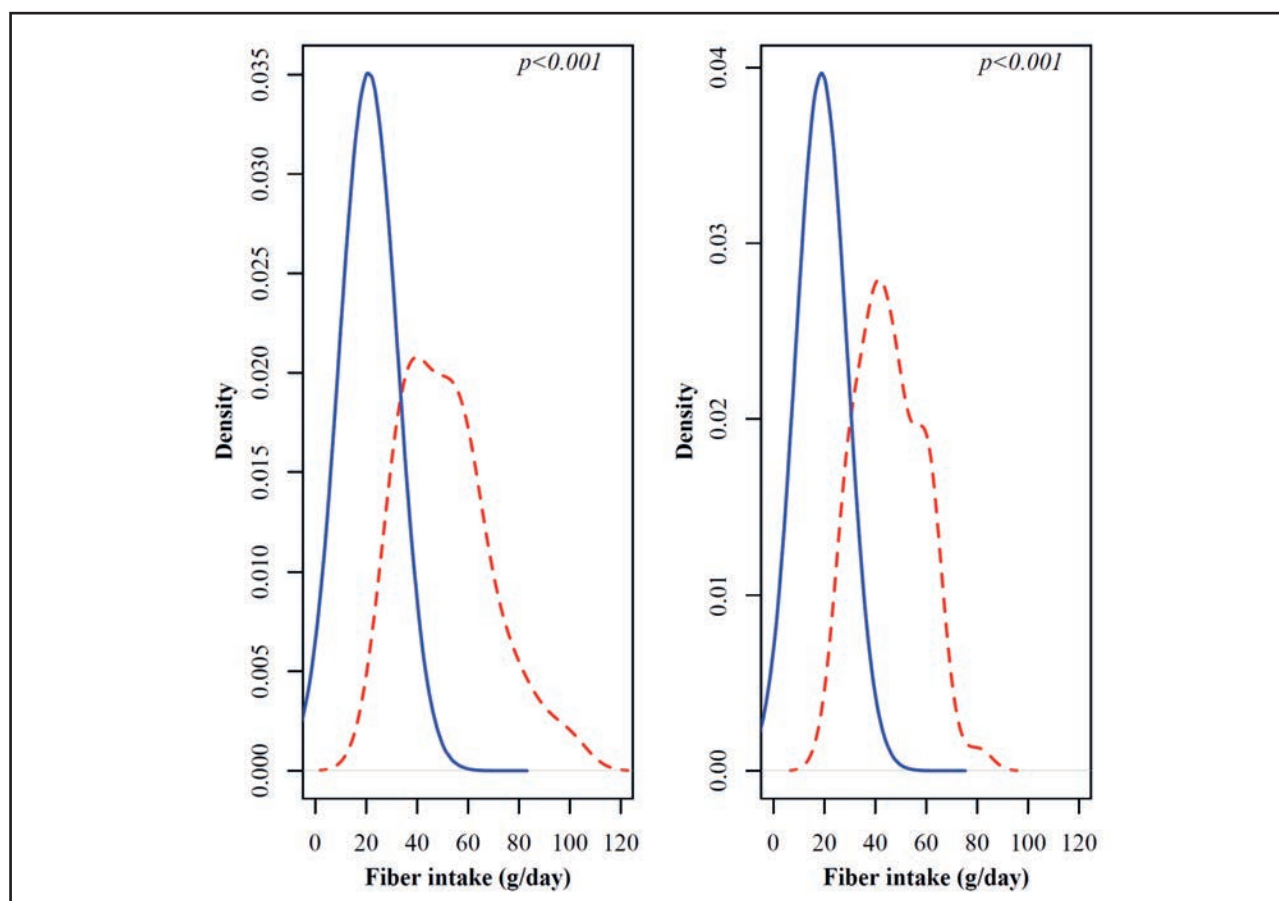


Figure 2.

Fiber intake distribution in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

in vegan men, although not reaching significance ($p = 0.086$). Figure 2 illustrates that fiber intake was clearly higher in the vegan population. Analysis of the fat intake profile revealed that individuals who followed a vegan diet had a lower intake of saturated fatty acids, a somewhat higher intake of monounsaturated fatty acids (only women), a higher intake of polyunsaturated fatty acids, and much lower cholesterol intake (Fig. 3).

Regarding the main minerals, a lower intake of calcium and iodine and a higher intake of iron were noted in the vegan population (Fig. 4). Concerning vitamins (Fig. 5), among vegans there was a much lower intake of vitamins B₁₂ and D, and an increased intake of folic acid. The rest of the micronutrients are shown in figures 6-9, which emphasizes that the vegan population has a lower intake of thiamine, riboflavin, niacin and vitamin B₆, but a higher intake of vitamins A, C and E.

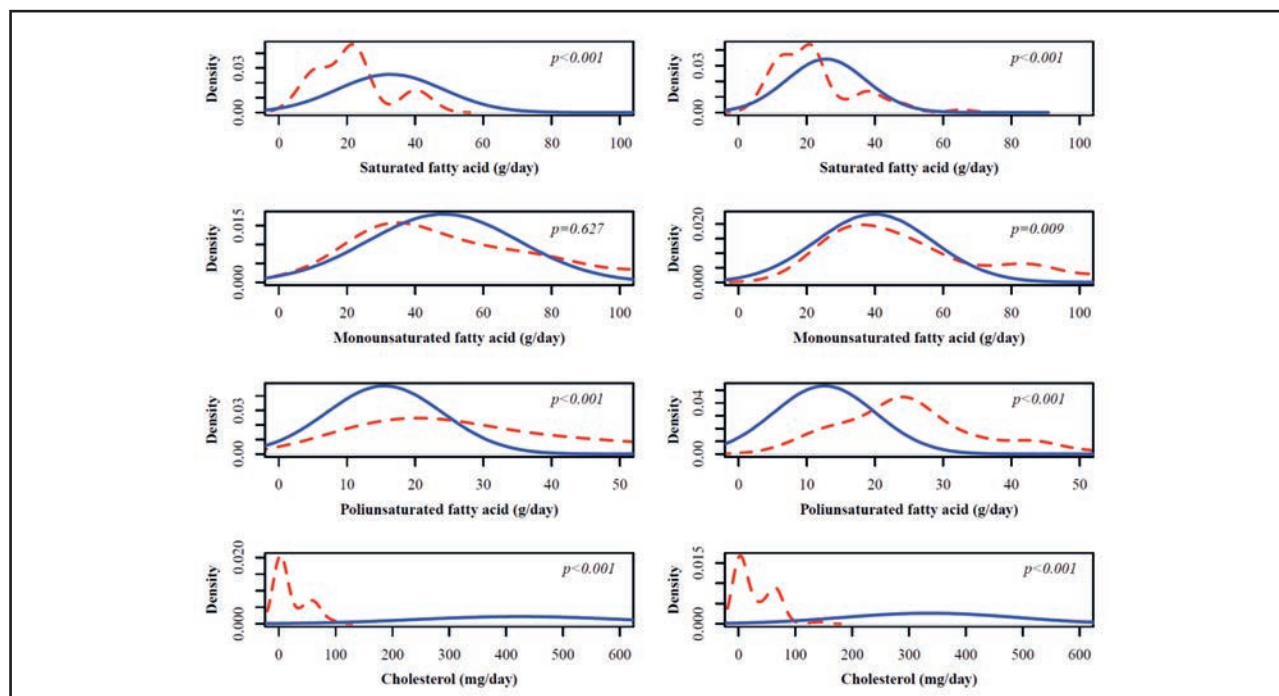
DISCUSSION

The study design has been carried out to compare the intake of vegans against the general Spanish population, given that food

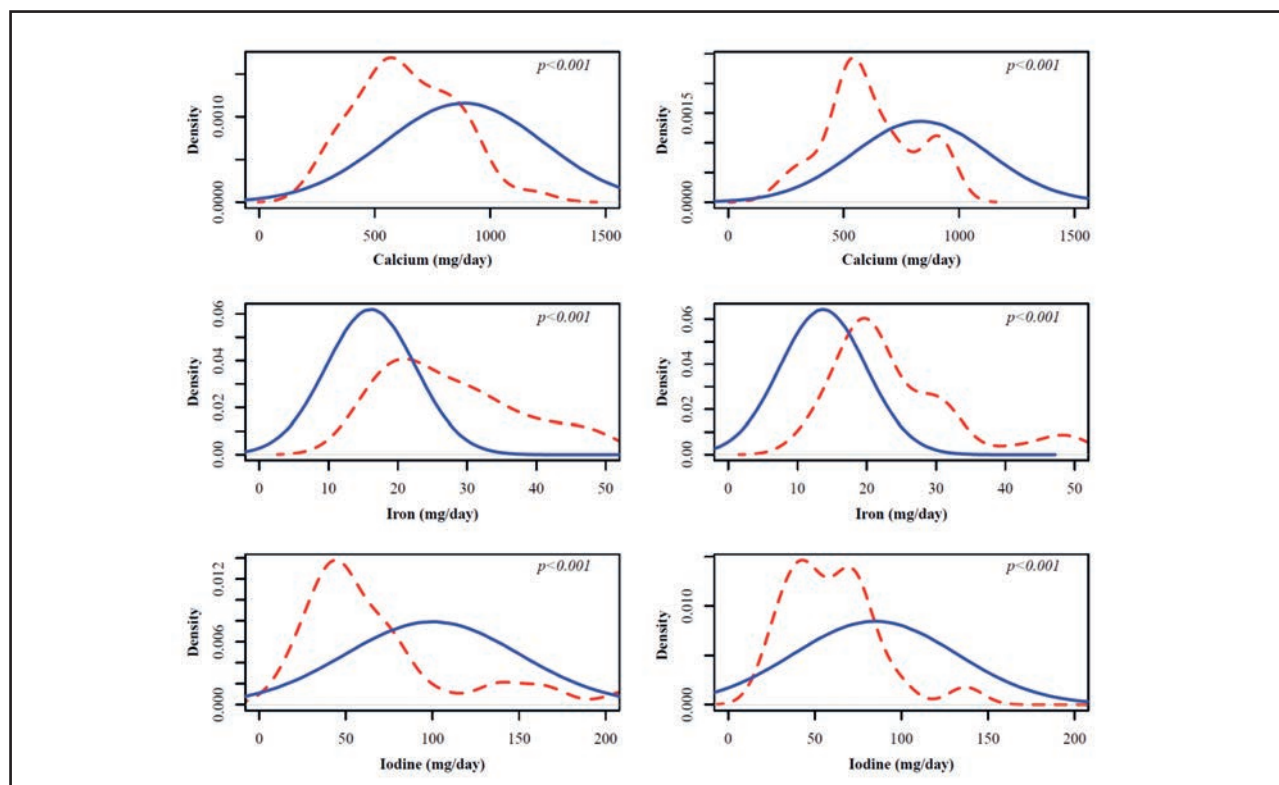
availability is very different, in populations with socio-economic, cultural, climatic, etc. very different. Our analysis of the diet of Spanish vegans revealed many differences compared to that of the general population, especially in micronutrients and vitamins. Regarding minerals, vegans had calcium and iodine deficiencies. Additionally, a significant percentage of vegans were found to be deficient in vitamins B₁₂ and D compared to the general Spanish population.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THE STUDY

The main strength of this study is that it is the first of its kind to analyze the distributions of each of the nutrients, rather than the mean values. This is an important issue, since there is a high likelihood of this type of population taking nutritional supplements, which would alter the mean values. Furthermore, to the best of our knowledge, this is a novel type of study in Spain, carried out with a representative sample of the group, recruited through national forums. It should also be noted that the number of participants ($n = 102$) was higher than in other European studies.

**Figure 3.**

Saturated fatty acid, monounsaturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol intake distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

**Figure 4.**

Calcium, iron and iodine distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

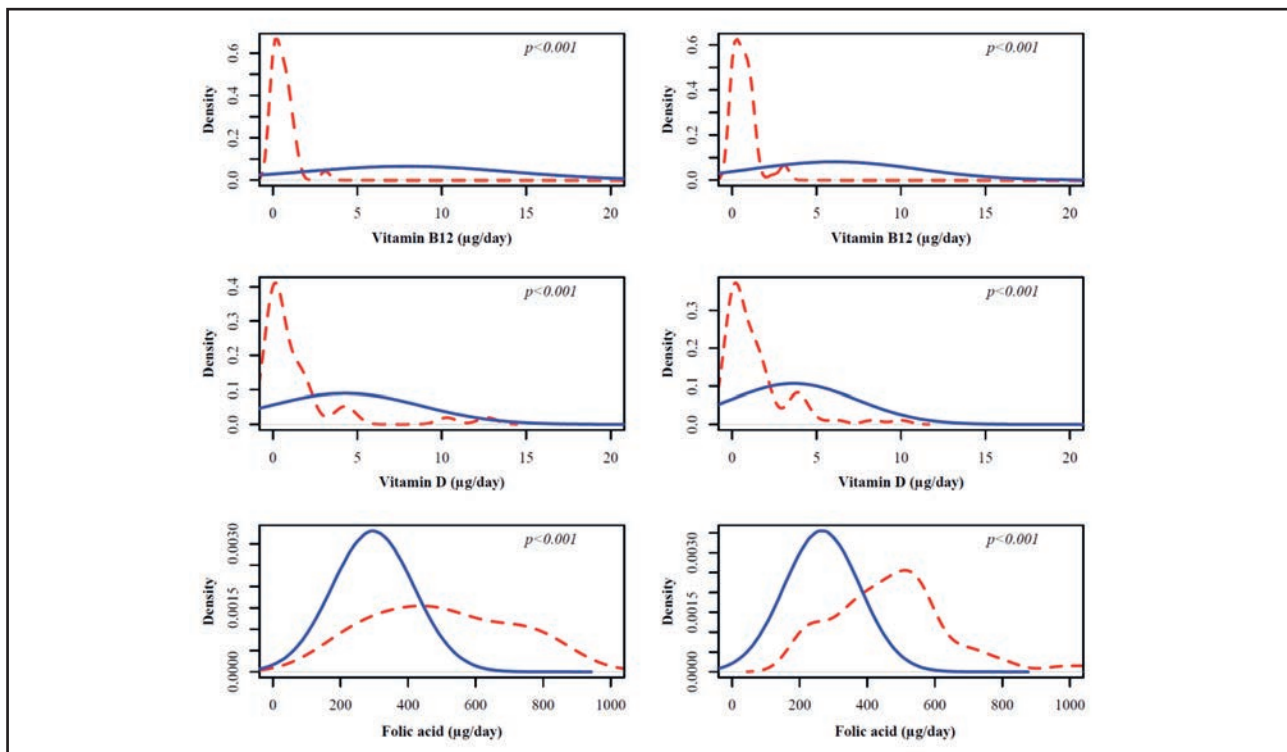


Figure 5.

Vitamin B₁₂, vitamin D and folic acid intake distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

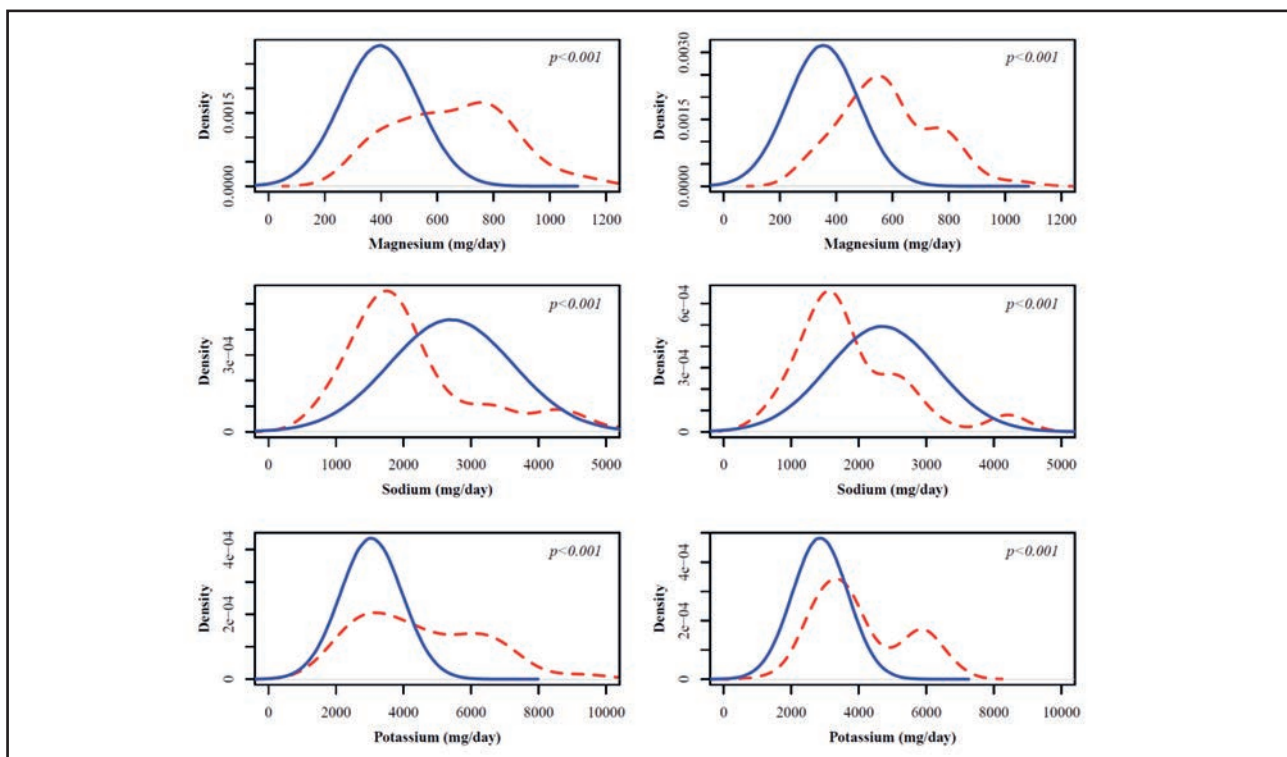


Figure 6.

Magnesium, sodium and potassium intake distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

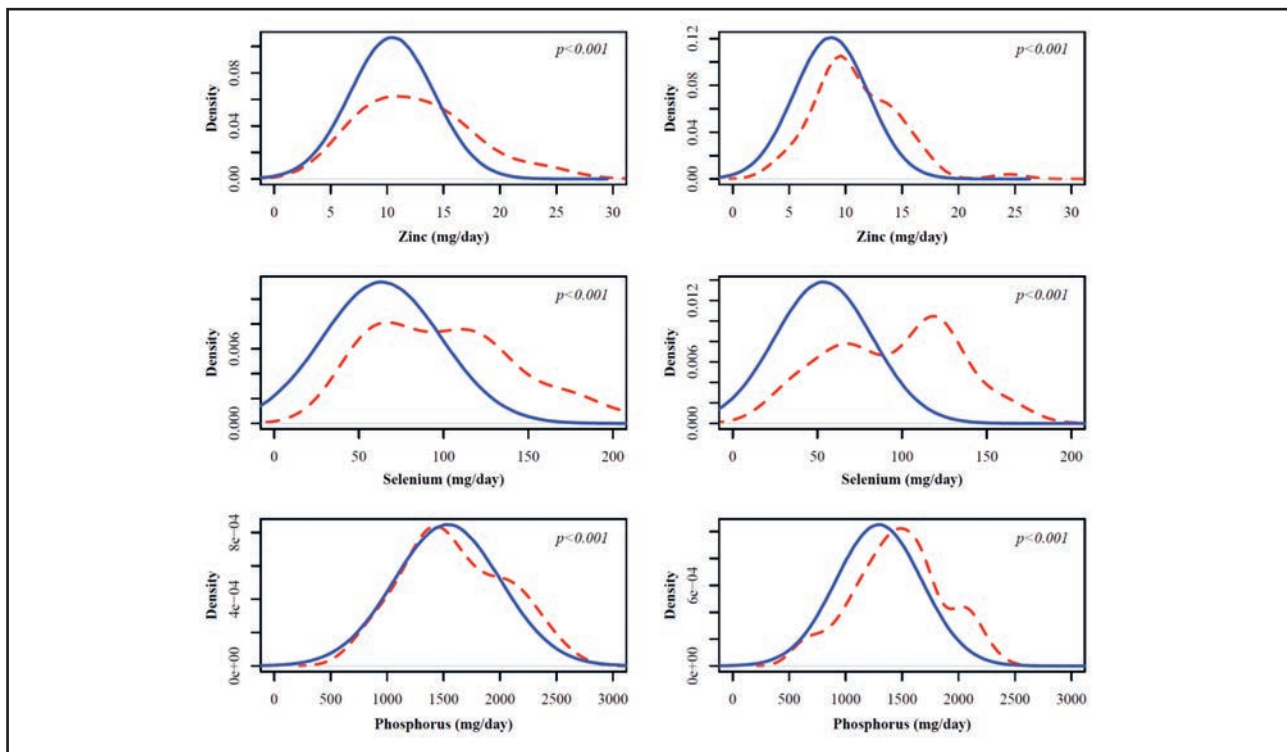


Figure 7.

Zinc, selenium and phosphorus intake distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

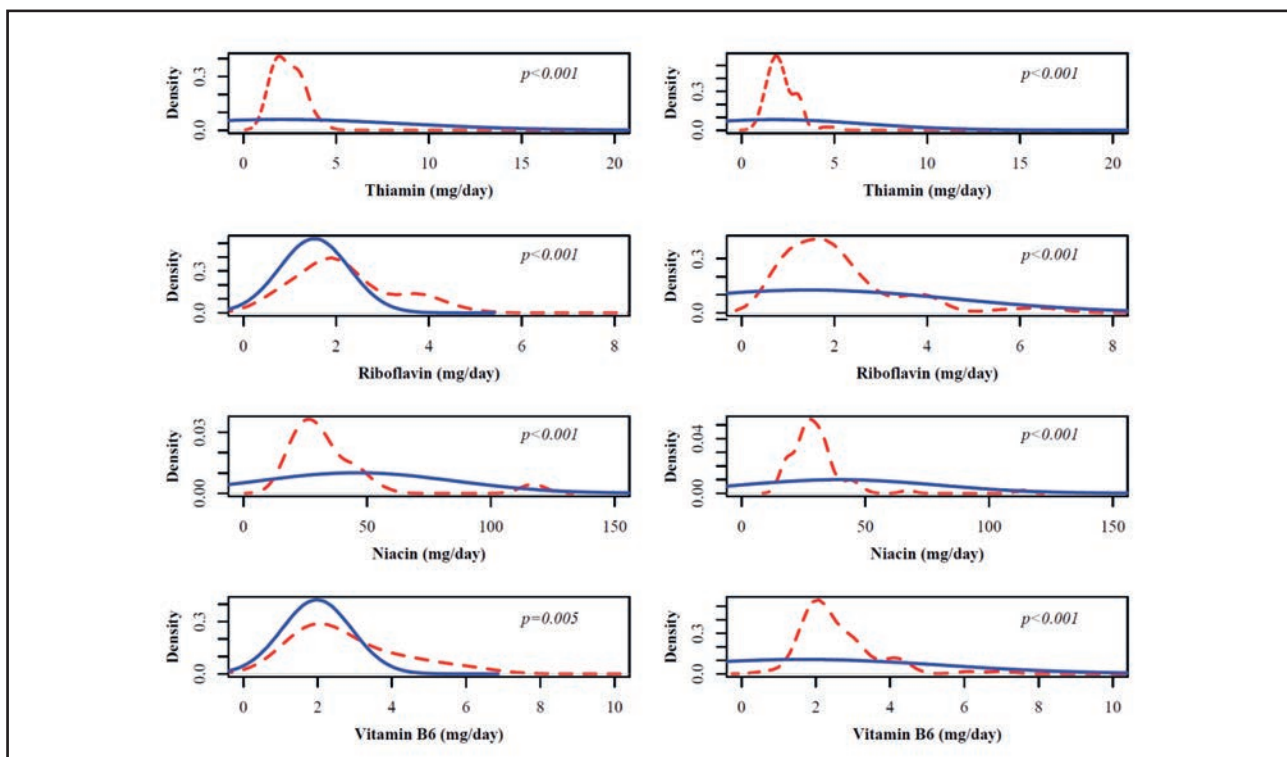


Figure 8.

Thiamin, riboflavin, niacin and vitamin B6 intake distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

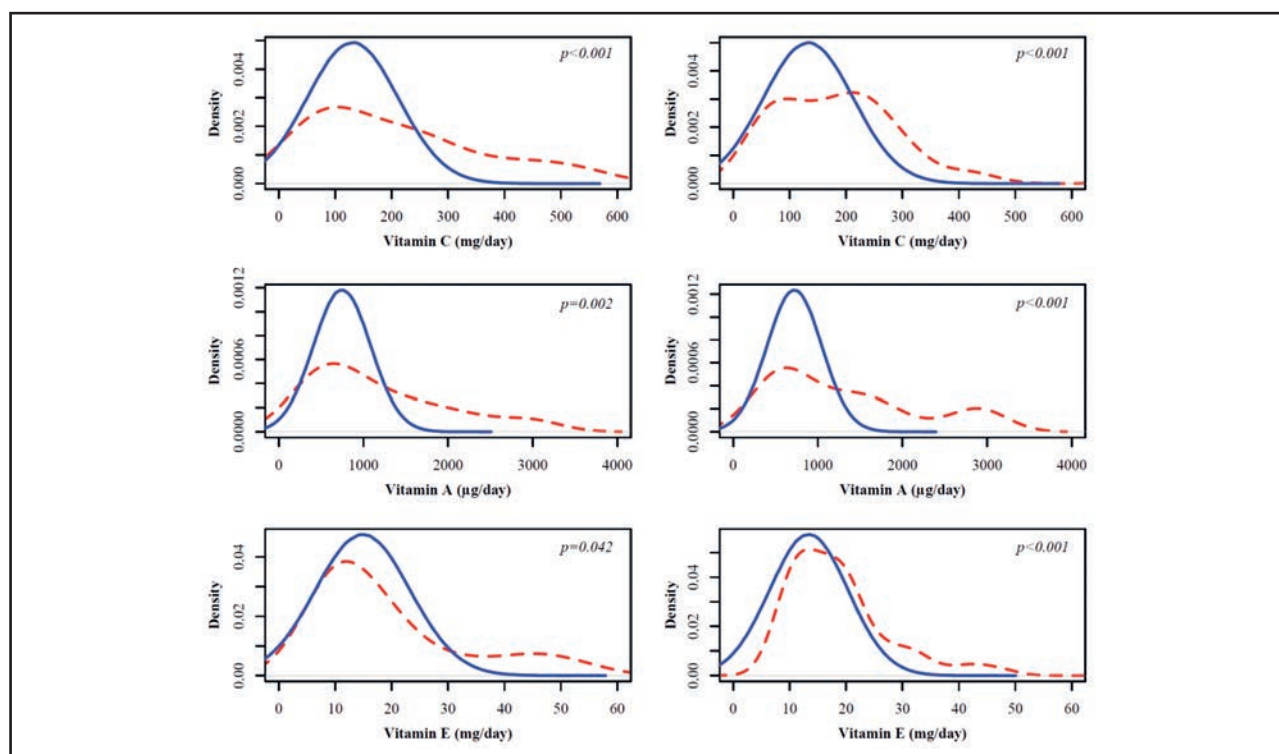


Figure 9.

Vitamin C, vitamin A and vitamin E intake distributions in vegans and in the general population. Left, men; right, women; blue, general population; red, vegans.

The main limitation is that the data on food intake were self-reported and recalled from what was consumed the previous day. Nonetheless, this information bias is common to all food intake studies and is generally underestimated. Consequently, deficiencies may be higher than those found here, although in this study our comparison was with the general population in which intakes were established using a similar method (18,19). In addition, the databases for the calculation of nutrients are different, which can pose comparison problems. Another limitation is that the sample was not taken at random, but rather from all volunteers, with the intention of involving the highest number of individuals. Accordingly, to enable as many vegans as possible to become aware of the study, a notification was prepared and mailed to all the national associations and presented at the most important meetings held during the period of sample collection.

COMPARISON WITH THE EXISTING LITERATURE

The ANIBES study (Anthropometry, Intake and Energy Balance in Spain), undertaken in 2016, analyzed a representative sample of the general Spanish population, finding that macronutrient intake contains 41.1 % energy from carbohydrates, which is lower than all the recommendations. Fats, however, are well above the

recommended intake, with 38.5 % in total fats, 11.7 % of which are saturated. In both cases, these figures are much higher than the current recommendations. Protein intake is 16.8 % (a value near the recommendations) but comes mainly from meat and sausages, with a decrease in the traditional consumption of fish and legumes in the Mediterranean diet (17).

When comparing our results, we could only focus on the mean values of each nutrient (Table I), since other similar studies did not examine the distributions. To facilitate this comparison, as there are a large number of nutrients, in the Online Resource we show the differences between the vegan and omnivorous populations in the studies found (4-6,23-25). Below we detail only the differences found compared to our results.

Regarding macronutrients (Online Resource), the protein intake in all countries was lower in the vegan population, except in our study in which it was the same. These differences could be due to the fact that in Spain, as a Mediterranean country, the consumption of legumes is higher in both the omnivorous and vegan populations. As a result, animal protein is replaced with vegetable protein. When we compared total fat intake, we found that in Spain the vegan population had a higher intake than the omnivorous population, as in Switzerland (6), compared to other countries where consumption was lower. In our study, fat intake was clearly influenced by an increased consumption of olive oil, used both raw and in cooking, which is associated with a higher intake of monounsaturated fatty acids.

Table I. Nutrients distribution in vegans and the general population in Spain

Nutrients	Women			Men		
	General (n = 1589)	Vegans (n = 35)	p-value	General (n = 1734)	Vegans (n = 67)	p-value
Carbohydrates (g/day)	243 ± 102	313 ± 107	0.003	200 ± 76	290 ± 82	< 0.001
Proteins (g/day)	109 ± 48	113 ± 54	0.853	88 ± 38	95 ± 38	0.125
Fats (g/day)	115 ± 46	111 ± 53	0.086	93 ± 36	109 ± 46	0.040
SFA (g/day)	33 ± 16	21 ± 11	< 0.001	26 ± 12	22 ± 12	< 0.001
MUFA (g/day)	48 ± 22	52 ± 27	0.627	40 ± 17	52 ± 25	0.009
PUFA (g/day)	16 ± 9	29 ± 17	< 0.001	13 ± 7	27 ± 12	< 0.001
Cholesterol (mg/day)	424 ± 1810	22 ± 28	< 0.001	336 ± 151	28 ± 32	< 0.001
Fiber (g/day)	21 ± 11	51 ± 18	< 0.001	19 ± 10	45 ± 13	< 0.001
Calcium (mg/day)	886 ± 345	639 ± 214	< 0.001	835 ± 293	613 ± 194	< 0.001
Iron (mg/day)	16 ± 6	28 ± 10	< 0.001	14 ± 6	24 ± 9	< 0.001
Iodine (mg/day)	100 ± 50	79 ± 76	< 0.001	85 ± 47	64 ± 42	< 0.001
Magnesium (mg/day)	396 ± 139	652 ± 202	< 0.001	354 ± 126	583 ± 166	< 0.001
Sodium (mg/day)	2704 ± 911	2322 ± 1284	< 0.001	2349 ± 810	1890 ± 822	< 0.001
Potassium (mg/day)	3045 ± 917	4502 ± 1819	< 0.001	2851 ± 827	4041 ± 1328	< 0.001
Zinc (mg/day)	10 ± 4	51 ± 105	< 0.001	9 ± 3	27 ± 52	< 0.001
Selenium (mg/day)	64 ± 35	103 ± 45	< 0.001	54 ± 29	94 ± 38	< 0.001
Phosphorus (mg/day)	1535 ± 471	1602 ± 448	< 0.001	1295 ± 380	1467 ± 399	< 0.001
Vitamin B ₁₂ (µg/day)	1.5 ± 0.8	4.8 ± 17.6	< 0.001	1.4 ± 3.2	1.8 ± 9.2	< 0.001
Vitamin D (µg/day)	4.3 ± 4.5	1.5 ± 2.8	< 0.001	3.7 ± 3.7	1.4 ± 2.0	< 0.001
Folic acid (µg/day)	296 ± 121	521 ± 238	< 0.001	266 ± 112	484 ± 194	< 0.001
Thiamin (mg/day)	2.1 ± 6.7	6.7 ± 17.8	< 0.001	1.8 ± 4.9	3.3 ± 9.3	< 0.001
Riboflavin (mg/day)	1.5 ± 0.8	7.7 ± 22.7	< 0.001	1.4 ± 3.2	3.5 ± 11.6	< 0.001
Niacin (mg/day)	46 ± 40	36 ± 23	< 0.001	39 ± 40	30 ± 14	< 0.001
Vitamin B ₆ (mg/day)	2.0 ± 0.9	7.1 ± 17.9	0.005	1.7 ± 3.7	3.7 ± 9.3	< 0.001
Vitamin C (mg/day)	131 ± 81	227 ± 185	< 0.001	133 ± 80	197 ± 137	< 0.001
Vitamin A (µg/day)	747 ± 338	1177 ± 809	0.002	723 ± 323	1313 ± 870	< 0.001
Vitamin E (mg/day)	15 ± 8	25 ± 27	0.042	13 ± 7	20 ± 15	< 0.001

MUFA: monounsaturated fatty acids; PUFA: polyunsaturated fatty acids; SFA: saturated fatty acids.

Analysis of mineral salts revealed a lower consumption of iodide, similar to that of the other countries examined, with the exception of France (Online Resource). This could be due to the soil composition in Spain being very poor in iodine, making supplementation necessary even for the general population. This was also true of zinc. In addition, we found that potassium consumption in the United Kingdom is different from the rest of the countries (23). Sodium is more complicated to interpret as salt can be added during cooking.

Analysis of vitamin intake (Online Resource) showed fewer differences than the rest of the nutrients. A higher intake of riboflavin was found in vegans, similar to that of Switzerland, compared to a lower intake found in the other studies. In our study, this was

undoubtedly due to a higher consumption of almonds, a distinctly Mediterranean fruit, and lentils, a legume widely consumed throughout Spain. Conversely, intake of vitamin B₆ in the United Kingdom was lower in vegans than in the omnivorous population (23), while in the rest of the countries it was higher. Finally, it should be noted that the vegan diet in all cases was much lower in cholesterol, saturated fat, calcium, vitamin B₁₂ and vitamin D (4-6,23-25), which can lead to considerable deficiencies among the vegan population, and it would therefore be advisable to raise awareness in this group concerning the need for supplements aimed at avoiding such deficiencies. There was also a clear increase in the amount of fiber consumed by this population, which has clear health benefits.

IMPLICATIONS TO RESEARCH AND PRACTICE

These results have serious implications as they provide evidence of the need for nutritional supplements, or foods fortified with calcium, iodine, and vitamins B₁₂ and D. Given the rise in the number of people adopting a vegan diet, an important field of research has opened up with regard to this population in all areas related to lifestyle, the motivation for adopting these eating habits and their short-term repercussion on quality of life and health issues.

CONCLUSION

As a result of the deficiencies found, Spanish vegans need nutrition advice to ensure their diet contains the necessary supplements. Women, due to their specific characteristics, particularly in the reproductive years, should have their diet monitored by health professionals. It should be noted, however, that the diet of Spanish vegans is low in cholesterol and high in fiber, both of which have healthy features worthy of mention.

REFERENCES

1. Watson D. No title. *The Vegan News* 1944;1:1-4.
2. Francione GL, Garner R. The animal rights debate. *Abolition or regulation?* *Animals (Basel)* 2011; 1:200-4.
3. Unión Vegetariana Española. El veganismo en España, en cifras. 2018 [accessed January 2019]. Available from: <https://unionvegetariana.org/el-veganismo-en-espana-en-cifras/>.
4. Kristensen NB, Madsen ML, Hansen TH, et al. Intake of macro- and micro-nutrients in Danish vegans. *Nutr J* 2015;14:115.
5. Elorinne AL, Alfthan G, Erlund I, et al. Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians. *PLoS One* 2016;11:e0148235.
6. Schüpbach R, Wegmüller R, Berguerand C, et al. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *Eur J Nutr* 2017;56:283-93.
7. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and non-vegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl.3):516S-24S.
8. Craig WJ. Health effects of vegan diets. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1627S-33S.
9. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, et al. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3640-9.
10. Tantamango-Bartley Y, Jaceldo-Siegl K, Fan J, et al. Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:286-94.
11. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, et al. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVeG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation* 2018;137:1103-13.
12. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, et al. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutr Rev* 2013;71:110-7.
13. Appleby P, Roddam A, Allen N, et al. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1400-6.
14. Ho-Pham LT, Nguyen PL, Le TT, et al. Veganism, bone mineral density, and body composition: a study in Buddhist nuns. *Osteoporos Int* 2009;20:2087-93.
15. Mangels R, Messina V, Messina M. *The Dietitian's Guide to Vegetarian Diets. Issues and applications.* Jones & Bartlett Learning, Sudbury, MA, USA. 2011.
16. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Omega-3 Fatty Acids and Health: Fact Sheet for Health Professionals [Accessed July 2018]. 2005. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3Fatty%20AcidsandHealth-HealthProfessional/>
17. Ruiz E, Ávila JM, Valero T, et al. Macronutrient Distribution and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients* 2016;8:177.
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Evaluación nutricional de la dieta española. I. Macronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, Madrid, España. 2011.
19. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Evaluación nutricional de la dieta española. II. Micronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, Madrid, España. 2011.
20. RedBEDCA (2015) Base de Datos Española de Composición de Alimentos [accessed July 2018]. Available from: <http://www.sennutricion.org/es/2013/05/15/base-de-datos-espaola-de-composicin-de-alimentos-bedca>
21. Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, et al. Programa DIAL para valoración de dietas y cálculos de alimentación. 2016 [accessed April 2016]. Available from: <http://www.alceingenieria.net/nutricion/descarga.htm>
22. Goni L, Aray Miranda M, Martínez JA, et al. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de grupos de alimentos basado en un sistema de intercambios. *Nutr Hosp* 2016;33:1391-9.
23. Clarys P, Deliens T, Huybrechts I, et al. Comparison of Nutritional Quality of the Vegan, Vegetarian, Semi-Vegetarian, Pesco-Vegetarian and Omnivorous Diet. *Nutrients* 2014;6:1318-32.
24. Allès B, Baudry J, Méjean C, et al. (2017) Comparison of Sociodemographic and Nutritional Characteristics between Self-Reported Vegetarians, Vegans, and Meat-Eaters from the NutriNet-Santé Study. *Nutrients* 2017;9(9). pii:E1023. DOI: 10.3390/nu9091023
25. Sobiecki JG, Appleby PN, Bradbury KE, et al. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford study. *Nutr Res* 2016;36:464-77.



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Evaluación del programa chileno Vida Sana 2017 en participantes menores de 20 años después de 6 meses de intervención

Evaluation of the Chilean program "Vida Sana 2017" in participants under 20 years of age after 6 months of intervention

Fernanda Mellado Peña, Bárbara Leyton Dinamarca y Juliana Kain Berkovic

Departamento de Nutrición Pública. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile

Resumen

Introducción: el programa chileno Vida Sana (PVS) busca disminuir los factores de riesgo de enfermedades crónicas en sujetos con sobrepeso/obesidad entre 2 y 64 años de edad.

Objetivo: evaluar los resultados del PVS 2017 en menores de 20 años luego de 6 meses de intervención.

Métodos: estudio observacional analizando datos secundarios. El PVS incluyó consultas médicas, nutricionales y psicológicas (CS), exámenes de laboratorio, sesiones de actividad física (SAF) y círculos vida sana (CVS). Los sujetos se categorizaron por edad en: 2-5, 6-10 y 11-19 años. Se analizó la participación en actividades; la mejora del estado nutricional (EN) [z-IMC] y la condición física (CF) [test de marcha 6 minutos, test de salto con pies juntos y test de sentadillas en 30 segundos] según EN inicial, utilizando la "t" de Student para muestras pareadas, y la contribución de las actividades al EN y la CF (regresión logística, test de Hosmer-Lemeshow). Se utilizó el programa STATA 14.2, considerando como significativo el valor $p < 0,05$, con IC del 95 %.

Resultados: se estudiaron 13.611 sujetos (53 % de niñas). A los 6 meses, cerca de un 50 % de los participantes logró mejorar el EN y la CF. De 2 a 5 años, la asistencia a ≥ 48 SAF, 2 CS y ≥ 3 CVS aumentó significativamente la probabilidad de mejorar el EN y la CF. De 6 a 10 solo contribuyeron los CVS, y de 11 a 19 años las SAF en los sujetos inicialmente obesos.

Conclusiones: las actividades del PVS-2017 contribuyeron a la mejoría del EN y la CF solo en el grupo de 2-5 años, ya que en los de 6-10 y 11-19 años su aporte fue bajo. Solo la mitad de los sujetos que ingresan al programa logra mejorar el EN y la CF en los 6 meses de intervención.

Palabras clave:

Obesidad. Evaluación.
Estado nutricional.
Condición física.
Chile.

Abstract

Introduction: the Chilean "Programa Vida Sana" (Healthy Life Program) (PVS) seeks to reduce risk factors for chronic diseases in overweight/obese subjects between 2 and 64 years of age.

Objective: to evaluate in 2-20-year-old participants the results of the PVS applied in 2017 in relation to nutritional status and fitness after a 6-month intervention.

Methods: an observational study analyzing secondary data. During 6 months the PVS included: medical, nutritional and psychological consultations (PC), laboratory exams, physical activity sessions (PAS), and healthy life workshops (HLW). Subjects were categorized into: 2-5, 6-10, and 11-19 years. We analyzed participation in activities; improvement of nutritional status [BMI-Z] and fitness [standing long-jump test (SLJ), 6-minute walk test (6MWT), 30-second chair stand (30-SCS)] according to initial NS using Student's t-test for paired samples, and the contribution of the program's activities to NS and fitness (logistic regression, Hosmer-Lemeshow test). The STATA 14.2 program was used, with $p < 0.05$, 95 % CI, being considered significant.

Results: the sample included 13,611 (53 % girls). At 6 months about 50 % of participants improved their EN and CF. From 2 to 5 years, participation in ≥ 48 PAS, 2 PC and ≥ 3 HLW significantly increased the likelihood of improvement in NS and fitness. From 6 to 10 only HLW played a role, and from 11 to 19 only PAS in initially obese subjects.

Conclusions: the activities of PVS-2017 contributed significantly to improved NS and fitness in subjects of 2-5 years of age; however, in 6-10- and 11-19-year-old participants its contribution was low. Only half of participants improved their NS and fitness during the 6 months of intervention.

Keywords:

Obesity. Evaluation.
Nutritional status.
Fitness. Chile.

Recibido: 09-12-2019 • Aceptado: 26-12-2019

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: Agradecemos a la DIVAP del MINSAL de Chile el acceso a la base de datos que fue utilizada en esta investigación. Se agradece también a la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) la financiación de estudios de posgrado a través de CONICYT-PFCHA/Magister Nacional/2018-22180712.

Mellado Peña F, Leyton Dinamarca B, Kain Berkovic J. Evaluación del programa chileno Vida Sana 2017 en participantes menores de 20 años después de 6 meses de intervención. Nutr Hosp 2020;37(3):559-567

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02970>

Correspondencia:

Fernanda Mellado Peña. Unidad de Nutrición Pública. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Avenida El Líbano #5524. Macul, Región Metropolitana. Santiago de Chile, Chile
e-mail: fernanda.mellado@inta.uchile.cl

INTRODUCCIÓN

Chile ha evolucionado rápidamente desde una situación de altas tasas de enfermedades infecciosas, maternas e infantiles, a una de alarmantes cifras de sobrepeso, obesidad y enfermedades no transmisibles (ENT) (1). La última Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017 —aplicada a sujetos mayores de 15 años— muestra una prevalencia del sobrepeso del 39,8 %, obesidad 34,4%, diabetes 12,3%, hipertensión arterial 27,6% y sedentarismo 86,7% (2). Por otro lado, los resultados de las mediciones antropométricas realizadas en 2018 a escolares chilenos de escuelas públicas (alrededor del 70 % del total) muestran una prevalencia de la obesidad en niños de pre-kínder (4 años) del 23,7 %, en niños de kínder (5 años) del 24,6 % y en niños de primer grado (6 años) del 24,4 % (3).

En respuesta a los objetivos de la Estrategia Nacional de Salud para la década 2011-2020, el Ministerio de Salud (MINSAL) ha implementado desde el 2012 el Programa Vida Sana (PVS), siendo desde el 2015 una medida de gobierno que alcanza la cobertura nacional en todas las regiones del país (4).

El programa comenzó con una cobertura de 12.000 sujetos en el año 2012, aumentando de forma sostenida hasta la actualidad. Desde el comienzo ha ido cambiando su metodología, pasando de una intervención de 12 meses que beneficiaba a los sujetos de 6-45 años a una de 6 meses, en el 2017, a la que podían acceder beneficiarios de 2-64 años (4). De acuerdo con la información entregada por la Subsecretaría de Redes Asistenciales, el presupuesto del Programa Vida Sana 2017 fue de 9.363.821 pesos chilenos.

El ingreso al programa requiere cumplir con al menos uno de los criterios de inclusión: diagnóstico de sobrepeso u obesidad, perímetro de cintura aumentado o diagnóstico de pre-diabetes o pre-hipertensión. Además deben contar con un consentimiento informado y, en el caso de los menores de 18 años, con una carta de compromiso del padre, la madre o el tutor responsable y un asentimiento, en el caso de los usuarios de 10-17 años (5).

El PVS tiene un enfoque comunitario e interdisciplinario y beneficia a niños/as, adolescentes, adultos y mujeres posparto. Su objetivo es contribuir a reducir los factores de riesgo de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares en la población, a través de la mejora del estado nutricional y la condición física de sus beneficiarios, por medio de una serie de actividades realizadas dentro de un componente individual y grupal; estas actividades se desarrollan en centros de atención primaria y/o en establecimientos educacionales para la población de 2-19 años (5). Las principales actividades del PVS ejecutadas por el equipo multidisciplinario son:

- Componente individual:
 - *Consulta médica:* realizada por un médico al ingreso del beneficiario en el programa. Confirma la pertinencia del ingreso en el PVS y evalúa la necesidad de realizar exámenes de laboratorio.
 - *Exámenes de laboratorio:* realizados según la derivación del médico al inicio del programa. Se realizan al sexto mes solo si los iniciales resultan alterados.

- *Consultas nutricionales:* realizadas por nutricionistas al inicio y al sexto mes. En la primera consulta se realiza una evaluación del estado nutricional (EN) y se elabora un plan de alimentación; dentro de la segunda consulta se realiza una evaluación de los resultados y la adherencia, y se refuerzan las conductas positivas.
- *Consultas psicológicas:* se contemplan dos consultas realizadas por un psicólogo para identificar el funcionamiento familiar y los factores psicosociales asociados al EN.

— Componente grupal:

- *Círculos de Vida Sana:* realizados en dupla nutricionista-psicólogo, abordando estrategias para implementar una alimentación saludable y generar cambios de hábitos en los participantes. Se contemplaban cinco círculos durante los 6 meses; sin embargo, el MNSAL considera aceptable que el participante asista al menos a tres sesiones (5).
- *Sesiones de actividad física:* realizadas por un profesor de educación física o kinesiólogo. Las sesiones incorporan ejercicios cardiovasculares y están focalizadas en los grandes grupos musculares. El programa contempla 2 o 3 sesiones semanales (dependiendo de los espacios disponibles), correspondientes a 180 minutos semanales y a un total de 48-72 sesiones en los 6 meses (5).

Una evaluación realizada por la Dirección de Presupuestos (DIPRES) del programa de los años 2012-2015 señaló como aspecto crítico la adherencia al tratamiento, observando que para el año 2015 solo un 14 % de los sujetos había finalizado la intervención. Además concluyó que no existía un análisis de los resultados del programa, en relación al cumplimiento de los objetivos, que permitiera fundamentar los cambios que se han realizado en las intervenciones año a año (4).

Aun cuando las actividades para los menores y mayores de 20 años son las mismas, estas se aplican de forma distinta y la medición de los resultados en términos de estado nutricional y condición física también es diferente, razón por la cual hemos decidido presentar la evaluación del programa de forma separada. Es por ello que el objetivo de este estudio fue evaluar los resultados del programa Vida Sana 2017 en menores de 20 años luego de 6 meses de intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, longitudinal, con análisis de datos secundarios de la base de datos nacional del PVS 2017.

DETERMINACIÓN DE LA MUESTRA

Sujetos de 2-19 años que ingresaron al programa durante el 2017 con estado nutricional (EN) de sobrepeso (z -IMC > 1 < 2)

u obesidad ($z\text{-IMC} \geq 2$). De 19.625 beneficiarios que contaban con datos para la evaluación del EN (peso y talla) al inicio y al final del programa, se incluyeron finalmente 13.611 sujetos, excluyéndose a aquellos que contenían datos implausibles. Se consideró plausible un $z\text{-IMC}$ de > 1 - < 5 (6). En el caso de las pruebas de evaluación de la condición física se consideró plausible, en el test del salto con los pies juntos, la talla del niño(a) como distancia máxima alcanzada. Para el test de la marcha de 6 minutos se consideró una distancia máxima recorrida de 750 m (valor aproximado de acuerdo con las referencias chilenas, considerando un promedio $+ 2$ DE) (7), y para el test de las sentadillas en 30 segundos se consideró como plausible la realización de 1-45 sentadillas conforme a la opinión de expertos, debido a que no se encontró literatura sobre los valores plausibles para estos test. Para ambas pruebas se consideró plausible una frecuencia cardíaca (FC) previa de 60-100 latidos por minuto, y una FC posterior y de recuperación (rec) de 60-220 latidos por minuto (8) (Fig. 1).

VARIABLES ESTUDIADAS

Edad

Años cumplidos al ingreso en el programa. Se categorizó en: 2-5, 6-10 y 11-19 años.

Estado nutricional

Evaluado al inicio y al sexto mes. Se categorizó según el $z\text{-IMC}$ en: sobrepeso: $> +1$ - $< +2$ y obeso: $\geq +2$ (9). La mejora del EN se estableció, de acuerdo con las orientaciones técnicas del programa, en una mejoría del $z\text{-IMC}$ (5).

Condición física

Evaluada al inicio y al sexto mes, según los protocolos establecidos en las orientaciones del programa (10). Así, de 2 a 5 años se evaluó la CF según el test del salto con los pies juntos (SPJ), considerándose una mejoría si al sexto mes mejoraba la distancia del salto ajustado a la talla del sujeto. De 6 a 19 años se evaluó según el test de la marcha en 6 minutos (TM6M) y el test de las sentadillas en 30 segundos (TS30S), considerándose una mejoría en la CF cuando se cumplía alguna de las siguientes condiciones en cada prueba:

Test de marcha de 6 minutos (TM6M):

- Si aumenta la distancia caminada y la FC_{post} es igual o menor.
- Si aumenta la distancia caminada y mejora la capacidad de recuperación del esfuerzo (delta de recuperación ($FC_{\text{post}} - FC_{\text{rec}}$) es igual o mayor).
- Si mantiene la distancia caminada y mejora la capacidad de recuperación del esfuerzo.

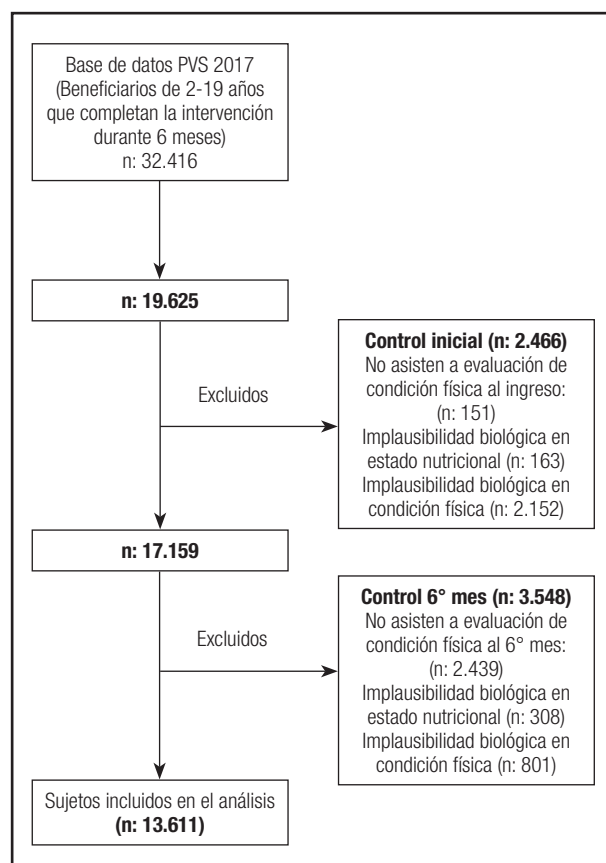


Figura 1.

Flujograma para la obtención de la muestra de estudio.

Test de sentadillas en 30 segundos (TS30S):

- Si aumentan las sentadillas y la FC_{post} es igual o menor.
- Si aumentan las sentadillas y mejora la capacidad de recuperación al esfuerzo.
- Si mantiene las sentadillas y mejora la capacidad de recuperación al esfuerzo.

Fuente de información

Registros de todos los participantes a nivel nacional, proporcionados por los profesionales del programa a través de la aplicación "Vida Sana", exportada al programa Excel, y por la División de Atención Primaria (DIVAP) del MINSAL.

Cumplimiento de actividades

Se consideró que un sujeto cumple con las actividades recomendadas cuando asiste a: exámenes de laboratorio iniciales (1); consultas psicológicas (2); sesiones de actividad física (48-72) y círculos de vida sana (3-5) durante los 6 meses de la intervención. Todos los sujetos que participaron de este estudio asistieron a una consulta médica inicial y a dos consultas nutricionales (inicial y

final) durante los 6 meses de intervención, por lo que estas no se consideraron dentro del cumplimiento de actividades.

Análisis de la información

Los datos se analizaron en el programa estadístico STATA versión 14.2. Se analizaron las variables de forma descriptiva, considerando medias, desviación estándar y frecuencias absolutas y relativas. Se realizó la prueba de la "t" de Student en las muestras pareadas para analizar la diferencia entre la evaluación inicial y la final de la intervención. Además se analizó la participación de los sujetos, así como también la mejora del EN y la CF, de acuerdo con el estado nutricional inicial. Por último se aplicaron un modelo estadístico de regresión logística y el test de Hosmer-Lemeshow para analizar la contribución de las actividades, según el EN inicial y ajustado por sexo. En todos los análisis estadísticos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ con un IC de 95 %.

RESULTADOS

Se estudiaron 13.611 sujetos cuyas características se presentan en las tablas I y II. Al analizar por sexo, la muestra estuvo conformada por un 46,9 % de varones (n: 6.387) y un 53,1 % de niñas (n: 7.224). De los grupos de edad conformados, el de 2-5 años presentó la mayor proporción, con un 49 % del total de la muestra.

Al ingreso en el programa, un 46,2 % de los sujetos (n: 6.290) presentaban sobrepeso y un 53,8 % eran obesos (n: 7.321). Para el final de la intervención, un 13 % habían alcanzado un EN normal (n: 1.777), un 42,2 % presentaban sobrepeso (n: 5.741) y un 44,8 % tenían obesidad (n: 6.093). Además se obtuvo una disminución del z-IMC de -0,3 en los varones de 2-5, 6-10 y 11-19 años, que en las niñas fue de -0,3 en los grupos de 2-5 y de 6-10 años, y de -0,2 en el de 11-19 años, que resultó estadísticamente significativa en todos los grupos de edad y sexo ($p < 0,05$).

Tabla I. Cambios en el estado nutricional y la condición física entre el ingreso y el sexto mes de intervención en los varones, según el grupo de edad

	Grupo 1: 2-5 años (n: 3144)			Grupo 2: 6-10 años (n: 2135)			Grupo 3: 11-19 años (n: 1108)		
	Pre	Post	Valor p	Pre	Post	Valor p	Pre	Post	Valor p
Edad (años), media (DE)	3,5 (1,0)	4,0 (1,1)	-	8,0 (1,4)	8,5 (1,4)	-	12,7 (1,8)	13,3 (1,9)	-
z-IMC, media (DE)	2,1 (0,8)	1,8 (0,9)	< 0,001*	2,4 (0,9)	2,1 (0,9)	< 0,001*	2,3 (0,6)	2,0 (0,7)	< 0,001*
Normopeso, n (%)	-	611 (19,4)	-	-	180 (8,4)	-	-	77 (7,0)	-
Sobrepeso, n (%)	1698 (54)	1362 (43,3)	-	690 (32,3)	721 (33,8)	-	391 (35,3)	457 (41,2)	-
Obesos, n (%)	1446 (46)	1171 (37,3)	-	1445 (67,7)	1234 (57,8)	-	717 (64,7)	574 (51,8)	-
SPJ/talla (m/m), media (DE)	0,5 (0,2)	0,6 (0,2)	< 0,001*	-	-	-	-	-	-
TM6M/talla (m/m), media (DE)	-	-	-	371,9 (77,7)	387,8 (73,7)	< 0,001*	339,0 (64,7)	353,5 (61,4)	< 0,001*
N° de S30S, media (DE)	-	-	-	22,1 (5,4)	24,6 (5,3)	< 0,001*	23,6 (5,6)	26,1 (5,4)	< 0,001*

SPJ: salto con pies juntos; TM6M: test de marcha en 6 minutos; S30S: sentadillas en 30 segundos; DE: desviación estándar. *Test de la t de Student para muestras pareadas ($p < 0,05$).

Tabla II. Cambios en el estado nutricional y la condición física entre el ingreso y el sexto mes de intervención en las niñas, según el grupo de edad

	Grupo 1: 2-5 años (n: 3530)			Grupo 2: 6-10 años (n: 2117)			Grupo 3: 11-19 años (n: 1577)		
	Pre	Post	Valor p	Pre	Post	Valor p	Pre	Post	Valor p
Edad (años) (media (DE))	3,5 (1,0)	4,0 (1,1)	-	7,9 (1,4)	8,5 (1,6)	-	13,9 (2,5)	14,5 (2,7)	-
z-IMC (media (DE))	2,0 (0,8)	1,7 (0,9)	< 0,001*	2,2 (0,8)	2,0 (0,7)	< 0,001*	2,1 (0,6)	1,9 (0,7)	< 0,001*
Normopeso, n (%)	-	600 (17)	-	-	181 (8,6)	-	-	128 (8,1)	-
Sobrepeso, n (%)	2000 (56,7)	1642 (46,5)	-	818 (38,6)	859 (40,6)	-	693 (43,9)	700 (44,4)	-
Obesos, n (%)	1530 (43,3)	1288 (36,5)	-	1299 (61,4)	1077 (50,8)	-	884 (56,1)	749 (47,5)	-
SPJ/talla (m/m), media (DE)	0,6 (0,2)	0,5 (0,2)	< 0,001*	-	-	-	-	-	-
TM6M/talla (m/m), media (DE)	-	-	-	371,5 (75,5)	388,9 (71,3)	< 0,001*	338,1 (58,8)	354,0 (57,1)	< 0,001*
N° de S30S, media (DE)	-	-	-	21,7 (5,3)	24,2 (5,4)	< 0,001*	22,7 (5,1)	25,3 (5,1)	< 0,001*

SPJ: salto con pies juntos; TM6M: test de marcha en 6 minutos; S30S: sentadillas en 30 segundos; DE: desviación estándar. *Test de la t de Student para muestras pareadas ($p < 0,05$).

Tabla III. Mejora del estado nutricional y de las pruebas de condición física de acuerdo con las orientaciones técnicas del Programa Vida Sana 2017, según grupos de edad y estado nutricional inicial

Grupos de edad y estado nutricional inicial	Estado nutricional ¹	Condición física ²	Estado nutricional + Condición física
	Mejora n (%)	Mejora n (%)	Mejora n (%)
<i>Grupo 1 (2-5 años)</i>			
Sobrepeso	2582 (69,8)	3066 (82,9)	2140 (57,9)
Obesidad	2161 (72,6)	2430 (81,7)	1758 (59,1)
Valor p	0,0168*	0,2283	0,3291
<i>Grupo 2 (6-10 años)</i>			
Sobrepeso	1059 (70,2)	920 (61,0)	649 (43,04)
Obesidad	2209 (80,5)	1707 (62,1)	1370 (49,9)
Valor p	< 0,001*	0,4409	< 0,001*
<i>Grupo 3 (11-19 años)</i>			
Sobrepeso	829 (76,5)	733 (67,6)	546 (50,4)
Obesidad	1295 (80,9)	1055 (65,9)	835 (52,1)
Valor p	0,0058*	0,3529	0,3636

¹La mejora del estado nutricional (EN) se consideró de acuerdo con la mejora del z-IMC. ²La mejora de la condición física (CF) se consideró de acuerdo con las pruebas indicadas en cada grupo de edad: SPJ/talla (2-5 años), TM6M/talla y TS30S (6-19 años). *Test de proporciones ($p < 0,05$).

Al analizar el cambio en la CF se observaron diferencias significativas en el test del SPJ ajustado según la talla (-0,1 m/m) en los menores de 2-5 años. En el grupo de 6-19 años se encontraron diferencias significativas en la distancia recorrida en el TM6M ajustado a la talla (14,5-17,4 m/m) y también en el número de sentadillas en el TS30S (2,5-2,6), al analizar el cambio entre la evaluación inicial y al sexto mes, en los distintos grupos de edad ($p < 0,05$).

La proporción de participantes del programa que al final de la intervención logró mejorar el EN y la CF (según las orientaciones técnicas del programa) fue superior en aquellos con obesidad inicial en todos los grupos de edad. Sin embargo, solo se observaron diferencias significativas en el grupo de 6-10 años, donde un 43,04 % de los menores con sobrepeso frente a un 49,9 % de los obesos lograron mejorar ambos parámetros ($p < 0,05$) (Tabla III).

La participación de los sujetos en las actividades estipuladas del programa se describe en la tabla IV. Dentro del componente individual se observó que una mayor cantidad de los menores que ingresaron con obesidad asistieron a realizarse exámenes de laboratorio en comparación con los sujetos que ingresaron con sobrepeso, observándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0,05$). Además se observó que, a medida que la edad aumenta, el porcentaje de sujetos que acudieron a realizarse exámenes se incrementó; así, en el grupo de 2-5 años un 18,7 % de los menores con sobrepeso y un 22,8 % de los obesos se realizaron exámenes iniciales, mientras que en el grupo de 11-19 años un 49,3 % de los menores con EN de sobrepeso y un 56,1 % de los obesos se los realizaron.

En relación a la participación en las consultas psicológicas individuales, igualmente se observó un aumento de la asistencia a las sesiones a mayor edad de los participantes. De acuerdo con el EN inicial, se observó también una mayor participación de los menores obesos en comparación con aquellos otros con sobrepeso, observándose diferencias significativas en todos los grupos de edad ($p < 0,05$).

Al analizar la participación en el componente grupal no se observaron diferencias significativas en la asistencia a las sesiones de actividad física entre los menores con sobrepeso y con obesidad inicial. En cuanto a los círculos de vida sana, en todos los grupos se observó una mayor participación entre los beneficiarios que ingresaron con EN de sobrepeso, observándose una diferencia estadísticamente significativa en los grupos de 6-10 y de 11-19 años ($p < 0,05$) (Tabla IV).

Los modelos de regresión logística muestran cómo influyó la participación en las actividades del programa en la mejora del EN y la CF. En el grupo de 2-5 años, aquellos que ingresaron con sobrepeso y que asistieron a ≥ 48 sesiones de actividad física (OR: 1,4 (IC: 1,14-1,64)), 2 sesiones individuales con el psicólogo (OR: 1,2 (IC: 1,03-1,40)) y ≥ 3 círculos de vida sana (OR 1,4 (IC: 1,17-1,72)) tuvieron más probabilidades de mejorar en el EN y la CF que aquellos otros que no cumplieron con las actividades estipuladas. En aquellos que ingresaron con obesidad, resultaron significativas las mismas actividades; sin embargo, en este modelo no se consideró como variable el lugar donde fueron realizadas las actividades debido a que el modelo no tenía un buen ajuste (Tabla V).

Tabla IV. Participación de beneficiarios en las actividades del Programa Vida Sana 2017, según grupo de edad y estado nutricional inicial

El valor entre paréntesis es el número recomendado por el programa	Participación en actividades del Componente Individual		Participación en actividades del Componente Grupal	
	Exámenes (1)	Consultas psicológicas (2)	Sesiones de actividad física (48-72)	Círculos Vida Sana (3- 5)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Grupo 1 (2-5 años)</i>				
Sobrepeso	692 (18,7)	1047 (28,3)	1126 (30,45)	1610 (43,5)
Obesidad	677 (22,8)	987 (33,2)	925 (31,1)	1264 (42,5)
Valor p	< 0,001*	< 0,001*	0,7130	0,8377
<i>Grupo 2 (6-10 años)</i>				
Sobrepeso	531 (35,2)	536 (35,5)	419 (27,8)	758 (50,3)
Obesidad	1238 (45,1)	1145 (41,2)	778 (28,3)	1204 (43,9)
Valor p	< 0,001*	< 0,001*	0,6938	< 0,001*
<i>Grupo 3 (11-19 años)</i>				
Sobrepeso	535 (49,3)	465 (42,9)	245 (22,6)	482 (44,5)
Obesidad	898 (56,1)	773 (48,3)	385 (24,0)	604 (37,7)
Valor p	0,0006*	0,0060*	0,3857	0,0005*

*Test de proporciones ($p < 0,05$).**Tabla V.** Modelos de regresión logística de las actividades del Programa Vida Sana 2017 y su efecto sobre la mejora del estado nutricional y la condición física, según el grupo de edad y el estado nutricional inicial¹

	Grupo 1: 2-5 años		Grupo 2: 6-10 años		Grupo 3: 11-19 años	
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6
Estado nutricional inicial	Sobrepeso	Obesidad	Sobrepeso	Obesidad	Sobrepeso	Obesidad
Variables	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)
<i>Asistencia a sesiones de actividad física</i>						
25-47 sesiones en 6 meses	1,03 (0,87-1,22)	1,2 (0,97-1,41)	1,0 (0,79-1,34)	1,1 (0,94-1,36)	1,3 (0,94-1,66)	1,2 (0,95-1,53)
≥ 48 sesiones en 6 meses	1,4 (1,14-1,64)*	1,3 (1,09-1,64)*	1,2 (0,88-1,60)	1,2 (0,94-1,43)	1,1 (0,80-1,57)	1,3 (1,00-1,68)*
<i>Asistencia a consulta psicológica individual</i>						
2 sesiones	1,2 (1,03-1,40)*	1,3 (1,08-1,49)*	0,9 (0,70-1,12)	0,9 (0,78-1,07)	1,0 (0,80-1,32)	1,1 (0,87-1,31)
<i>Asistencia a círculos vida sana</i>						
Asistencia a 1 o 2 círculos	1,4 (1,14-1,66)*	1,3 (1,03-1,58)*	1,4 (1,02-2,01)*	1,3 (1,02-1,59)*	1,1 (0,76-1,54)	0,9 (0,70-1,20)
Asistencia a ≥ 3 círculos	1,4 (1,17-1,72)*	1,3 (1,00-1,55)*	1,3 (0,91-1,79)	1,2 (0,94-1,48)	1,3 (0,93-1,93)	1,0 (0,76-1,34)
<i>Sexo</i>						
Mujer	0,9 (0,87-1,13)	1,0 (0,87-1,17)	1,16 (0,95-1,43)	1,2 (0,99-1,33)	1,1 (0,88-1,47)	0,8 (0,69-1,03)
<i>Lugar físico donde se realizaron las actividades</i>						
Establecimiento educacional	1,0 (0,88-1,22)	*Variable no considerada	1,1 (0,84-1,41)	0,9 (0,77-1,08)	0,7 (0,56-0,94)*	1,0 (0,82-1,23)
<i>Test de bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow)</i>	0,0618 [†]	0,1010 [†]	0,4198 [†]	0,5893 [†]	0,1424 [†]	0,6281 [†]

¹Ajustado por sexo. Categorías de referencia: sesiones de actividad física: < 24 sesiones en 6 meses; asistencia a consulta psicológica individual: 1 sesión; asistencia a círculos de vida sana: no asiste; sexo: hombre; lugar físico donde se realizan actividades: CESFAM (Centro de salud familiar (atención primaria)). Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; EN: estado nutricional, * $p < 0,05$; [†]Valor de p en test de Hosmer-Lemeshow.

Para aquellos de 6-10 años que ingresaron con EN de sobrepeso u obesidad, solo resultó significativa la asistencia a los círculos de vida sana. Así, los que asistieron a 1-2 círculos tuvieron más probabilidades de mejorar el EN y la CF que aquellos que no asistieron (Tabla V).

En el grupo de 11-19 años, entre aquellos que ingresaron con sobrepeso solo resultó significativa la variable relacionada con el lugar físico donde se llevaron a cabo las actividades. Así, se observó un 30 % menos de probabilidades de mejorar el EN y la CF en los casos en que las actividades se llevaron a cabo en el establecimiento educacional (OR: 0,7 (IC: 0,56-0,94)). Entre los sujetos que ingresaron con obesidad, solo resultó significativa la variable de asistencia a las sesiones de actividad física; así, hubo 1,3 veces más probabilidades de mejorar el EN y la CF entre aquellos que asistieron a ≥ 48 sesiones en los 6 meses.

DISCUSIÓN

El PVS es una iniciativa preventiva de enfermedades crónicas que tiene como objetivo mejorar el estado nutricional y la condición física de sus beneficiarios (5). Para lograr el impacto esperado se pretende que los sujetos participen en un mínimo número de actividades y completen el periodo de intervención de 6 meses.

El programa logró mejoras significativas del EN de los beneficiarios de entre 2 y 19 años con una reducción de -0,2 a -0,3 del puntaje del z-IMC. Estos resultados concuerdan con otros estudios nacionales. Es así como en un estudio piloto de 2011 para el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil y en una evaluación del PVS de 2016 se observaron reducciones del z-IMC de -0,2 a -0,4 puntos en las intervenciones de 4 meses (11,12).

Diversos estudios han determinado la magnitud de la disminución de z-IMC equivalente a lograr un cambio clínicamente significativo. Una revisión retrospectiva de 394 niños/as y adolescentes de entre 5 y 19 años de edad, sometidos a un tratamiento ambulatorio multidisciplinario, plantea que una reducción mayor de -0,15 en el z-IMC se asocia a mejorías del sistema cardiovascular y metabólico (13). Un panel de expertos alemanes determinó que una reducción de -0,2 en el z-IMC es clínicamente significativa y comparable a una pérdida de peso del 5 % en los adultos (14). Según estos antecedentes, podemos mencionar que los cambios observados en este estudio corresponderían a mejoras clínicamente significativas; sin embargo, una reciente revisión sistemática que incluyó intervenciones en individuos obesos de 4 a 19 años establece que una disminución de al menos 0,6 en el z-IMC implicaría una reducción de masa grasa, lo cual, en general, se alcanza muy muy pocas veces con las intervenciones (15).

Por otro lado, al evaluar la mejora del estado nutricional de acuerdo con las orientaciones técnicas del PVS, se observó que cerca de un 70 % logran la mejoría debido a que el programa utiliza como criterio solo una mejora del z-IMC. Un resultado similar se obtuvo en un estudio conducido por Stovitz y cols. en 2014, donde un 72 % de los niños/as de entre 4 y 9 años, participantes en un programa de intervención consistente en entrevistas moti-

vacionales y llamadas telefónicas a los padres, logró reducir el z-IMC promedio durante un periodo de 3 meses (16).

Al comparar los resultados obtenidos, según el EN inicial de los participantes, se observaron diferencias significativas en la proporción de sujetos que lograron mejorar su EN en todos los grupos de edad, siendo aquellos con obesidad inicial quienes en mayor proporción lograron disminuir el z-IMC. En este sentido, un estudio canadiense que incluyó 453 niños/as y adolescentes de entre 2 y 18 años encontró, dentro de sus principales resultados, que quienes ingresaban a un programa de intervención de tipo "multicomponentes" con un mayor z-IMC inicial lograban una reducción significativamente mayor del z-IMC, lo cual coincide con los resultados de este estudio (17).

En nuestro estudio se obtuvieron mejoras significativas de la condición física. En el grupo de 2-5 años, en el test SPJ ajustado según la talla, se observó una diferencia de 0,1 m/m al comparar el test inicial con el mismo realizado al sexto mes. Sin embargo, no fue posible comparar estos resultados con los de otros artículos (Cadenas-Sánchez y cols. y Latorre-Román y cols.) debido a que los valores obtenidos no habían sido ajustados conforme a la talla (18,19). Resulta relevante mencionar, además, que en estos estudios la prueba del SPJ se utiliza en los preescolares desde los 3 años de edad. Esto se debe a que recién a los 2 años y 6 meses comienzan a saltar, por lo que se sugiere revisar el uso de esta prueba para evaluar a preescolares de 2 años (20).

En el grupo de 6-19 años también se obtuvieron, en promedio, mejoras estadísticamente significativas tanto en el TM6M (14,5-17,4 m/m) como en el TS30S (2,5-2,6). Un estudio chileno que incluyó el seguimiento de una intervención educativa de prevención de la obesidad en 796 niños de entre 4 y 10 años de edad, mostró incrementos significativos de 10 m en el TM6M (21). Se han reportado valores promedio de TM6M en los niños/as y adolescentes chilenos de entre 6 y 14 años; sin embargo, los valores no están ajustados según la talla, por lo que no es posible compararlos con los obtenidos en este estudio (7).

Por otro lado, en el caso del TS30S, la mayoría de los estudios utilizan esta prueba en poblaciones con patologías y/o adultos mayores (22); sin embargo, también se utilizó en un estudio australiano para comparar la condición física de adolescentes de 11 a 17 años que presentaban síntomas músculo-esqueléticos con el fin de compararlos con aquellos que no los presentaban. Los resultados de ese estudio mostraron que en el grupo sano, el promedio de sentadillas fue 24,6, lo cual es similar a lo observado en nuestro estudio (23).

La mejora de la CF—según las orientaciones del programa—fue > 60 % en los distintos grupos de edad. Vale la pena mencionar que se recomienda que la evaluación de la CF deba incluir componentes de capacidad aeróbica, músculo-esquelética y motora, y de composición corporal (24). Por este motivo, resulta importante revisar las pruebas que se aplican en la evaluación de la CF para poder evaluar si la mejora obtenida resulta clínicamente significativa.

En cuanto a la participación de los beneficiarios en las actividades del programa, se observó que la realización de exámenes

de laboratorio aumentó con la edad de los sujetos y con el mayor exceso de peso (obesidad vs. sobrepeso). Es importante mencionar que es el médico en la consulta inicial quien deriva a la realización de exámenes; por lo tanto, la mayor participación de los obesos puede deberse a que, efectivamente, a mayor exceso de peso existe un mayor riesgo de patologías (25).

En relación con las sesiones de actividad física, solo un tercio de los beneficiarios cumplió con la recomendación, porcentaje que es inferior al observado en una evaluación del PVS de 2016, donde cerca de un 50 % cumplieron con lo recomendado (12). Aun cuando hubo entre los sujetos que ingresaron con sobrepeso un porcentaje mayor que cumplieron con la participación recomendada en los círculos de vida sana en los grupos de 6-10 y 11-19 años, tan solo cerca de un 40 % de los participantes en el programa cumplió con lo estipulado. Respecto a la participación en las consultas psicológicas, se observó que a mayor exceso de peso, mayor fue la participación; sin embargo, menos de la mitad de los participantes del programa cumplieron con la recomendación. En este sentido, es importante mencionar que, en el caso de los menores de 19 años, estos deben ir acompañados por sus padres y/o tutores, por lo que la participación está condicionada por la disponibilidad de estos para asistir a las sesiones.

Al analizar la contribución de las actividades, en el grupo de 2-5 años, si un sujeto que ingresaba al programa asistía a las actividades estipuladas, tenía significativamente más probabilidades de lograr mejorar su EN y CF. En aquellos de 6-10 y 11-19 años, la contribución de las actividades resultó muy baja, por lo que la mejora del EN y la CF pudo deberse a otros factores que no se consideraron en el modelo. Diversas revisiones, enfocadas a evaluar intervenciones orientadas a la actividad física, la dieta y los cambios de hábitos en niños/as y adolescentes de entre 6 y 17 años, concluyen que es importante realizar intervenciones más específicas en estos grupos de edad, donde además de incluir la actividad física y los cambios alimentarios resulta esencial involucrar a la familia, ya que con ellos se sociabiliza el consumo de alimentos (25-27).

Resulta importante señalar que en el grupo de 11-19 años se observó una menor probabilidad de mejorar el EN y CF la cuando la intervención se realizó en establecimientos educacionales, lo cual no se observó en los demás grupos. En este sentido es importante mencionar que cerca de un 75 % de los participantes de 2-5 años recibió la intervención en el establecimiento educacional, disminuyendo este porcentaje a medida que aumentaba la edad; así, en el grupo de 11-19 años, un 50 % de los participantes recibió la intervención en colegios o escuelas (resultados no mostrados).

Se recomienda evaluar con mayor certeza esta variable en las futuras investigaciones, ya que los resultados obtenidos en este estudio no son concordantes con los de la literatura actual, donde se recomienda realizar este tipo de intervenciones en los lugares habituales (27,28).

Es necesario mencionar algunas limitaciones. Debido a que este estudio corresponde a un análisis de datos secundarios, no fue posible verificar que las metodologías utilizadas por los

profesionales del programa en cada establecimiento hayan estado debidamente estandarizadas. Además, es importante comentar que la base de datos inicial contenía errores de registro, encontrándose sujetos que no cumplían con los criterios de ingreso definidos por el programa y datos implausibles tanto en las evaluaciones del EN como de la CF. Por último, una limitación importante, es que la mejora del EN considera solo una mejora del z-IMC, lo cual no es clínicamente significativo.

En futuras intervenciones es recomendable mejorar la calidad de los datos registrados a través de la estandarización de los procedimientos de recolección y de registro de datos, para evitar la pérdida de información que podría resultar valiosa para evaluar programas nacionales. Además, resulta importante establecer parámetros para considerar la mejora clínica del estado nutricional y la condición física, de modo que los objetivos planteados impliquen una mejora clínica de ambos parámetros.

Se puede concluir que las actividades llevadas a cabo por el Programa Vida Sana 2017 contribuyeron solo a la mejora del EN y la CF en el grupo de 2-5 años, ya que en los grupos de 6-10 y de 11-19 años de edad su aporte no fue significativo. Además, solo la mitad de los sujetos que ingresaron al programa lograron mejorar en términos de EN y CF durante los 6 meses de la intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vio F, Albala C. Nutrition policy in the Chilean transition. *Public Health Nutr* 2000;49-55. DOI: 10.1017/S1368980000000070
2. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS 2016-2017. Santiago, Chile. [Consultado el 10 de mayo del 2019] [Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf].
3. Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas. Mapa Nutricional 2018: Resumen estado nutricional. Santiago, Chile. [Consultado el 25 de mayo del 2019] [Disponible en: https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2013/03/Mapa-Nutricional2018_Junaeb_21.02.pdf].
4. Dirección de Presupuestos. Evaluación Programa Vida sana: Intervenciones en factores de riesgo de enfermedades no transmisibles en niños(as), adolescentes, adultos y mujeres post-parto 2016. Santiago, Chile. [Consultado el 25 de abril del 2019] [Disponible en: http://www.dipres.gob.cl/597/articulos-149542_informe_final.pdf].
5. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Redes Asistenciales. División de Atención Primaria. Orientaciones Técnicas Programa Vida Sana: Intervención en Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles; 2017. Santiago, Chile.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO Child Growth Standards STA-TA igrowup package. [Consultado el 25 de mayo del 2019] [Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/software/readme_stata.pdf].
7. Gatica D, Puppo H, Villarroel G, San Martín I, Lagos R, et al. Valores de referencia del test de marcha de seis minutos en niños sanos. *Rev Med Chile* 2012;140(8):1014-21. DOI: 10.4067/S0034-98872012000800007
8. Merí A. Fundamentos de fisiología de la actividad física y el deporte. Editorial Médica Panamericana; 2005. 150p.
9. Ministerio de Salud. Patrones de crecimiento para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes desde el nacimiento hasta los 19 años de edad. Septiembre, 2018. [Consultado el 25 de mayo del 2019] [Disponible en: http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2018/07/2018.06.14-PAC_Interior-con-lineas-de-corte-14-julio3.pdf].
10. Ministerio de Salud. Orientaciones y Lineamientos Programa Vida Sana: Intervención en Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles 2015. Santiago, Chile. [Consultado el 25 de mayo del 2019] [Disponible en: http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2018/01/015_OT-Vida-Sana.pdf].

11. Marín V, Rodríguez L, Buscaglione R, Aguirre M, Burrows R, Hodgson M, et al. Programa MINSAL-FONASA para tratamiento de la obesidad infanto-juvenil. *Rev Chil Pediatr* 2011;82(1):21-8. DOI: 10.4067/S0370-41062011000100003
12. Cañuecar S. Evaluación de resultados del Programa Vida Sana 2013 del Ministerio de Salud de Chile sobre el estado nutricional y parámetros metabólicos de sus beneficiarios. [Consultado el 23 de mayo del 2019] [Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/140459>].
13. Kirk S, Zeller M, Claytor R, Santangelo M, Khoury PR, Daniels SR. The relationship of health outcomes to improvement in BMI in children and adolescents. *Obes Res* 2005;13(5):876-82. DOI: 10.1038/oby.2005.101
14. US Preventive Services Task Force, Grossman D, Bibbins-Domingo K, Curry S, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Obesity in Children and Adolescents US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017;317(23):2417-26. DOI: 10.1001/jama.2017.6803
15. Birch L, Perry R, Hunt LP, Matson R, Chong A, Beynon R, et al. What change in body mass index is associated with improvement in percentage body fat in childhood obesity? A meta-regression. *BMJ Open* 2019;9:e028231. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028231
16. Stovitz SD, Berge JM, Wetzsteon RJ, Sherwood NE, Hannan PJ, Himes JH, et al. Stage 1 Treatment of Pediatric Overweight and Obesity: A Pilot and Feasibility Randomized Controlled Trial. *Child Obes* 2014;10(1):50-7. DOI: 10.1089/chi.2013.0107
17. Mameli C, Krakauer JC, Krakauer NY, Bosetti A, Ferrari CM, Schneider L, et al. Effects of a multidisciplinary weight loss intervention in overweight and obese children and adolescents: 11 years of experience. *PLOS ONE* 2017;12(7):e0181095. DOI: 10.1371/journal.pone.0181095
18. Cadenas-Sánchez C, Artero E, Concha F, Leyton B, Kain J. Anthropometric characteristics and physical fitness level in relation to body weight status in Chilean preschool children. *Nutr Hosp* 2015;32(1):346-53.
19. Latorre-Román PÁ, García-Pinillos F, Mora-López D. Reference Values of Standing Long Jump in Preschool Children: A Population-Based Study. *Pediatr Exerc Sci* 2017;29(1):116-20. DOI: 10.1123/pes.2016-0076
20. Organización Panamericana de Salud. Manual para la vigilancia del desarrollo infantil (0-6 años); 2011. [consultado el 25 de mayo del 2019] [Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/manual-vigilancia-desarrollo-infantil-aiepi-2011.pdf>].
21. Lobos L, Leyton B, Kain J, Vio F. Evaluación de una intervención educativa para la prevención de la obesidad infantil en escuelas básicas de Chile. *Nutr Hosp* 2013;28(3):1156-64.
22. Tetsuharu N, Naoto K, RPT, Masataka A. The Reference Values for the Chair Stand Test in Healthy Japanese Older People: Determination by Meta-analysis. *J Phys Ther Sci* 2014;26(11):1729-31. DOI: 10.1589/jpts.26.1729
23. Baldwin J, McKay M, Moloney N, Hiller C, Nightingale E, Burns J, et al. Reference values and factors associated with musculoskeletal symptoms in healthy adolescents and adults. *Musculoskelet Sci Pract* 2017;29:99-107. DOI: 10.1016/j.msksp.2017.03.010
24. Ruiz JR, España Romero V, Castro Piñero J, Artero EG, Ortega FB, Cuenca García M, et al. Batería ALPHA-Fitness: test de campo para la evaluación de la condición física relacionada con la salud en niños y adolescentes. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1210-4.
25. Sahoo K, Sahoo B, Kumar A, Yasin N, Kumar R, Singh A. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care* 2015;4(2):187-92. DOI: 10.4103/2249-4863.154628
26. Rocha Silva D, Martín-Matillasa M, Carbonell-Baeza A, Aparicio V, Delgado-Fernández M. Efectos de los programas de intervención enfocados al tratamiento del sobrepeso/obesidad infantil y adolescente. *Rev Andal Med Deporte* 2014;7(1):33-43. DOI: 10.1016/S1888-7546(14)70058-9
27. Mead E, Brown T, Rees K, Azevedo L, Whittaker V, Jones D, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD012651. DOI: 10.1002/14651858.CD012651
28. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD01269. DOI: 10.1002/14651858.CD012691



Trabajo Original

Estatus férrico, cambios ponderales y composición corporal durante la recuperación de la anemia en un modelo experimental: efecto de la leche fermentada de cabra o vaca

Iron status, weight changes and body composition during anemia recovery in an experimental model: the effect of fermented goat or cow milk

María Robles Rebollo, Inmaculada López-Aliaga, Javier Díaz-Castro, Jorge Moreno-Fernández y María José Muñoz Alférez

Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos José Mataix. Universidad de Granada. Granada

Resumen

Introducción: la anemia constituye un problema de salud pública a nivel mundial y, aunque la dieta sigue siendo el principal determinante del estatus férrico del organismo, la adiposidad y la composición corporal también podrían ser determinantes adicionales del estado del hierro. La dieta juega un papel clave en la composición corporal, además de afectar al balance energético; sin embargo, todavía hay información limitada sobre la influencia de determinados alimentos y nutrientes específicos, como los productos lácteos fermentados.

Objetivo: determinar la relación entre el estatus férrico, cambios ponderales, ingesta, índice hepatosomático y composición corporal durante la recuperación de la anemia ferropénica con dietas basadas en leche fermentada de cabra o vaca.

Material y métodos: sesenta ratas macho Wistar albinas se han distribuido en dos grupos experimentales (control y anémico) y se han alimentado durante 40 días con dieta AIN-93G con contenido de hierro normal (45 mg/kg de dieta) o bajo (5 mg/kg de dieta). Posteriormente, ambos grupos experimentales se alimentaron durante 30 días con dietas basadas en leche fermentada de cabra o vaca. Se han determinado los parámetros hematológicos y bioquímicos relacionados con el estatus de hierro, así como los cambios ponderales y la ingesta de alimento, la relación hepatosomática y la composición corporal.

Resultados: el índice hepatosomático fue mayor en el grupo anémico ($p < 0,05$). En ambos grupos de animales alimentados con dieta de leche fermentada de cabra, el índice hepatosomático fue mayor ($p < 0,001$) debido a un menor peso corporal ($p < 0,01$) y a un mayor peso del hígado ($p < 0,001$). La ingesta de alimento, la ganancia de peso y la grasa corporal fueron menores en el grupo anémico ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, respectivamente), mientras que la masa magra, el agua libre y el agua total fueron mayores (masa magra: $p < 0,01$; agua libre y total: $p < 0,001$). En ambos grupos de animales alimentados con dieta basada en leche fermentada de cabra, el peso y la grasa corporal fueron menores ($p < 0,001$), mientras que los porcentajes de masa magra, agua libre y agua total fueron mayores (masa magra: $p < 0,01$; agua libre y total: $p < 0,001$).

Conclusión: la ferodeficiencia disminuyó la ganancia de peso, la masa magra y la grasa corporal, indicando menores almacenes de energía. La dieta basada en leche fermentada de cabra recupera más eficientemente el nivel de hierro durante la recuperación de la ferodeficiencia, disminuye la adiposidad y aumenta el gasto energético.

Palabras clave:

Leche fermentada de cabra o vaca. Anemia ferropénica nutricional. Cambios ponderales. Índice hepatosomático. Composición corporal.

Recibido: 26/07/2019 • Aceptado: 23/09/2019

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por la Junta de Andalucía en el marco del Proyecto de Excelencia P11-AGR-7648. M. Rebollo y J. Moreno Fernández desean mostrar su agradecimiento al Programa de Doctorado en "Nutrición y Ciencias de los Alimentos" de la Universidad de Granada.

Robles Rebollo M, López-Aliaga I, Díaz-Castro J, Moreno-Fernández J, Muñoz Alférez MJ. Estatus férrico, cambios ponderales y composición corporal durante la recuperación de la anemia en un modelo experimental: efecto de la leche fermentada de cabra o vaca. *Nutr Hosp* 2020;37(3):568-576

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02817>

Correspondencia:

María Inmaculada López Aliaga. Departamento de Fisiología e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix". Centro de Investigación Biomédica. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avda. del Conocimiento, s/n. 18100 Armilla, Granada
e-mail: milopez@ugr.es

Abstract

Background: anemia is a public health problem worldwide and although diet is still the main determinant of iron status in the body, recent studies suggest that adiposity and body composition could be additional determinants of iron status. Diet plays a key role in body composition, but in addition to affecting the body's energy balance, there is still limited information on the influence of specific foods and nutrients, and in this sense dairy products are an important group of foods and an important source of nutrients in the diet.

Objective: to provide detailed information on iron status, body changes, food intake, hepatosomatic index, and body composition during recovery from severe iron deficiency anemia with fermented cow or goat milk.

Material and methods: sixty male Wistar albino rats were divided into two experimental groups (control and anemic) and fed *ad libitum* an AIN-93G diet for 40 days, receiving a normal Fe diet (45 mg/kg of diet) or a low-Fe diet (5 mg/kg of diet), respectively. After induction of anemia, both the control and anemic groups were additionally fed for 30 days either a fermented cow milk-based or fermented goat milk-based diet with normal Fe content. Hematological and iron-related biochemical parameters, weight changes, food intake, hepatosomatic index, and body composition were assessed.

Results: the hepatosomatic index was higher in the anemic group versus the control group ($p < 0.05$). In both groups fed a fermented goat milk-based diet the hepatosomatic index was higher ($p < 0.001$) due to lower body weight ($p < 0.01$) and a higher liver weight ($P < 0.001$). Food intake, weight gain, and total body fat were lower ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively), whereas lean mass and free and total water were higher (lean mass: $p < 0.01$; free and total water: $p < 0.001$) in the anemic group as compared to the control group. In both animal groups fed a fermented goat milk-based diet body weight and body fat were lower ($p < 0.001$) and the percentages of lean mass and free water and total water were higher (lean mass: $p < 0.01$; free and total water: $p < 0.001$).

Conclusion: iron deficiency decreased weight gain, lean mass, and body fat, indicating lower energy stores. Fermented goat milk-based diet recovers more efficiently iron status, decreased adiposity, and increased energy expenditure.

Keywords:

Fermented goat or cow milk. Nutritional ferropenic anemia. Body weight changes. Hepatosomatic index. Body composition.

INTRODUCCIÓN

La anemia constituye un problema de salud pública a nivel mundial. La deficiencia de hierro, en particular, se ha considerado durante mucho tiempo como una de las principales causas de anemia en la mayoría de las poblaciones (1). Por otra parte, aunque la dieta sigue siendo el principal determinante del estatus férrico del organismo, la adiposidad y la composición corporal podrían ser también un determinante adicional del estado del hierro. Existe una relación inversa entre el estado del hierro y la composición corporal, que implica una necesidad de mayores requerimientos de hierro en los individuos con un alto índice de masa corporal. En este sentido, el exceso de grasa puede provocar respuestas inflamatorias y afectar al estatus del hierro. Uno de los mecanismos clave que explica esta relación tiene como eje central a la hepcidina, un regulador clave por el cual la inflamación causa deficiencia de hierro en los individuos con alto contenido de grasa corporal (2). La dieta juega un papel clave en la composición corporal pero, además de afectar al balance energético, la información sobre la influencia de determinados alimentos y nutrientes específicos es aún limitada y, en este sentido, los productos lácteos constituyen un importante grupo de alimentos y son una importante fuente de nutrientes en la dieta (3). Desafortunadamente, en la actualidad el consumo de productos lácteos se encuentra a veces disminuido por las preocupaciones relacionadas con el riesgo de obesidad y los trastornos metabólicos. Sin embargo, varios estudios observacionales y transversales han revelado una asociación inversa entre el consumo de productos lácteos y la composición corporal (4), aunque muchos aspectos de la fisiología de la composición corporal durante el consumo de estos productos lácteos siguen sin estar completamente claros. Incluso en algunos estudios que se centran en los cambios o el mantenimiento del peso corporal se han publicado resultados contradictorios (5).

Como se ha descrito previamente, la adiposidad podría ser un factor determinante del estatus férrico, por lo que sería interesante

evaluar la relación entre el metabolismo del hierro y la composición corporal durante la recuperación de la anemia ferropénica nutricional con dietas basadas en leche fermentada de cabra o vaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO EXPERIMENTAL

Los protocolos de manejo, cuidado y sacrificio de los animales empleados fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Granada de acuerdo con las directrices comunitarias de la Unión Europea (Declaración de Helsinki, Directiva UE 2010/63/EU para experimentos con animales).

Período pre-experimental (PPE)

Se han utilizado 60 ratas albinas macho de la raza Wistar (*Rattus norvegicus*) recién destetadas, que fueron divididas al azar en dos grupos experimentales (grupo control y grupo anémico) y alimentadas *ad libitum* durante 40 días con dieta AIN-93G con contenido normal de hierro (45 mg/kg de dieta) (6) o contenido bajo de hierro (5 mg/kg de dieta), respectivamente.

Período experimental (PE)

Ambos grupos experimentales (control y anémico) se alimentaron durante 30 días con dietas basadas en leche fermentada de vaca o cabra, dado los beneficios sobre la salud que posee la fermentación láctica.

Se proveyó agua bidestilada *ad libitum* mientras que la dieta se suministró con la metodología *pair-feed*, de manera que los animales ingirieran el 80 % de la ingesta media de cada período al día,

para evitar las diferencias debidas a la cantidad de dieta ingerida.

Al final de ambos períodos (PPE y PE) se determinó la composición corporal (grasa, masa magra, agua libre y agua total) y, posteriormente, los animales (PPE: 10 controles y 10 anémicos; PE: 20 controles y 20 anémicos) se sacrificaron previa anestesia por vía intraperitoneal con pentobarbital sódico (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, EE. UU.). Después de la laparotomía media, las ratas se desangraron mediante canulación de la aorta abdominal. Se analizaron alícuotas de sangre en tubos con EDTA para determinar los parámetros hematológicos. El resto de la sangre se centrifugó (1500 x g, 4 °C, 15 min) sin anticoagulante para la obtención del suero y el posterior análisis del hierro, la capacidad total de fijación del hierro, la saturación de transferrina, la ferritina y la hepcidina. Así mismo se procedió a la extracción del hígado, que se pesó y lavó con solución salina fría (CINa al 0,9 % p/v), y posteriormente se almacenó a 80 °C para la determinación del contenido de hierro y el índice hepatosomático.

ELABORACIÓN DE LAS LECHES FERMENTADAS Y DIETAS EXPERIMENTALES

Las leches fermentadas de vaca o cabra se prepararon según el método descrito previamente por Moreno Fernández y cols. (2016) (7). La composición de las dietas experimentales ensayadas durante el PPE y el PE se muestra en la tabla I.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Las ratas se pesaron en una balanza digital al inicio y al final de los periodos PPE y PE, y la composición corporal (grasa, masa magra, agua libre y agua total) se determinó usando la resonancia magnética cuantitativa (QMR) con un sistema Echo MRI Analyzer de Echo Medical Systems (Houston, Texas, EE. UU.) según la técnica descrita por Tang y cols. (2000) (8).

Los recuentos de células sanguíneas, la concentración de hemoglobina, el hematocrito, los índices eritrocitarios y el ancho de la distribución eritrocitaria (ADE) se midieron utilizando un analizador de hematología automático Mythic 22CT (C2 Diagnostics, Grabels, Francia).

La concentración sérica de hierro y la capacidad total de fijación del hierro (TIBC) se determinaron utilizando los kits comerciales Sigma Diagnostics Iron y TIBC (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri, EE. UU.). El porcentaje de saturación de la transferrina se calculó a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Saturación de transferrina (\%)} = \frac{\text{concentración sérica de hierro } (\mu\text{g/l})}{\text{TIBC } (\mu\text{g/l})} \times 100$$

La concentración de ferritina en suero se determinó usando el kit Rat Ferritin ELISA (Biovendor GmbH, Heidelberg, Alemania).

El índice hepatosomático se calculó a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Índice hepatosomático} = (\text{peso del hígado/peso corporal}) \times 100$$

La concentración de hierro en el hígado y en las dietas se determinó por espectrofotometría de absorción atómica (EAA) (PERKIN ELMER 1100B, Norwalk, EE. UU.) a partir de una muestra adecuada, previamente mineralizada por vía húmeda y diluida convenientemente, comparándose frente a una serie de patrones de concentración conocida.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS (versión 22.0, 2013, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Los datos se presentan como valor medio $\pm$ error estándar de la media (EEM). Las diferencias entre los grupos alimentados con dietas con contenido normal de hierro y bajo de hierro durante el periodo pre-experimental (PPE) se evaluaron con la prueba de la *t* de Student. Se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía para evaluar en el periodo experimental (PE) el efecto de la anemia y comparar las dos dietas experimentales basadas en leche fermentada de vaca o cabra. En caso de una prueba F significativa ($p < 0,05$), las medias individuales se evaluaron mediante comparación por pares con la prueba de comparación múltiple de Tukey (efectos principales e interacciones significativos). El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

Después de la ingesta de una dieta con bajo contenido en hierro durante 40 días (PPE), todos los parámetros hematológicos fueron menores en el grupo anémico con respecto al grupo de control, excepto el recuento de plaquetas y el TIBC, que fueron mayores ($p < 0,001$) (Tabla II). Estos resultados confirman que la anemia ferropénica nutricional se instauró experimentalmente en el grupo anémico.

Al final del PE todos los parámetros hematológicos se recuperaron con ambas dietas basadas en leche fermentada; sin embargo, los niveles séricos de hierro fueron menores en el grupo anémico alimentado con leche fermentada de vaca en comparación con sus controles ($p < 0,05$), lo que revela que la repleción de hierro fue más eficiente con la leche fermentada de cabra (Tabla III). La mejora de la recuperación de la anemia tras el consumo de leche de cabra se ha demostrado en trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación (9) en los que el suministro de una dieta basada en leche de cabra a animales con ferropénica favoreció la recuperación de la anemia ferropénica en comparación con la dieta basada en leche de vaca, debido en parte a los mayores niveles de hemoglobina, hierro sérico y biodisponibilidad férrica que se obtienen gracias a la especial composición nutricional de la leche de cabra, lo que se traduce en una mayor eficacia de la regeneración de la hemoglobina, índice que relaciona la cantidad de hierro de la dieta que se destina a la síntesis de hemoglobina.

Tabla I. Composición de las dietas experimentales

Componente		Cantidad (%)
Período pre-experimental (PPE)		
<i>Dieta AIN-93G (contenido normal o bajo en hierro) ^a</i>		
Carbohidratos	Almidón de trigo	50,00
	Sacarosa	10,00
Lípidos	Aceite de oliva virgen	10,00
Proteína	Caseína	20,00
Fibra	Celulosa micronizada	5,00
Corrector vitamínico		1,00
Corrector mineral		3,50
Bitartrato de colina		0,25
L-cisteína		0,30
Ter-butilhidroquinona		0,01
Período experimental (PE)		
<i>Dieta basada en leche fermentada de vaca</i>		
Carbohidratos	Almidón de trigo	20,10
	Lactosa de leche de vaca	29,50
	Sacarosa	10,00
Grasa de leche de vaca		10,00
Proteína de leche de vaca		20,40
Fibra	Celulosa micronizada	5,00
Corrector vitamínico		1,00
Corrector mineral ^b		3,50
Bitartrato de colina		0,25
L-cisteína		0,30
Ter-butilhidroquinona		0,01
<i>Dieta basada en leche fermentada de cabra</i>		
Carbohidratos	Almidón de trigo	20,50
	Lactosa de leche de cabra	29,00
	Sacarosa	10,00
Grasa de leche de cabra		10,00
Proteína de leche de cabra		20,50
Fibra	Celulosa micronizada	5,00
Corrector vitamínico		1,00
Corrector mineral ^b		3,50
Bitartrato de colina		0,25
L-cisteína		0,30
Ter-butilhidroquinona		0,01

^aContenido en hierro de la dieta durante el PPE: las dietas fueron preparadas de acuerdo con las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición (Reeves y cols., 1993) para el grupo de control (contenido normal de hierro: 45 mg/kg de dieta) y con bajo contenido en hierro para el grupo anémico (5 mg/kg de dieta) (Pallarés y cols., 1993). El aporte energético es de 17.940 kJ/kg de dieta. ^bPara las dietas basadas en leche fermentada de vaca o cabra del PE se formularon correctores minerales específicos teniendo en cuenta el contenido mineral que aportaban las leches fermentadas para alcanzar las citadas recomendaciones. El aporte energético de las dietas basadas en leche fermentada de vaca o cabra es de 17.154 kJ/kg de dieta.

Tabla II. Parámetros hematológicos de ratas controles y anémicas (PPE)

	Grupo control (n = 30)	Grupo anémico (n = 30)
Sangre total		
Concentración de Hb (g/l)	122,35 ± 2,65	60,17 ± 2,33*
Eritrocitos (10 ¹² /l)	7,11 ± 0,20	3,10 ± 0,21*
Hematocrito (%)	41,10 ± 1,05	13,25 ± 1,29*
VCM (fl)	55,33 ± 0,51	37,01 ± 0,36*
HCM (pg)	19,33 ± 0,15	14,21 ± 0,54*
CHCM (g/dl)	34,98 ± 0,33	30,10 ± 0,52*
ADE (%)	16,26 ± 0,36	19,21 ± 0,37*
Plaquetas (10 ⁹ /l)	765 ± 73,61	2021 ± 115*
Suero		
Hierro (µg/l)	1325 ± 98,51	612 ± 53,46*
TIBC (µg/l)	2681 ± 163	17.521 ± 565*
Saturación transferrina (%)	47,95 ± 3,98	4,08 ± 0,40*
Ferritina (µg/l)	78,92 ± 2,07	48,98 ± 1,53*
Hepcidina (ng/ml)	16,85 ± 0,52	13,33 ± 0,61*

Valores medios ± EEM. *Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de control ($p < 0,001$, test t de Student). Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE: ancho de la distribución de eritrocitos; TIBC: capacidad total de fijación de hierro.

Tabla III. Parámetros hematológicos de ratas controles y anémicas alimentadas durante 30 días con dietas basadas en leche fermentada de vaca o cabra (PE)

	Leche fermentada de vaca		Leche fermentada de cabra	
	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)
Sangre total				
Concentración de Hb (g/l)	130,24 ± 2,77	129,25 ± 2,73	132,07 ± 2,68	128,91 ± 2,53
Eritrocitos (10 ¹² /l)	7,03 ± 0,17	7,05 ± 0,21	7,36 ± 0,20	7,24 ± 0,21
Hematocrito (%)	39,98 ± 1,25 ^a	39,11 ± 1,02 ^A	41,88 ± 1,11 ^b	41,95 ± 1,06 ^B
VCM (fl)	56,87 ± 0,49	54,49 ± 0,50	55,23 ± 0,51	54,45 ± 0,48
HCM (pg)	18,53 ± 0,17	18,33 ± 0,22	17,94 ± 0,53	17,81 ± 0,46
CHCM (g/dl)	32,60 ± 0,32	33,03 ± 0,44	31,54 ± 0,50	30,73 ± 0,47
ADE (%)	15,02 ± 0,28	16,06 ± 0,36	15,41 ± 0,42	15,55 ± 0,32
Plaquetas (10 ⁹ /l)	929,15 ± 69,77	963,25 ± 67,39	928,00 ± 77,84	934,67 ± 69,65
Suero total				
Hierro (µg/l)	1351 ± 97,31	1220 ± 101,11 ^{A,C}	1359 ± 99,88	1348 ± 96,36 ^B
TIBC (µg/l)	2741 ± 186	2699 ± 192	2787 ± 183	2743 ± 193
Saturación transferrina(%)	45,83 ± 3,34	45,29 ± 4,41	46,32 ± 4,65	45,94 ± 5,11
Ferritina (µg/l)	83,25 ± 2,57	82,97 ± 2,34	84,33 ± 2,33	82,34 ± 2,65

Valores medios ± EEM. ^{a,b}Los valores de una fila de grupos control con distinto superíndice son estadísticamente significativos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^{A,B}Los valores de una fila de grupos anémicos con distinto superíndice son estadísticamente significativos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^CDiferencias entre ratas controles y anémicas alimentadas con la misma dieta ($p < 0,05$, test de Tukey). Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE: ancho de la distribución de eritrocitos; TIBC: capacidad total de fijación de hierro.

Además, esta mejor recuperación de la anemia puede explicarse por las características nutricionales beneficiosas y los componentes bioactivos de la leche de cabra (7,10), que favorecen la absorción de hierro y potencian la actividad y la expresión del transportador de hierro DMT1, mejorando el metabolismo y el almacenamiento del hierro en comparación con la leche de vaca (11).

CAMBIOS PONDERALES E INGESTA DE ALIMENTO

Al inicio del PPE, el peso corporal de los animales corresponde al peso en el destete, por lo que no hay diferencias entre los dos grupos experimentales (control y anémico); este peso se encuentra dentro de los márgenes normales descritos en la bibliografía para esta especie (12). Al final del PPE, el peso corporal fue menor en el grupo anémico que en el grupo de control ($p < 0,001$), dando lugar a una menor ganancia de peso ($p < 0,001$), consecuencia de una menor ingesta de alimento en

el grupo anémico ($p < 0,05$) (Tabla IV) y de los menores niveles de hormonas tiroideas que se encuentran en esta patología (13). Las alteraciones inducidas por la deficiencia de hierro en el control del sistema nervioso central son las responsables de la disminución de las hormonas tiroideas y de la afectación de las respuestas termorreguladoras, disminuyendo la tasa metabólica basal y la ganancia de peso (14). Además, la menor concentración de hemoglobina y el menor recuento de hematíes conducen a un menor suministro de oxígeno a las células, limitando la síntesis de ATP y el incremento de peso.

El menor peso corporal del grupo anémico también se puede explicar porque la ferropatía severa tiene un impacto significativo sobre el proceso de la remodelación ósea, disminuyendo la formación de hueso y aumentando su resorción, lo que conduce a un menor desarrollo esquelético (15).

Tras el consumo de las dietas experimentales, la ganancia de peso en el grupo anémico fue la mitad con la dieta basada en leche fermentada de cabra que con la de vaca ($p < 0,001$), a pesar de que la ingesta de alimento fue similar con ambas dietas (Tabla V).

Tabla IV. Peso corporal, ganancia de peso e ingesta de alimento en ratas controles y anémicas (PPE)

	Grupo control (n = 30)	Grupo anémico (n = 30)
<i>Peso corporal (g)</i>		
Inicial	45,3 ± 5,1	47,2 ± 6,4
Final	243,7 ± 4,6	200,8 ± 2,6 [†]
Ganancia de peso (g/día)	4,68 ± 0,07	3,53 ± 0,04 [†]
Incremento de peso (%)	428,0 ± 5,8	312,0 ± 4,9 [†]
SS ingerida (g/día)	14,31 ± 0,17	12,98 ± 0,22*
Ganancia peso/SS ingerida	0,35 ± 0,02	0,27 ± 0,04*

Valores medios ± EEM. Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (* $p < 0,05$, [†] $p < 0,001$, test t de Student).

Tabla V. Peso corporal, ganancia de peso e ingesta de alimento en ratas controles y anémicas (PE)

	Leche fermentada de vaca		Leche fermentada de cabra	
	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)
<i>Peso corporal (g)</i>				
Inicial (g)	243,7 ± 4,6	200,8 ± 2,6 ^C	243,7 ± 4,6	200,8 ± 2,6 ^C
Final (g)	361,1 ± 9,5 ^a	346,5 ± 8,4 ^{A,C}	286,5 ± 6,2 ^b	263,5 ± 3,7 ^{B,C}
Ganancia de peso (g/día)	3,85 ± 0,07 ^a	4,65 ± 0,09 ^A	1,44 ± 0,05 ^b	2,14 ± 0,06 ^B
Incremento de peso (%)	47,6 ± 2,3 ^a	70,4 ± 3,6 ^{A,C}	18,5 ± 1,8 ^b	32,7 ± 2,4 ^{B,C}
SS ingerida (g/día)	15,36 ± 0,23	15,36 ± 0,18	15,20 ± 0,20	15,20 ± 0,25
Ganancia de peso/SS ingerida	0,25 ± 0,02 ^a	0,30 ± 0,03 ^A	0,09 ± 0,01 ^b	0,14 ± 0,02 ^B

Valores medios ± EEM. ^{a,b}Los valores de una fila de grupos controles con distinto superíndice son estadísticamente significativos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^{A,B}Los valores de una fila de grupos anémicos con distinto superíndice son estadísticamente significativos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^CDiferencias entre ratas controles y anémicas alimentadas con la misma dieta ($p < 0,05$, test de Tukey). SS: sustancia seca.

Tabla VI. Índice hepatosomático y contenido de hierro en hígado de ratas controles y anémicas (PPE)

	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)
Peso corporal (g)	243,7 ± 4,6	200,8 ± 2,6 [†]
Peso del hígado (g)	6,415 ± 0,26	6,032 ± 0,34
Peso del hígado/peso corporal (%)	2,59 ± 0,06	2,83 ± 0,09*
Contenido de hierro en hígado (µg/g de peso seco)	609,26 ± 34,12	424,12 ± 23,10 [†]

Valores medios ± EEM. Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (* $p < 0,05$, $^†p < 0,001$, test t de Student).

Tabla VII. Índice hepatosomático y contenido de hierro en hígado de ratas controles y anémicas alimentadas durante 30 días con dietas basadas en leche fermentada de vaca o cabra (PE)

	Leche fermentada de vaca		Leche fermentada de cabra	
	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)
Peso corporal (g)	361,10 ± 9,48 ^a	346,51 ± 8,42 ^{A,C}	286,51 ± 6,23 ^b	263,45 ± 3,68 ^{B,C}
Peso del hígado (g)	6,528 ± 0,24 ^a	6,269 ± 0,10 ^A	8,391 ± 0,23 ^b	8,521 ± 0,21 ^B
Peso del hígado/peso corporal (%)	1,84 ± 0,04 ^a	1,77 ± 0,02 ^A	2,95 ± 0,03 ^b	3,27 ± 0,05 ^B
Contenido de hierro en hígado (µg/g de peso seco)	559,56 ± 28,72 ^a	408,56 ± 24,54 ^{A,C}	666,45 ± 33,2 ^b	479,32 ± 29,64 ^{B,C}

Valores medios ± EEM. ^{a,b}Los valores de una fila de grupos controles con distinto superíndice son estadísticamente significativos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^{A,B}Los valores de una fila de grupos anémicos con distinto superíndice son estadísticamente significativos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^cDiferencias entre ratas controles y anémicas alimentadas con la misma dieta ($p < 0,05$, test de Tukey).

La grasa de la leche fermentada de cabra tiene mayor contenido en MCT que la de vaca (~ 17 % frente a 7 %) (16), y estos ácidos grasos se absorben y metabolizan rápidamente para obtener energía (17), conduciendo a un menor depósito de grasa y peso corporal (Tabla IX).

ÍNDICE HEPATOSOMÁTICO

Al final del PPE, el peso corporal fue menor en el grupo anémico que en el grupo de control ($p < 0,001$), mientras que el peso del hígado no presentó diferencias significativas; en consecuencia, el índice hepatosomático (peso del hígado/peso corporal) fue mayor en el grupo anémico ($p < 0,05$). El contenido de hierro en el hígado fue significativamente menor en el grupo anémico que en el grupo control ($p < 0,001$) (Tabla VI).

El hígado es el principal órgano de almacenamiento de hierro en el organismo y desempeña un papel crucial en la homeostasis de dicho mineral. Por tanto, los niveles de hierro en el hígado pueden considerarse fiel reflejo del estatus férrico del organismo (18,19). El menor contenido de hierro hepático en el grupo anémico revela que los depósitos de este mineral se encuentran agotados y están directamente correlacionados con la restricción de hierro en la dieta, indicando que se ha alcanzado un grado de

ferrodeficiencia severa inducida por el consumo de una dieta con bajo contenido en hierro (19).

En el PE, tras el consumo de las dietas basadas en leche fermentada, el contenido de hierro hepático es mayor en los animales controles que en los anémicos ($p < 0,001$) (Tabla VI), debido a la severa ferrodeficiencia inducida en las ratas durante el PPE, que depleciona los depósitos (20).

El índice hepatosomático de los animales anémicos es similar al de sus controles tras el consumo de las dietas basadas en leche fermentada, y es mayor en ambos grupos de animales alimentados con dieta basada en leche fermentada de cabra que en los alimentados con leche fermentada de vaca ($p < 0,001$), debido al menor peso corporal ($p < 0,01$) y el mayor peso del hígado ($p < 0,001$) encontrado en estos animales (Tabla VII).

COMPOSICIÓN CORPORAL

Los parámetros de la composición corporal mostraron diferencias entre ambos grupos experimentales durante el PPE. El peso y la grasa corporal fueron más bajos en el grupo anémico que en el grupo control ($p < 0,001$). Por el contrario, la masa magra, el agua libre y el agua total fueron mayores en el grupo con deficiencia de hierro ($p < 0,01$ para la masa magra y $p < 0,001$ para el agua libre y total) (Tabla VIII).

Tabla VIII. Composición corporal de ratas controles y anémicas (PPE)

	Grupo control (n = 30)	Grupo anémico (n = 30)
Peso corporal (g)	243,71 ± 4,62	200,83 ± 2,61 [†]
Grasa (g)	18,16 ± 1,83	12,59 ± 1,20 [†]
Grasa (%)	7,45 ± 0,35	6,27 ± 0,39 [†]
Masa magra (g)	220,70 ± 4,01	185,55 ± 2,11 [*]
Masa magra (%)	90,56 ± 0,45	92,39 ± 0,61 [*]
Agua libre (g)	1,00 ± 0,14	1,46 ± 0,18 [*]
Agua libre (%)	0,41 ± 0,04	0,73 ± 0,09 [†]
Agua total (g)	187,05 ± 3,68	160,48 ± 2,98 [†]
Agua total (%)	76,75 ± 0,56	79,91 ± 0,48 [†]

Valores medios ± EEM. Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control ([†]p < 0,05, ^{*}p < 0,001, test t de Student).

Después de la repleción de hierro con las dietas basadas en leche fermentada de cabra o vaca, los parámetros de la composición corporal no presentaron diferencias por efecto de la anemia excepto en el peso corporal, que permaneció disminuido en comparación con los controles ($p < 0,01$). El peso y la grasa corporal fueron menores en ambos grupos de animales alimentados con la dieta de leche fermentada de cabra en comparación con los alimentados con la de leche fermentada de vaca ($p < 0,001$) y, sin embargo, los porcentajes de masa corporal magra, agua libre y agua total fueron mayores ($p < 0,01$ para la masa magra y $p < 0,001$ para agua libre y total) (Tabla IX).

Diversos estudios han confirmado el efecto positivo del consumo de productos lácteos y la ingesta de calcio sobre la compo-

sición corporal, reportando una relación inversa con la obesidad, especialmente por disminución de la grasa corporal (21, 22, 23), mostrando así hallazgos similares a los encontrados en este trabajo. El consumo de lácteos, debido a su contenido en calcio, proteínas y otros compuestos bioactivos, podría modular el balance energético del organismo y facilitar la pérdida de peso y grasa corporal.

El calcio puede aumentar la excreción fecal de ácidos grasos, grasas saturadas y ácidos biliares, minimizando los efectos del colesterol sérico y aumentando la pérdida de energía, lo que puede afectar a los marcadores de adiposidad (24) a través de la lipogénesis y la lipólisis. En este sentido, la leche de cabra, debido a su mayor contenido de vitamina D, aumenta la biodisponibilidad del calcio (25), lo que favorece el transporte transcelular de calcio dependiente de energía y puede explicar la disminución de la adiposidad.

Además, la leche de cabra y sus derivados lácteos contienen menor cantidad de caseínas y mayor proporción de proteínas séricas, lo que explica la mayor utilización digestiva de la proteína de la leche de cabra con respecto a la de vaca (26,27). Murphy y cols. (2013) (28) también mostraron una relación inversa entre las proteínas lácteas y los marcadores de adiposidad, indicando que la proteína láctea podría ser el componente responsable de los efectos beneficiosos de la leche sobre la composición corporal (29). Bendtsen y cols. (2013) (30) reportaron el efecto del consumo de proteína láctea y el papel de los lácteos en la saciedad en relación con la pérdida de peso y la prevención del aumento de peso. En este sentido, la leche fermentada de cabra induce una elevación en los niveles de la leptina y una reducción en los niveles de la grelina, disminuyendo el apetito, aumentando la sensación de saciedad y, por consiguiente, reduciendo el peso corporal (31).

Tabla IX. Composición corporal de ratas controles y anémicas alimentadas durante 30 días con dietas basadas en leche fermentada de vaca o cabra (PE)

	Leche fermentada de vaca		Leche fermentada de cabra	
	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)	Grupo control (n = 10)	Grupo anémico (n = 10)
Peso corporal (g)	361,10 ± 9,48 ^a	346,51 ± 8,42 ^{A,C}	286,51 ± 6,23 ^b	263,45 ± 3,68 ^{B,C}
Grasa (g)	31,09 ± 1,88 ^a	30,96 ± 1,21 ^A	22,20 ± 0,97 ^b	18,39 ± 1,06 ^B
Grasa (%)	8,61 ± 0,70 ^a	8,96 ± 0,89 ^A	7,75 ± 0,84 ^b	6,98 ± 0,62 ^B
Masa magra (g)	314,01 ± 5,04 ^a	300,28 ± 4,88 ^A	264,19 ± 4,37 ^b	242,64 ± 4,41 ^B
Masa magra (%)	86,96 ± 0,73 ^a	86,66 ± 0,87 ^A	92,21 ± 1,90 ^b	92,10 ± 0,81 ^B
Agua libre (g)	0,90 ± 0,08 ^a	0,76 ± 0,07 ^A	1,17 ± 0,19 ^b	1,11 ± 0,11 ^B
Agua libre (%)	0,25 ± 0,03 ^a	0,22 ± 0,02 ^A	0,41 ± 0,07 ^b	0,42 ± 0,08 ^B
Agua total (g)	265,84 ± 4,23 ^a	254,96 ± 4,58 ^A	223,82 ± 4,10 ^b	206,83 ± 3,98 ^B
Agua total (%)	73,62 ± 0,58 ^a	73,58 ± 0,65 ^A	78,12 ± 1,48 ^b	78,51 ± 0,61 ^B

Valores medios ± EEM. ^{a,b}Los valores medios de una fila de grupos controles con distinto superíndice son significativamente distintos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^{A,B}Los valores medios de una fila de grupos anémicos con distinto superíndice son significativamente distintos ($p < 0,05$, test de Tukey). ^cDiferencias entre ratas controles y anémicas alimentadas con la misma dieta ($p < 0,05$, test de Tukey).

CONCLUSIONES

La ferropénica disminuye el peso corporal debido a los bajos niveles de hormonas tiroideas que genera, y altera las respuestas termorreguladoras y la síntesis de ATP, disminuyendo la tasa metabólica basal y la ganancia de peso. Los datos del presente estudio revelan que, en situación de anemia ferropénica nutricional, la leche fermentada de cabra tiene efectos positivos en relación con la composición corporal, sugiriendo un potencial papel modulador del balance energético del organismo, y facilita la pérdida de peso y grasa corporal, lo que tiene influencia sobre el metabolismo de los lípidos, incrementando el gasto de energía.

BIBLIOGRAFÍA

- Wirth JP, Woodruff BA, Engle-Stone R, Namaste SM, Temple VJ, Petry N, et al. Predictors of anemia in women of reproductive age: Biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr* 2017;106(1):416S-27S. DOI: 10.3945/ajcn.117.999
- McClung JP, Karl JP. Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. *Nutr Rev* 2009;67(2):100-4. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00145.x
- Drewnowski A. The contribution of milk and milk products to micronutrient density and affordability of the U.S. diet. *J Am Coll Nutr* 2011;30(5 Suppl 1):422S-8S. DOI: 10.1080/07315724.2011.10719986
- Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364(25):2392-404. DOI: 10.1056/NEJMoa1014296
- Chen M, Pan A, Malik VS, Hu FB. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012;96(4):735-47. DOI: 10.3945/ajcn.112.037119
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* 1993;123(11):1939-51. DOI: 10.1093/jn/123.11.1939
- Moreno-Fernández J, Díaz-Castro J, Alférez MJ, Hijano S, Nestares T, López-Aliaga I. Production and chemical composition of two dehydrated fermented dairy products based on cow or goat milk. *J Dairy Res* 2016;83(1):81-8. DOI: 10.1017/S0022029915000722
- Tang H, Vasselli J, Wu E, Gallagher D. In vivo determination of body composition of rats using magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:32-41. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06418.x
- Serrano Reina JA, Nestares T, Alférez MJM, Díaz-Castro J, López-Aliaga I. Eficacia de regeneración de la hemoglobina en la recuperación de la anemia ferropénica nutricional con dietas elaboradas a base de leche de cabra. *Nutr Hosp* 2015;32(4):1813-9.
- Moreno-Fernández J, Díaz-Castro J, Alférez MJ, Hijano S, Nestares T, López-Aliaga I. Production and chemical composition of two dehydrated fermented dairy products based on cow or goat milk. *J Dairy Res* 2016;83(1):81-8. DOI: 10.1017/S0022029915000722
- Díaz-Castro J, Pulido M, Alférez MJ, Ochoa JJ, Rivas E, Hijano S, et al. Goat milk consumption modulates liver divalent metal transporter 1 (DMT1) expression and serum hepcidin during Fe repletion in Fe-deficiency anemia. *J Dairy Sci* 2014;97(1):147-54. DOI: 10.3168/jds.2013-7250
- Krinke GJ. History, strains and models. The Laboratory Rat (Handbook of experimental animals). Bullock G and Bunton T (eds). Academic Press; 2000. pp. 3-16.
- Moreno-Fernández J, Díaz-Castro J, Alférez MJM, López-Aliaga I. Iron Deficiency and neuroendocrine regulators of basal metabolism, body composition and energy expenditure in rats. *Nutrients* 2019;11:631. DOI: 10.3390/nu11030631
- McAninch EA, Bianco AC. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:77-87. DOI: 10.1111/nyas.12374
- Díaz-Castro J, Ramírez López-Frías M, Campos MS, López-Frías M, Alférez MJ, Nestares T, et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr* 2012;51:241-7. DOI: 10.1007/s00394-011-0212-5
- Moreno-Fernández J, Díaz-Castro J, Alférez MJM, Hijano S, Nestares T, López-Aliaga I. Production and chemical composition of two dehydrated fermented dairy products based on cow or goat milk. *J Dairy Res* 2016;83:81-8. DOI: 10.1017/S0022029915000722
- García-Unciti MS. Therapeutic utility of medium chain triglycerides (MCT). Ketogenic diets in infantile epilepsy. *Nutr Clin* 1996;16:7-35.
- Ramm GA, Ruddell RG. Hepatotoxicity of iron overload: Mechanisms of iron induced hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2005;25:433-49. DOI: 10.1055/s-2005-923315
- Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2008;26:323-42. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303
- Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4617-26. DOI: 10.3748/wjg.15.4617
- Pfeuffer M, Schrezenmeier J. Milk and the metabolic syndrome. *Obes Rev* 2007;8(2):109-18. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00265.x
- Van Loan M. The role of dairy foods and dietary calcium in weight management. *J Am Coll Nutr* 2009;28(1):120S-9S. DOI: 10.1080/07315724.2009.10719805
- Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr* 2013;52(1):1-24. DOI: 10.1007/s00394-012-0418-1
- Lorenzen JK, Astrup A. Dairy calcium intake modifies responsiveness of fat metabolism and blood lipids to a high-fat diet. *Br J Nutr* 2011;105(12):1823-31. DOI: 10.1017/S0007114510005581
- Díaz-Castro J, Ramírez López-Frías M, Campos MS, López-Frías M, Alférez MJ, Nestares T, et al. Goat milk during iron repletion improves bone turnover impaired by severe iron deficiency. *J Dairy Sci* 2011;94(6):2752-61. DOI: 10.3168/jds.2010-4043
- López-Aliaga I, Alférez MJ, Barrionuevo M, Nestares T, Sanz Sampelayo MR, Campos MS. Study of nutritive utilization of protein and magnesium in rats with resection of the distal small intestine. Beneficial effect of goat milk. *J Dairy Sci* 2003;86(9):2958-66.
- Díaz-Castro J, Pulido M, Alférez MJ, Ochoa JJ, Rivas E, Hijano S, et al. Goat milk consumption modulates liver divalent metal transporter 1 (DMT1) expression and serum hepcidin during Fe repletion in Fe-deficiency anemia. *J Dairy Sci* 2014;97(1):147-54. DOI: 10.3168/jds.2013-7250
- Murphy KJ, Crichton GE, Dyer KA, Coates AM, Pettman TL, Milte C, et al. Dairy foods and dairy protein consumption is inversely related to markers of adiposity in obese men and women. *Nutrients* 2013;5(11):4665-84. DOI: 10.3390/nu5114665
- Pilvi TK, Korpela R, Huttunen M, Vapaatalo H, Mervaala EM. High-calcium diet with whey protein attenuates body-weight gain in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Br J Nutr* 2007;98(5):900-7. DOI: 10.1017/S0007114507764760
- Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Bendtsen NT, Rasmussen C, Astrup A. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a review of the evidence from controlled clinical trials. *Adv Nutr* 2013;4(4):418-38. DOI: 10.3945/an.113.003723
- Díaz-Castro J, Moreno-Fernández J, Pulido M, Morán M, Alférez MJM, Robles-Rebollo M, Ochoa JJ, et al. Changes in adiposity and body composition during anemia recovery with goat or cow fermented milks. *J Agric Food Chem* 2017;65:4057-65. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b00666



Trabajo Original

Otros

Changes in dietary habits of patients with chronic pain represent contributing factors to decreased pain intensity and improved quality of life. Pilot study from Croatia

Los cambios en los hábitos alimenticios de los pacientes con dolor crónico representan factores que contribuyen a la disminución de la intensidad del dolor y a una mejor calidad de vida. Estudio piloto de Croacia

Jelena Balkić¹, Ivan Radoš² and Ines Banjari³

¹Department for Dietetics and Nutrition. University Hospital Osijek. Osijek, Croatia. ²Sub-Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care. University Josip Juraj Strossmayer Osijek. Faculty of Medicine. Osijek, Croatia. ³Sub-Department of Nutrition. University Josip Juraj Strossmayer Osijek. Faculty of Food Technology. Osijek, Croatia

Abstract

Introduction: chronic pain is a complex entity with immense individual and societal burden.

Objectives: to assess the effectiveness of specifically designed nutrition education for the management of chronic pain and whether any change in dietary habits contribute to decrease in pain intensity.

Objectives and methods: 40 patients were enrolled in the 4-week intervention study. Patients filled-in questionnaires regarding their basic characteristics, pain intensity, quality of life, and dietary habits at baseline and post-intervention. Intervention consisted of 1 individual and 2 group counselings based on the nutrition education specifically designed for the chronic pain management.

Results: post-intervention, pain intensity decreased in 67.5 % of patients while quality of life improved significantly (from 42.9 ± 31.3 to 70.1 ± 26.2 points, $p = 0.015$). All patients responded to nutrition education by increasing the number of meals per day ($p < 0.001$), improving regularity of breakfast ($p = 0.005$) and by less frequently skipping meals ($p = 0.027$). Fewer meal skipping (OR = 0.037, 95 % CI (0.003-0.482), $p = 0.012$) and lower consumption of foods with negative effect on chronic pain (OR = 0.008, 95 % CI (0.000-0.444), $p = 0.019$) were found to modestly, but independently contribute to decrease in pain intensity. Still, patients with higher BMI and several diagnoses had low response.

Conclusions: the developed nutrition education is fit for the management of chronic pain. The main benefits are improved meal consumption pattern along with reduced consumption of foods with pro-inflammatory effect and food cravings. The complexity of chronic pain is obvious in low responsiveness among patients with higher BMI and several conditions.

Resumen

Introducción: el dolor crónico es una entidad compleja con una inmensa carga individual y social.

Objetivo: verificar si la educación nutricional diseñada específicamente para el tratamiento del dolor crónico y si algún cambio en los hábitos alimenticios contribuyen a disminuir la intensidad del dolor.

Material y métodos: se incluyeron 40 pacientes en el estudio observacional intervencionista de 4 semanas. Los pacientes completaron cuestionarios sobre las características básicas: la intensidad del dolor, la calidad de vida y los hábitos alimenticios al inicio y después de la intervención. La intervención consistió en 1 asesoramiento individual y 2 grupales basados en la educación nutricional diseñada específicamente para el tratamiento del dolor crónico.

Resultados: después de la intervención, la intensidad del dolor disminuyó en el 67,5 % de los pacientes al tiempo que mejoró significativamente la calidad de vida (de $42,9 \pm 31,3$ a $70,1 \pm 26,2$ puntos, $p = 0,015$). Todos los pacientes respondieron a la educación nutricional: aumentaron el número de comidas por día ($p < 0,001$), mejoraron la regularidad del desayuno ($p = 0,005$) y omitieron las comidas con menos frecuencia ($p = 0,027$). Menos saltos de comida (OR = 0,037, IC 95 % [0,003-0,482], $p = 0,012$) y menor consumo de alimentos con efecto negativo sobre el dolor crónico (OR = 0,008, IC 95 % [0,000-0,444], $p = 0,019$) se encontraron que modestamente, pero, de forma independiente, contribuyen a disminuir la intensidad del dolor. Sin embargo, los pacientes con mayor BMI y varios diagnósticos tuvieron baja resonancia.

Conclusión: la educación nutricional desarrollada es adecuada para el manejo del dolor crónico. Los mejores beneficios son un patrón mejorado de consumo de comida junto a un consumo reducido de alimentos con efecto proinflamatorio y antojos de alimentos. La complejidad del dolor crónico es visible en baja respuesta entre pacientes con mayor BMI y varios diagnósticos.

Keywords:

Chronic pain.
Nutrition education.
Education development.
Pain intensity. Dietary recommendations.
Quality of life.

Palabras clave:

Dolor crónico.
Educación nutricional.
Desarrollo de la educación.
Intensidad del dolor.
Recomendaciones dietéticas.
Calidad de vida.

Received: 31/07/2019 • Accepted: 29/02/2020

Conflict of interest: All authors have no conflict of interest to declare.

Author's contribution: IB is the PI of the study, concept of the study was developed by IR and IB, IR is responsible for patient's recruitment, JB is the lead nutritionist running nutrition education. All authors contributed equally to the concept of the manuscript, IB did all statistical analysis and interpretation of the results. All authors agreed on the content of the manuscript prior sending it for the review.

Balkić J, Radoš I, Banjari I. Changes in dietary habits of patients with chronic pain represent contributing factors to decreased pain intensity and improved quality of life. Pilot study from Croatia. Nutr Hosp 2020;37(3):577-583

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02822>

Correspondence:

Ines Banjari. Department of Food and Nutrition Research. University Josip Juraj Strossmayer Osijek. Faculty of Food Technology. F. Kuhača, 20. 31000 Osijek, Croatia.
e-mail: ibanjari@ptfos.hr

INTRODUCTION

Chronic pain is defined as a long-term pain lasting 3-6 months after the damage healing period, and is described as continuous or recurrent. European Pain Federation (EFIC) in its Declaration on Pain (2001) (1) identifies chronic pain, unlike acute pain, as a distinct health issue, which has an immense financial impact on healthcare systems around the world. Every fifth person in Europe suffers from chronic pain syndromes. The annual healthcare cost for back pain only was estimated to £13.44 billion in Germany and £1 billion for the UK. Loss of productivity due to chronic pain is estimated at about US\$7.1 billion and 1 million of sick leave per year (data for Denmark) (2).

Chronic pain alters all aspects of patient's life inducing severe physical, psychological and social impairments, increases consumption of opiates and analgesics, and finally significantly deteriorates individual's quality of life, which is even lower than of patients hospitalised after ischemic stroke (2). Some of the typical chronic pain conditions are osteoarthritis, neuropathic pain, rheumatoid arthritis, diabetic neuropathy, and cancer pain (1).

Modern medicine still has no efficient treatment to deal with chronic pain. Current recommendations are on self-management and emphasize the need for an individual approach in which, a patient is taking an active role. The role of nutrition education in the self-management of pain is ambiguous. Patients learn the importance of regular consumption of nutritionally valuable meals, the connection between hunger and pain perception, obesity and pain intensity, but also how to organize their daily life. Obesity is a well-known aggravating factor for various underlying conditions in chronic pain, and as such requires nutritional attention (3-6). Standard cognitive-behavioural treatment of chronic pain did not yield comparable outcomes for obese and non-obese patients, therefore, individual modifications are required for every Body Mass Index (BMI) category (7-9).

Pain is characterized with the presence of variety of inflammatory cytokines (10), so adding foods and nutrients with anti-inflammatory properties can be useful (11). Education strategies include optimization of the diet to ensure adequate intake of macronutrients, encourage introduction of foods with anti-inflammatory properties (like green leafy vegetables, fatty fish, olive oil, nuts, fruits) while simultaneously restricting the consumption of foods rich in saturated fats and easily digestible carbohydrates (e.g. fast food, sweetened beverages, etc.) (12-16).

The aim of this pilot study was to assess suitability and effectiveness of a specifically designed nutrition education for the management of chronic pain. Also, the aim was to analyse whether change in dietary habits correlates with pain intensity.

METHODS

SUBJECTS

This interventional pilot study was conducted on patients with chronic pain referred to the Department of Anesthesiology,

Resuscitation and Intensive Care of the University Hospital Osijek, Croatia. This is the first programme of this kind in Croatia, active since 2003. Nutrition education has been integral part of the multidisciplinary programme since 2016. The team comprise anaesthesiologist, nurse, physiotherapist, endocrinologist, nutritionist, occupational therapist, psychologist, and psychiatrist. They are conducting a series of educations focused on self-management of the pain, both pharmacological and non-pharmacological. Despite being recognized as important, nutrition is rarely integrated into programs for the management of chronic pain, even on an international scale (17,18).

Patients were referred to the Department by primary care physicians, and then enrolled into groups by anaesthesiologists. In groups of 10, patients during 4 weeks go through a series of group and individual educations and therapies. This population is a heterogeneous group of chronic pain patients with different localisations of pain, such as low back pain, neck pain, shoulder pain, fibromyalgia, different forms of headache, and neuropathic pain syndrome. Only patients with a long history (at least 5 years) of chronic pain unresponsive to various treatments are eligible for the programme.

PAIN QUESTIONNAIRE

At the initial assessment, patients were given pain *DETECT* questionnaire (PD-Q) as an easy-to-use and reliable screening tool that can determine the prevalence of neuropathic pain components. PD-Q is used worldwide, to establish neuropathic pain component on patients with lower back pain, rheumatoid arthritis and osteoarthritis, thoracotomy, tumour diseases, fibromyalgia, diverse musculoskeletal conditions and other conditions (19,20).

QUESTIONNAIRE ON BASIC, SOCIOECONOMIC AND DIAGNOSIS-RELATED CHARACTERISTICS AND DIET

Basic information, nutrition and lifestyle habits, along with self-perception of the quality of life were assessed with a study-specific questionnaire. The first part of the questionnaire included questions about general and demographic characteristics, e.g. age, gender, body mass, body weight, education, monthly income per person, etc. On the basis of self-reported body mass and height patients' BMI was calculated and they were categorized according to their state of nourishment (21).

The second part of the questionnaire included questions about the diagnosis, course of the disease and the treatment (e.g. use of medications). Additional two questions in a form of a visual-analogue scale (VAS method) were used to assess patients' subjective opinion on how much does the pain they are experiencing influences their 1) psychophysical condition and 2) the quality of life. Patients were asked to place a vertical line on the scale (100 mm long). Marked place on the scale was measured with a

ruler, counted and transformed to a score. The score range was 0 to 100 for each item. Higher score reflects better condition. VAS is a widely used instrument for the assessment of complex measures, including pain (22).

The third part included questions about lifestyle and dietary habits, i.e. number of meals per day, breakfast consumption, physical activity, frequency of alcohol, coffee and tobacco consumption. The last part of the questionnaire assessed consumption frequency of 27 foods/food groups on a weekly basis. The list of foods was prepared based on the literature search, so that foods or food groups with documented positive or negative effect on chronic pain were included in the list (12-16,23,24). Each consumption corresponds to a certain number of points and higher number of points corresponds to higher consumption of particular food/food group. Offered categories and corresponding points were: 2 or more times per day (2 points), once per day (1 point), up to 5 times per week (0.71 point), 1 to 2 times per week (0.21) and rarely/never (0 points). The list of foods was divided into foods with positive (e.g. olive oil, cruciferous vegetables) and negative (e.g. foods with high content of added sugars, food sources of saturated fats) effect on chronic pain (12-16,23,24). Based on the change in scores pre- and post-intervention patient's diet was rated as improved (higher score for positive, lower score for negative characteristics) or unchanged/worse (all other score combinations).

NUTRITION EDUCATION INTERVENTION

We designed specific nutrition education for the management of chronic pain. Principles of the Mediterranean are the basis of the education, with special emphasis on regular consumption of meals to avoid hypoglycaemia. Besides explain the role of meal skipping, overeating, and obesity as pain amplifiers, patients are counselled on specific techniques on how to introduce foods with proven anti-inflammatory properties (olive oil, nuts, fish, green leafy vegetables, etc.) in their daily diet. Food cravings (for foods rich in saturated fats and simple carbohydrates) are explained from the aspect of pain management, and patients are introduced to potential substitutes.

During the 4-week programme every patient went through one individual and two group sessions with the nutritionist. Individual counselling was partially adapted to individual needs of the patient, based on their BMI, food preferences and lifestyle (e.g. impaired mobility).

At the end of the 4-week programme, at the final, wrap-up session, patients were given the same questionnaires to assess the effectiveness of the programme.

The study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital Osijek and served as the pilot for the registered randomized clinical trial (NCT03837080). The analysis was performed on four groups of patients who received nutrition education (from February until June 2017), 40 patients altogether. Signed informed consent was obtained from all patients.

STATISTICAL ANALYSIS

Normality of data distribution was tested by the non-parametric Kolmogorov-Smirnov test for the comparison of medians and arithmetic mean, and histograms plotting. For the comparison of categorical data within and between groups Fishers exact test was used, and Pearson's test of correlations was used to calculate correlations between numerical data. T-test for independent samples was used to test differences between groups according to change in pain scores.

By an inferential statistics the association of a number of independent variables with change in pain scores as a binary dependent variable was tested with a univariate logistic regression. Independent variables tested were: age, BMI, number of diagnosis, number of meals per day, consumption of breakfast, meal skipping, and the change in consumption of foods with positive and negative effect on chronic pain. Independent factors that were found significant in a univariate logistic regression were included in the multiple logistic regression model. If the probability of alpha error was less than 0.05 we considered the relationship significant. Software tool Statistica 13.3 (StatSoft Tulsa, Oklahoma, USA) was used for the statistical analysis.

RESULTS

Total of 40 patients completed the questionnaire. The average age of patients was 60.4 ± 9.1 years (36 to 88 years), 15.0 % males ($n = 6$) and 85.0 % females ($n = 34$). After the 4-week programme, according to the change in painDETECT scores pre- and post-intervention, the pain decreased in 27 patients (67.5 %), in 3 patients (7.5 %) there was no change in pain and for the remaining 10 patients (25.0 %) the pain worsened (Table I). No significant difference was found for age, BMI or the number of diagnosis between these two groups of patients (Table I).

Patients self-assessed the number of meals per day, frequency of breakfast and dinner consumption, and tendency to skip meals and overeat before and after the education (Table II). Consumption of dinner is the only dietary characteristic that did not change after the intervention. Patients increased the number of meals per day, introduced breakfast, and significantly reduced meal skipping and overeating (Table II). After the intervention, total of 11 patients improved their diet (10 patients with reduced pain, 1 with worse pain score).

While the overall self-assessed psychosocial condition improved ($p = 0.044$), separate analysis did not show improvement post-intervention in either group (Table III). Similarly, the overall self-assessed quality of life improved ($p = 0.015$) but the patients whose pain reduced post-intervention reported striking improvement; from 42.9 points to 70.1 points ($p = 0.002$) (Table III).

Patients whose pain worsened or did not change after the intervention had higher BMI at baseline and had more diagnosis (Table I). Still, they seem to responded well on the nutrition education.

Table I. Baseline characteristics of the patients, total and depending on the change in the pain score after the intervention

	Total n = 40 n (%)	Reduced pain n = 27 n (%)	No change/worse n = 13 n (%)
Age (years)*	60.4 ± 9.1	59.6 ± 9.5	62.2 ± 8.4
Male	6 (15.0)	4 (14.8)	2 (15.4)
Female	34 (85.0)	23 (85.2)	11 (84.6)
BMI (kgm ⁻²)*	26.6 ± 4.5	28.0 ± 4.4	29.9 ± 4.8
Normal	11 (27.5)	7 (25.9)	4 (30.8)
Overweight	14 (35.0)	12 (44.4)	2 (15.4)
Obese	15 (37.5)	8 (29.7)	7 (53.8)
Number of diagnosis)*	2.80 ± 1.36	2.78 ± 1.45	2.85 ± 1.21
One	6 (15.0)	4 (14.8)	2 (15.3)
Two	13 (32.5)	10 (37.0)	3 (23.1)
Three	11 (27.5)	7 (25.9)	4 (30.8)
Four or more	10 (25.0)	6 (22.3)	4 (30.8)

*Results are given as average ± standard deviation (SD).

Table II. Patients' dietary habits related to meal consumption before and after the 4-week intervention (n = 40)

Dietary habits		Before intervention		Post intervention		p*
		n	%	n	%	
Meals per day	≥ 5	3	7.5	3	7.5	< 0.001
	3 to 5	6	15	18	45	
	2 to 3	26	65	10	25	
	1 to 2	5	12.5	1	2.5	
Breakfast	Every day	20	50	25	62.5	0.005
	Up to 5 times/week	3	7.5	3	7.5	
	1 to 2 times/week	11	27	2	5	
	Never	6	15	2	5	
Meal skipping	Always	14	35	2	5	0.027
	Sometimes	13	32.5	12	30	
	Never	12	30	18	45	
Overeating	Always	2	5	1	2.5	0.006
	Sometimes	31	77.5	13	32.5	
	Never	6	15	17	42.5	

*Fisher's exact test.

Table III. Patients' self-assessed psychosocial condition and quality of life, total and depending on the change of the pain score after the intervention

	Total n = 40		p*	Reduced pain n = 27		p*	No change/worse n = 13		p*
	Before	Post		Before	Post		Before	Post	
Psychophysical condition	50.2 ± 34.1	51.5 ± 33.0	0.044	52.6 ± 34.5	54.0 ± 34.4	0.886	45.6 ± 34.4	45.4 ± 30.3	0.993
Quality of life	48.4 ± 30.3	65.4 ± 26.5	0.015	42.9 ± 31.3	70.1 ± 26.2	0.002	59.0 ± 26.2	53.4 ± 24.6	0.622

t-test for independent variables, statistically significant change post-intervention are given in italic.

Table IV. Odds ratio for pain score change in relation to meal skipping and the abundance of negative dietary characteristics after the intervention in patients with chronic pain (n = 40) (univariate logistic regression)

Factor	Odds ratio (OR)	95 % Confidence interval for OR		p
		Lower	Upper	
Age (years)	0.968	0.896	1.045	0.404
BMI (kgm ⁻²)	0.908	0.780	1.057	0.213
Number of diagnosis	0.963	0.591	1.570	0.880
Meals/day	1.735	0.732	4.114	0.211
Breakfast (days/week)	1.159	0.827	1.625	0.392
Meal skipping (never = 1; frequently = 2; always = 3)	0.101	0.019	0.554	0.008
Positive dietary characteristics (worse = 0; improved = 1)	2.437	0.522	11.387	0.257
Negative dietary characteristics (worse = 0; improved = 1)	0.035	0.003	0.345	0.004

Table V. Odds ratios for pain score change in relation to meal skipping and the abundance of negative dietary characteristics after the intervention in patients with chronic pain (n = 40) (multiple logistic regression)

Factor	Odds ratio (OR)	95 % Confidence interval for OR		p
		Lower	Upper	
Meal skipping (never = 1; frequently = 2; always = 3)	0.037	0.003	0.482	0.012
Negative dietary characteristics (worse = 0; improved = 1)	0.008	0.000	0.444	0.019
Constant	9.126			0.007

Strong positive correlation was found between the number of diagnosis and the consumption of foods with positive effect on chronic pain ($r = 0.713$; the results are not shown) in patients whose pain did not change post-intervention. These results clearly indicate the need for a more intensive, specifically targeted (modified) nutrition education for people with higher BMI and other health issues.

Logistic regression analysis revealed that fewer meal skipping (Odds Ratio; OR=0.037, 95 % Confidence Interval; 95 % CI (0.003-0.482), $p = 0.012$) and reduced consumption of foods with negative effect on chronic pain (OR = 0.008, 95 % CI (0.000-0.444), $p = 0.019$) post-intervention represent independent dietary factors that contribute to decrease in pain intensity (Tables IV and V).

DISCUSSION

THE CONNECTION BETWEEN BMI AND CHRONIC PAIN

Substantial amount of evidence points to a coexistence between obesity and chronic pain, and therefore requires utmost attention. Patients with higher BMIs often report increased pain, decreased quality of life and difficulties performing every-day activities (23,25). The prevalence of obesity is higher in those with chronic

pain and the prevalence of chronic pain is higher in those who are obese (16,23,25-27). Compared to normal weight people, overweight people reported 20 % higher rates of recurring pain, class I obesity people 68 %, people with class II obesity reported 136 % higher rates, while morbidly obese reported 254 % higher rates of recurring pain (27). The inter-relationship between obesity and chronic pain is not yet completely elucidated, but potential mechanisms have been hypothesised to include structural, mechanical, metabolic and behavioural changes (23). The pressure on joints and spine increases due to weight (27). Obese patients commonly have altered body mechanics, postures and gait patterns, which may be involved in the link between obesity and pain (16). Alternatively, chronic pain may result in weight gain and obesity through reduced physical activity (16,26).

Furthermore, adipose tissue is not a passive storage space, but metabolically active tissue, which conducts endocrine function, producing and releasing cytokines, such as interleukins (IL), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and adipokines such as adiponectin, leptin, and adipisin (28). Leptin and adipisin have been proposed as a possible causative link between obesity and osteoarthritis while TNF- α and ILs-6 and -8 have been associated with structural joint abnormalities, nociceptive pathways, and in the development and progression of chronic pain. Higher adipisin levels were further related to back pain in overweight or obese,

otherwise healthy adults, independently of adiposity, as well as in knee osteoarthritis (29). Elevated levels in inflammatory markers in the serum (such as [IL-6], and C-reactive protein [CRP]) have been observed in obese patients; therefore obesity may be characterized as chronic inflammatory state (27,29).

A randomized 18-month clinical trial (30) showed that intensive diet and exercise reduce plasma levels of IL-6 in patients with osteoarthritis. Participants in the group with combined diet-exercise and diet group had higher weight loss and greater reductions in IL-6 levels than those in the exercise group only (30).

High prevalence of depression and chronic pain has been documented both in patients with chronic pain and obesity. Chronic pain is related to high levels of anxiety, depression, social and occupational dysfunction, where pain related fear and catastrophizing play a prominent role. The combination of decreased life reinforcement in depression and chronic pain seems to promote emotional eating and craving for comfort, high-caloric foods (23,26). These patients often report so-called binge episodes, which are connected with short reduction in pain and instant mood elevation (23). Many patients describe eating as the only activity that continues to bring them regular and reliable pleasure, especially if they feel physically limited due to constant pain. Those episodes include eating more frequently, in large amounts, and choosing foods high in sugar, sodium, fat and calories in response to pain or a combination of pain and mood (23,26,31,32). Foods mentioned above turn on the inflammatory response in the body, which makes pain worse (24). One must also remember that chronic inflammatory states have also been linked to major depression (7). Gehe *et al.* (26) gave neuroscientific explanation for disrupted food hedonics describing them as hedonic blunting (a reduced ability to experience pleasure) which is plausible mechanistic link between pain and obesity.

Behavioural factors associated with chronic pain and obesity are physical deactivation and deconditioning, also known risk factors for developing both conditions, and represent major barrier for successful rehabilitation (23,27). Since obese patients find it more difficult to participate in active therapy, this comorbidity often leads to a vicious cycle of pain-inactivity-obesity-depression-food cravings (23,31). Sedentary lifestyle further intensifies isolation which may worsen both depression and trigger emotional eating (8).

Regardless of the causal underpinnings, chronic pain and obesity have additive effects, resulting in decreased quality of life and increased disability. Encouragingly, weight loss seems to reduce and even prevents pain (8,30,33). Larsson (34) showed musculoskeletal pain in obese women significantly improved after losing 14 % of weight. Another observational study of approximately 800 women estimated that by losing only 5 kg, risk of developing knee osteoarthritis can be reduced by 50 % (35).

THE CONNECTION BETWEEN FOOD AND PAIN

Diet based on the Mediterranean principles (rich in unrefined carbohydrates, nuts, fish and olive oil) has been shown to pose strong anti-inflammatory properties (decrease in IL-6 and subsequently CRP) and has an overall positive impact on health (11,15,24,36-38).

Food cravings, especially for simple carbohydrates are compensatory mechanisms. Sugars stimulate endorphine secretion which, as endogenous opioid, modulate physical and emotional pain. Endogenous opioids potentiate reward processes and motivate appetite, concurrently diminishing emotional responsiveness to noxious stimuli and thus giving the analgesic effect (38). Hunger has the opposite effect. Pain threshold and tolerance are reduced in hypoglycaemia, therefore it is very important for patients not to skip meals (39,40). Fasting periods, through activity of hormone ghrelin, can influence brain mechanisms, which make high caloric foods subjectively attractive, and increases the overeating occurrence (27,40,41).

The very same aspects were achieved with the nutrition education we developed, proving the education to be suitable and effective. Even modest, positive effect of fewer meal skipping and lower consumption of foods with negative effect on chronic pain were found to independently contribute to decreased pain.

The most desired benefits in patients' diet achieved after the education were higher consumption of high-fiber and nutrient dense foods such as fruits (e.g. raisins, prunes, peaches, and apples), vegetables (e.g. squash, broccoli, carrots, and celery), and whole grains. These changes have well documented contributing effect not only to prolonged satiety but also weight loss and contain precursors of endogenous opioids (39-41). Fish should be consumed at least two times per week due to anti-inflammatory properties of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) (12,42), but the consumption remained low post-intervention. Intake of EPA and DHA is related to decrease concentration of CRP, proinflammatory eicosanoids, cytokines, chemokines and other inflammation biomarkers (14,24,42). Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and phenolic fractions in extra-virgin olive oil also have strong anti-inflammatory properties (11) highlighting why it is the preferred source of dietary fats (24,31,37). However, consumption of olive oil also remained unchanged post-intervention. These aspects (fish and olive oil consumption) need to be addressed more thoroughly through adaptation of the education. Sinergistic effects of all previously mentioned foods pose the strongest anti-inflammatory effect and more attention is needed on the ways how patients can introduce these foods into their daily diet to achieve the strongest analgesic effect.

CONCLUSIONS

Our results show that the specifically designed nutrition education for chronic pain is suitable and effective, but the effect of dietary changes on the pain intensity is modest. Possible explanation for the modest impact lies in the fact that patients with higher BMI and those with several diagnoses need more specifically tailored education. Also, patients included in the study had various chronic pain conditions, and future interventions should focus on a specific diagnosis like the low back pain.

The strongest points of the education are 1) regularity of meal consumption, especially emphasized in the introduction of break-

fast which surpasses the hypoglycaemia-induced pain stimuli, and 2) reduced consumption of foods rich in saturated fats and simple carbohydrates, which reflect reduction in food cravings among patients. Amendments of the education protocol are necessary for fish and olive oil consumption, foods with the strongest anti-inflammatory properties. Although borderline significant, patients increased the consumption of high-fiber and nutrient-dense foods, which have strong anti-inflammatory potential.

The complexity of chronic pain is repeatedly emphasized, and our results support the same conclusion. There is no simple solution for chronic pain but nutrition education can help. Pain relief is a fundamental human right, yet the immense burden of pain requires us to look for other ways to cope with it. Nutrition education seems promising.

REFERENCES

- European Pain Federation (EFIC). Declaration on Pain [Accessed: June 8, 2018]. Available from: <https://www.europeanpainfederation.eu>
- Phillips CJ. The Cost and Burden of Chronic Pain. *Rev Pain* 2009;3(1):2-5. DOI: 10.1177/204946370900300102
- Bingfors K, Isacson D. Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain-a gender perspective. *Eur J Pain* 2004;8(5):435-50. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.01.005
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88. DOI: 10.1186/1471-2458-9-88
- Peltonen M, Lindroos AK, Torgerson JS. Musculoskeletal pain in the obese: a comparison with a general population and longterm changes after conventional and surgical obesity treatment. *Pain* 2003;104(3):549-57. DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00091-5
- Ursini F, Naty S, Grembale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int* 2011;31(11):1403-8. DOI: 10.1007/s00296-011-1885-z
- Lamé IE, Peters ML, Vlaeyen JW, et al. Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. *Eur J Pain* 2005;9(1):15-24. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.02.006
- Masheb RM, Lutes LD, Kim HM, et al. Weight Loss Outcomes in Patients with Pain. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(9):1778-84. DOI: 10.1002/oby.21160
- Sellinger JJ, Clark EA, Shulman M, et al. The Moderating Effect of Obesity on Cognitive-Behavioral Pain Treatment Outcomes. *Pain Med* 2010;11(9):1381-90. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00935.x
- Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr., Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol* 2017;38(1):5-19. DOI: 10.1016/j.it.2016.10.001
- Oliveiro F, Spinella P, Fiocco U, et al. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14190. DOI: 10.4414/sm.w.2015.14190
- Bell RF, Borzan J, Kalso E, et al. Food, pain, and drugs: Does it matter what pain patients eat? *Pain* 2012;153:1993-6. DOI: 10.1016/j.pain.2012.05.018
- Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002;61(3):345-58. DOI: 10.1079/PNS2002166
- Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, et al. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: Emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81(2-3):187-91. DOI: 10.1016/j.plefa.2009.05.010
- Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007;129(1-2):210-23. DOI: 10.1016/j.pain.2007.01.020
- Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, et al. The Association Between Obesity and Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171(2):135-54. DOI: 10.1093/aje/kwp356
- Tick H. Nutrition and pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015;26(2):309-20. DOI: 10.1016/j.pmr.2014.12.006
- De Gregori M, Muscoli C, Schatman ME, et al. Combining pain therapy with lifestyle: the role of personalized nutrition and nutritional supplements according to the SIMPAR Feed Your Destiny approach. *J Pain Res* 2016;9:1179-89. DOI: 10.2147/JPR.S115068
- Freynhagen R, Tolle TR, Gockel U, et al. The painDETECT project – far more than a screening tool on neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2016;32(6):1033-57. DOI: 10.1185/03007995.2016.1157460
- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1911-20. DOI: 10.1185/030079906X132488
- World Health Organization: BMI classification. World Health Organization: Geneva, 2006 [Accessed: May 23, 2018]. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- Physiopedia. Visual Analogue Scale. Physiopedia: UK [Accessed: November 19, 2019]. Available from: https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale#cite_note-p6-9
- Janke EA, Kozak AT. "The More Pain I Have, the More I Want to Eat": Obesity in the Context of Chronic Pain. *Obesity* 2012;20(10):2027-34. DOI: 10.1038/oby.2012.39
- Totsch SK, Waite ME, Sorge RE. Dietary influence on pain via the immune system. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;131:435-69. DOI: 10.1016/b.pmbts.2014.11.013
- Stone AA, Broderick JE. Obesity and pain are associated in the United States. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(7):1491-5. DOI: 10.1038/oby.2011.397
- Geha P, de Araujo I, Green B, et al. Decreased food pleasure and disrupted satiety signals in chronic low back pain. *Pain* 2014;155(4):712-22. DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.027
- Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res* 2015;8:399-408. DOI: 10.2147/JPR.S55598
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8. DOI: 10.1172/JCI20514
- Martel-Pelletier J, Raynaud JP, Dorais M, et al. The levels of the adipokines adipon and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology* 2016;55(4):680-8. DOI: 10.1093/rheumatology/kev408
- Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of Intensive Diet and Exercise on Knee Joint Loads, Inflammation, and Clinical Outcomes Among Overweight and Obese Adults With Knee Osteoarthritis. *JAMA* 2013;310(12):1263-73. DOI: 10.1001/jama.2013.277669
- Darbor KE, Lench HC, Carter-Sowell AR. Do People Eat the Pain Away? The Effects of Acute Physical Pain on Subsequent Consumption of Sweet-Tasting Food. *Plos One* 2016;11(11):e0166931. DOI: 10.1371/journal.pone.0166931
- Tomiyaama AJ, Dallman MF, Epel ES. Comfort food is comforting to those most stressed: Evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(10):1513-9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.005
- Le Quintrec JL, Verlhac B, Cadet C, et al. Physical Exercise and Weight Loss for Hip and Knee Osteoarthritis in Very Old Patients: A Systematic Review of the Literature. *Open Rheumatol J* 2014;8:89-95. DOI: 10.2174/1874312901408010089
- Larsson UE. Influence of weight loss on pain, perceived disability and observed functional limitations in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(2):269-77. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802534
- Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight Loss Reduces the Risk for Symptomatic Knee Osteoarthritis in Women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116(7):535-39. DOI: 10.7326/0003-4819-116-7-535
- Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New Engl J Med* 2003;348:2599-608. DOI: 10.1056/NEJMoa025039
- Schroder H. Protective mechanism of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):149-60.
- Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124(9):841-51. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.04.024
- Yumnam A, Keisam R. Effect of food intake on pain perception in healthy human subjects. *J Evol Med Dent Sci* 2014;3:7984-88. DOI: 10.14260/jemds.2014/3000
- Pollatos O, Herbert BM, Fustos J, et al. Food deprivation sensitizes pain perception. *J Psychophysiol* 2012;26:1-9. DOI: 10.1027/0269-8803/a000062
- Leknes S, Bastian B. How does pain affect eating and food pleasure? *Pain* 2014;155(4):652-53. DOI: 10.1016/j.pain.2014.01.001
- De Gregori M, Muscoli C, Schatman ME, et al. Combining pain therapy with lifestyle: the role of personalized nutrition and nutritional supplements according to the SIMPAR Feed Your Destiny approach. *J Pain Res* 2016;9:1179-89. DOI: 10.2147/JPR.S115068



Trabajo Original

Otros

Rapid weight gain in wrestling athletes during the Panamerican Championship, Lima, 2018

Ganancia rápida de peso en atletas de lucha durante el Campeonato Panamericano, Lima 2018

Carlos Nancuvil-Suazo^{1,2}, Claudio Carrillo-Mora¹, Pablo Valdés-Badilla³, Emerson Franchini⁴, Carolina Pardo-Tamayo¹, Carolina Zapata-Huenullán¹, Estefanía Soto-Voisier⁵ and Tomás Herrera-Valenzuela^{1,6}

¹Escuela de Ciencias del Deporte y la Actividad Física. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás (UST). Santiago de Chile, Chile. ²Federación Deportiva Nacional de Lucha Olímpica de Chile (Fedenaloch). Santiago de Chile, Chile. ³Pedagogía en Educación Física. Facultad de Educación. Universidad Autónoma de Chile. Santiago de Chile, Chile. ⁴Martial Arts and Combat Sports Research Group. Sport Department. School of Physical Education and Sport. University of São Paulo. São Paulo, Brazil. ⁵Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo. Santiago de Chile, Chile. ⁶Escuela de Ciencias de la Actividad Física, el Deporte y la Salud. Universidad de Santiago de Chile (USACH). Santiago de Chile, Chile

Abstract

Introduction: to avoid rapid body mass fluctuations and the associated effects on health and performance, some combat sports federations have made changes to regulations.

Objective: the objective of this study was to analyze the impact of the Rapid Weight Gain on sporting success in elite Olympic wrestling athletes under the new weigh-in procedure.

Methods: the body mass of 75 athletes was recorded during the Pan-American Olympic wrestling Championship (Lima, 2018), corresponding to 29 % of the total universe of competitors (n = 255). Of these, 29 were Greco-Roman style, eight freestyle, and 38 women's wrestling. The official weigh-in was carried out between 8:00 and 8:30 hours. As for the second weigh-in, this was done with the same official weigh-in scale, immediately before the first match (between 10:00 and 11:00 hours). Rapid Weight Gain after weigh-in was compared between medalist and non-medalist athletes.

Results: when analyzing the difference between medalists and non-medalists, no significant differences were found in Greco-Roman athletes (t = 0.114; p = 0.910; r = 0.022), in freestyle (Mann-Whitney U = 5,500; p = 0.486; r = 0.000), in women's wrestling (Mann-Whitney U = 163.0; p = 0.774; r = 0.124), and in all competitors (Mann-Whitney U = 641.5; p = 0.855; r = 0.037).

Conclusions: no significant differences were found between medalist and non-medalist athletes in any of the Olympic wrestling styles.

Keywords:

Martial arts. Athletic performance. Weight loss. Body weight changes.

Resumen

Introducción: para evitar fluctuaciones rápidas del peso corporal y los efectos asociados sobre la salud y rendimiento, algunas federaciones de deportes de combate han realizado cambios de reglamento.

Objetivo: el objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la ganancia rápida de peso en el éxito deportivo en atletas de élite de la lucha olímpica bajo la nueva modalidad de pesaje.

Métodos: se registró el peso corporal de 75 atletas durante el Campeonato Panamericano de Lucha Olímpica (Lima, 2018), correspondiente al 29 % del universo total de competidores (n = 255). De estos, 29 fueron de estilo grecorromano; 8, de estilo libre y 38, de lucha libre femenina. El pesaje oficial se realizó entre las 8:00 y las 8:30 horas. En cuanto al segundo pesaje, se hizo con la misma balanza oficial inmediatamente antes de la primera lucha (entre las 10:00 y las 11:00 horas). La ganancia de peso rápida después del pesaje se comparó entre atletas medallistas y no medallistas.

Resultados: al analizar la diferencia entre medallistas y no medallistas, no se encontraron diferencias significativas en los atletas de grecorromano (t = 0,114; p = 0,910; r = 0,022), en los de estilo libre (Mann-Whitney U = 5,500; p = 0,486; r = 0,000), en los de lucha libre femenina (Mann-Whitney U = 163,0; p = 0,774; r = 0,124) ni en todos los competidores (Mann-Whitney U = 641,5; p = 0,855; r = 0,037).

Conclusiones: no se encontraron diferencias significativas entre atletas medallistas y no medallistas en ninguno de los estilos de lucha olímpica.

Palabras clave:

Artes marciales. Desempeño atlético. Pérdida de peso. Cambios de peso corporal.

Received: 27/09/2019 • Accepted: 28/02/2020

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgement: United World Wrestling America.

Nancuvil-Suazo C, Carrillo-Mora C, Valdés-Badilla P, Franchini E, Pardo-Tamayo C, Zapata-Huenullán C, Soto-Voisier E, Herrera-Valenzuela T. Rapid weight gain in wrestling athletes during the Panamerican Championship, Lima, 2018. Nutr Hosp 2020;37(3):584-588

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02882>

Correspondence:

Tomás Herrera-Valenzuela. Escuela de Ciencias del Deporte y la Actividad Física. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Avda. Ejército Libertador, 146. Santiago de Chile, Chile.
e-mail address: tomas.herrera@usach.cl

INTRODUCTION

Olympic wrestling is divided into two styles for men, freestyle (FS) and Greco-Roman (GR), and one style for women, women's wrestling (WW). All are classified by weight divisions or weight categories to favor fair competition in terms of body mass and size (1). However, many athletes use strategies to quickly decrease body mass (i.e., rapid weight loss or RWL) in order to compete in lighter categories and against thinner and weaker rivals (1-4). After official weigh-in, there is a rapid weight gain (RWG) phase before the competition (5). RWL has been defined as a reduction of 2 to 10 % of the body mass during the week before competition, mainly in the last 2 to 3 days prior to official weigh-in (1), a situation that puts the health of the athletes in harm. Over 20 years ago, the American College of Sports Medicine has reported about the potential harm of this practice among athletes (6).

On the other hand, after the official weigh-in, the fighters have enough time to hydrate and eat, recovering part of their body mass before the competition, which would decrease the potential loss of physical performance (1).

Although there are studies that have found a relationship between RWG and sports success in Olympic wrestling and judo athletes (7), other research has not been able to verify the link between these variables in Olympic wrestling (8,9), boxing (10,11), and taekwondo (12).

To avoid rapid body mass fluctuations and the associated effects on health and performance, some combat sports federations have made changes their weigh-in regulations. For example, in the case of judo and taekwondo, the official weigh-in is done the day before the competition, however, on the same day of the competition a new random weigh-in is performed where the athlete cannot exceed 5 % of the official body mass of the division; otherwise, they are disqualified (13).

For its part, United World Wrestling has moved the official weigh-in from the day before the competition, to the same day of the competition, approximately 2 hours before the first fight. An initiative that has been previously recommended (14,15) and has shown positive results in the reduction of risk behaviors during RWL (15), although athletes returned to risk behavior when they competed without these rules (16). This modification in the regulation was applied for the first time in the Pan-American Olympic wrestling Championship (Lima, 2018); however, no studies have been conducted under the new regulation, which explore whether RWG relates to sports performance. Therefore, the objective of this study was to analyze the impact of the RWG on sporting success (medalists vs. non-medalists) in elite Olympic wrestling athletes under the new weigh-in rules. Secondly, we determined the differences in RWG between division's body mass in different Olympic wrestling styles.

MATERIAL AND METHOD

PARTICIPANTS

The body mass of 75 athletes was recorded during the Pan American Olympic wrestling Championship (Lima, 2018), corresponding to 29 % of the total universe of competitors ($n = 255$). Of these, 29 were GR style (corresponding to 33 %; $n = 87$), eight FS (corresponding to 8 %; $n = 97$), and 38 WW (corresponding to 54 %; $n = 71$) were evaluated (Table I).

All participants were informed of the purpose of the study and signed an informed consent authorizing the use of the information for scientific purposes. The research protocol was reviewed and approved by the Scientific Ethics Committee of the Santo Tomás University of Chile and was developed following the provisions of the Helsinki Declaration.

Table I. Sample characteristics

<i>Greco-Roman (GR)</i>											
Weight division (kg)	-55	-60	-63	-67	-72	-77	-82	-87	-97	-130	Total
Total (n)	5	10	5	11	5	12	5	11	12	11	87
Athletes evaluated (n)				8					10	11	29
Medal winners evaluated (n)				1					4	4	9
<i>Freestyle (FS)</i>											
Weight division (kg)	-57	-61	-65	-70	-74	-79	-86	-92	-97	-125	Total
Total (n)	12	6	12	6	13	8	13	5	13	9	97
Athletes evaluated (n)						4		4			8
Medal winners evaluated (n)						2		2			4
<i>Women's wrestling (WW)</i>											
Weight division (kg)	-50	-53	-55	-57	-59	-62	-65	-68	-72	-76	Total
Total (n)	10	11	3	10	4	10	2	9	4	8	71
Athletes evaluated (n)	7	5		6		8		6		6	38
Medal winners evaluated (n)	2	1		2		3		4		3	15

n = number of observations.

MEASUREMENTS

The official weigh-in of the Pan American Olympic wrestling Championship (Lima, 2018) was carried out by weight division according to the scheduled competition day, between 08:00 and 08:30 hours. To do this, the fighters had to wear only the competition mesh (without shoes). Thus, it began on May 3 weigh-in the divisions -55, -60, -63, -67, -72, -97 and -130 kg of the GR style, on May 4 the divisions -77 were weighed-in, -82 and -87 kg of the GR style and -55, -59 and -65 kg of the WW style, on May 5 the divisions -50, -53, -57, -62, -68 and -76 kg of the WW style and -79 and -92 kg of the FS style, to end on May 6 with the weigh-in of the divisions -57, -61, -65, -70, -74, -86, -97 and -125 kg of the FS style. As for the second weigh-in, this was done with the same official weigh-in scale, immediately before the first match (between 10:00 and 11:00 hours). Athletes wore the competition mesh and their fight shoes, the latter being discounted from the calculation of the final body mass, allocating 600 g. Equation 1 was used to calculate RWG.

$$\text{Equation 1: } \left[\frac{[\text{second weigh-in} \times 100]}{\text{first weigh-in}} - 100 \right]$$

STATISTICAL ANALYSIS

For the statistical analysis, GraphPad software (GraphPad Software Inc., California, United States) was used. The homogeneity

variance was confirmed using the Levene test, while the normality of the data was analyzed by means of the D'Agostino & Pearson test. The differences between medalists and non-medalists were determined by the Student's t-test for parametric data or the Mann-Whitney U test when the data was non-parametric. Additionally, the statistical power was calculated as $r = t^2 / t^2 + df$, using the classification of 0.1 (small), 0.3 (medium), and 0.5 (large). To determine the differences between athletes by weight division, the ANOVA-1 test with posthoc Tukey tests was used when the data had a normal behavior and the Kruskal Wallis test with Dunn's posthoc test if the data was not normally distributed. To obtain the effect size, $\text{Eta}^2 (n^2)$ was used, calculated as $n^2 = \text{SS}_{\text{between}} / \text{SS}_{\text{total}}$ (sum of squares between variables) / (sum of squares of the total), using the classification of $n^2 < 0.04$ (small), $n^2 < 0.36$ (moderate), $n^2 > 0.36$ (strong). A 95 % confidence limit was established.

RESULTS

When analyzing the difference between medalists and non-medalists, no significant differences were found in GR athletes ($t = 0.114$; $p = 0.910$; $r = 0.022$), in FS (Mann-Whitney $U = 5,500$; $p = 0.486$; $r = 0.000$), in WW (Mann-Whitney $U = 163.0$; $p = 0.774$; $r = 0.124$), and in all competitors (Mann-Whitney $U = 641.5$; $p = 0.855$; $r = 0.037$) (Fig. 1).

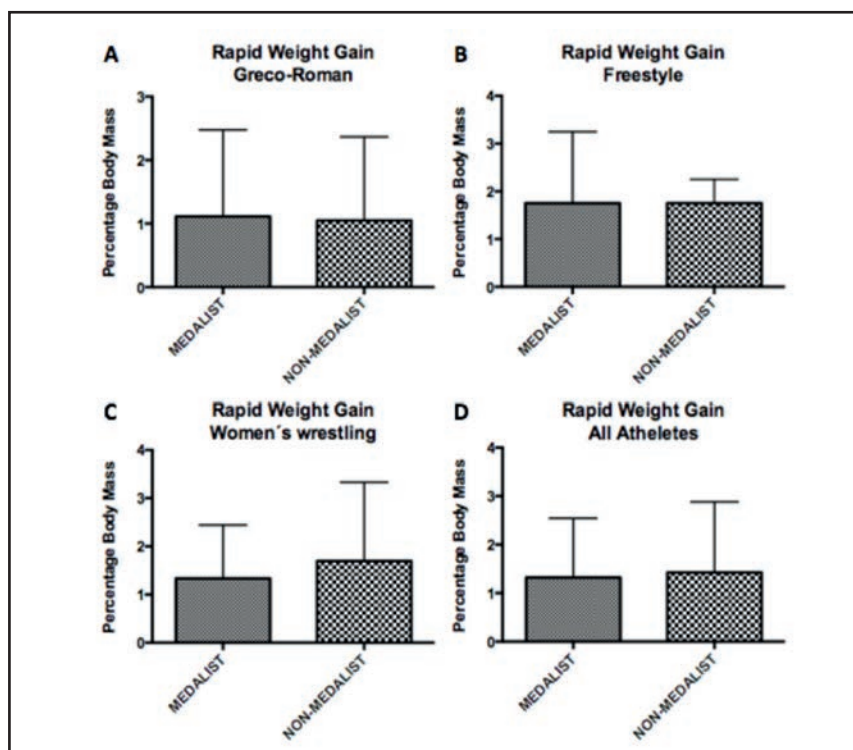


Figure 1. Percentage of body mass gained after initial weigh-in by medalist status. A. Greco-roman; B. freestyle; C. Women's wrestling; D. All athletes.

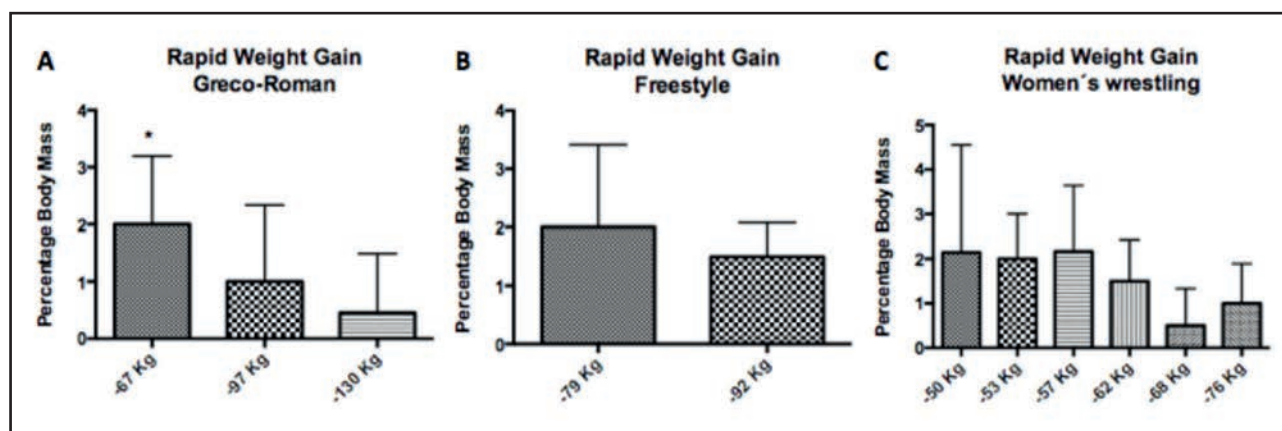


Figure 2.

Percentage of body mass gained after initial weigh-in by weight division. A. Greco-roman; B. Freestyle; C. Women's wrestling. *Significant differences, $p < 0,05$.

Among GR athletes, the 67 kg division increased its body mass to a greater extent compared to the -130 kg division ($F = 3.941$; $p = 0.032$; $r^2 = 0.233$). For FS, the Mann-Whitney U test was used. No difference between the weight divisions -79 kg and -92 kg was observed (U Mann-Whitney = 7.0; $p > 0.999$; $r = 0.067$). Likewise, no differences were found between weight divisions of WW (Kruskal Wallis = 7,548; $p = 0.183$; $r^2 = 0.184$) (Fig. 2).

DISCUSSION

This is the first study that examined the difference between body mass gain between official weigh-in and competition in Olympic wrestling athletes, and sports performance under new changes in the regulations, that is, with weigh-in on the same day as the competition. As expected, the fighters did not have enough time to significantly increase the body mass between the official weigh-in and their first fight; therefore, no significant differences were observed between medalists and non-medalists in any fighting style, nor when analyzing all athletes together. These results suggest that the transfer of official weigh-in, from the previous day to the same day of the competition is a useful measure by restricting severe undulations of body mass before the first fight. Thus, RWG will likely cease to be a practice that affects the athletic performance of Olympic wrestling athletes.

Our findings differ from other Olympic wrestling studies, where the official weigh-in was carried out the night before the competition (17), and where the time between the official weigh-in and the first fight was 3 to 7 hours (16). Our results are also different from those reported among judo athletes (7), where regulation stipulates that athletes cannot exceed 5 % of their division's body mass on the day of the competition. However, they are consistent with other research in university wrestlers, although they had between 20 and 24 hours between the official weigh-in and the first fight (8,9). Additionally, our

results are consistent with other investigations carried out among boxers (10,11) and taekwondo athletes (12). The discrepancies between the various studies are probably due to the time between official weigh-in and the first fight; the competitive level and; by the combat modalities, since in grappling (e.g. judo, Olympic wrestling, and Brazilian jiu-jitsu), athletes must exert greater muscular force when facing their opponents and must recover more body mass with respect to striking combat sports (e.g., taekwondo, karate, and boxing), where athletes need to hit the opponent, thus maximizing body mass recovery is not a central objective (18,19).

Unlike previous studies, in our research, athletes only had between 2 and 3 hours to recover body mass before the first fight, and all athletes were selected by their respective countries to compete in a high-level event. We did not observe differences between medalist and non-medalist athletes (1.32 ± 1.22 % and 1.43 ± 1.46 % of body mass, respectively), which is the first study with these characteristics.

We only found differences between the weight divisions in the GR style, with a higher percentage of body mass recovered for the -67 kg division compared to the -130 kg division. This may be due to the particular characteristics of the athletes in the -130 kg division, who usually have a higher body mass index and percentage of fat mass compared to the lighter weight divisions (20). Additionally, many times the fighters direct their attention more in the absolute value of body mass loss, rather than in the percentage of body mass loss, so that athletes of lighter divisions have more marked reductions (1,14,18).

Another interesting element of this study corresponds to the competition analyzed, which corresponds to a high-level event that involved the best fighters in America. Therefore, RWG after the official weigh-in with the new regulation does not differentiate between medalists and non-medalists.

Our study can serve to discourage RWL strategies among elite fighters, and therefore, avoid the "cascade" effect on other athletes, associated with potential performance improvements (1),

reducing the likelihood of health problems (6). However, we did not measure hydration levels, which could mask the changes in the body mass; therefore, future studies should control for this variable.

In conclusion, no significant differences were found between medalist and non-medalist athletes in any of the Olympic wrestling styles. Therefore, RWG would not be a useful strategy to improve the real sports performance of elite fighters with the current regulation.

REFERENCES

- Artioli GG, Saunders B, Iglesias RT, et al. It is time to ban rapid weight loss from combat sports. *Sport Med* 2016; 46(11):1579-84.
- Brito CJ, Roas AFCM, Brito I SS, et al. Methods of body mass reduction by combat sport athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2012; 22(2):89-97.
- Gann JJ, Tinsley GM, La Bounty PM. Weight Cycling: Prevalence, Strategies, and Effects on Combat Athletes. *Strength Cond J* 2015;37(5):105-11.
- Yang W, Heine O, Mester J, et al. Impact of rapid weight reduction on health and performance related indicators of athletes representing the Olympic combat sports. *Arch Budo* 2017;13:147-60.
- Franchini E, Brito CJ, Artioli GG. Weight loss in combat sports: physiological, psychological and performance effects. *J Int Soc Sports Nutr* 2012;9(1):52.
- Oppliger RA, Case HS, Horswill CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Weight loss in wrestlers. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28(6):ix-xii.
- Reale R, Cox GR, Slater G, et al. Regain in Body Mass After Weigh-In is Linked to Success in Real Life Judo Competition. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2016;26(6):525-30.
- Horswill CA, Scott JR, Dick RW, et al. Influence of rapid weight gain after the weigh-in on success in collegiate wrestlers. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(10):1290-4.
- Utter A, Kang J. Acute Weight Gain and Performance in College Wrestlers. *J strength Cond Res* 1998;12(3):157-60.
- Daniele G, Weinstein RN, Wallace PW, et al. Rapid weight gain in professional boxing and correlation with fight decisions: analysis from 71 title fights. *Phys Sportsmed* 2016;44(4):349-54.
- Reale R, Cox GR, Slater G, et al. Weight Regain: No Link to Success in a Real-Life Multiday Boxing Tournament. *Int J Sports Physiol Perform* 2017;12(7):856-63.
- Kazemi M, Rahman A, de Ciantis M. Weight cycling in adolescent Taekwondo athletes. *J Can Chiropr Assoc* 2011;55(4):318-24.
- Herrera-Valenzuela T, Valdés-Badilla P, Soto-Voisier E, et al. Rapid Weight Loss: the case of combat sports. *Rev Med Chil* 2018;146(8):947-8.
- Artioli GG, Franchini E, Nicastro H, et al. The need of a weight management control program in judo: a proposal based on the successful case of wrestling. *J Int Soc Sports Nutr* 2010;7(1):15.
- Oppliger RA, Landry GL, Foster SW, et al. Wisconsin minimum weight program reduces weight-cutting practices of high school wrestlers. *Clin J Sport Med* 1998;8(1):26-31.
- Alderman BL, Landers DM, Carlson J, et al. Factors Related to Rapid Weight Loss Practices among International-style Wrestlers. *Med Sci Sport Exerc* 2004;36(2):249-52.
- Wroble RR, Moxley DP. Acute weight gain and its relationship to success in high school wrestlers. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30(6):949-51.
- Reale R, Slater G, Burke LM. Acute-Weight-Loss Strategies for Combat Sports and Applications to Olympic Success. *Int J Sports Physiol Perform* 2017;12(2):142-51.
- Reale R, Slater G, Burke LM. Individualised dietary strategies for Olympic combat sports: Acute weight loss, recovery and competition nutrition. *Eur J Sport Sci* 2017;17(6):727-40.
- Chaabene H, Negra Y, Bouguezzi R, et al. Physical and Physiological Attributes of Wrestlers. *J Strength Cond Res* 2017;31(5):1411-42.



Revisión

The association between breast cancer and consumption of dairy products: a systematic review

La asociación entre cáncer de mama y el consumo de productos lácteos: una revisión sistemática

Eulàlia Vidal-García¹, María Sala-Serra², Xavier Contente^{3,4,5}, Gemma Serral-Cano³⁻⁵ and Rosa Puigpinós-Riera³⁻⁵

¹Faculty of Health Science. FCS Blanquerna. Universitat Ramon Llull. Barcelona, Spain. ²Epidemiology and Evaluation Department. Hospital del Mar. Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM). Universitat Autònoma de Barcelona. Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC). Barcelona, Spain. ³Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona, Spain. ⁴CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid, Spain. ⁵Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB St. Pau). Barcelona, Spain

Abstract

Introduction: breast cancer (BC) is the most common cancer in women and its relationship with dietary factors particularly dairy products, has been investigated through several studies but up to now there are still not enough results to confirm the association between breast cancer and dairy products.

Objective: the purpose of this systematic review was to expand the number of systematic reviews that to date exist on the relationship between dairy products consumption and risk of breast cancer. A comprehensive search of the PubMed, Scopus and Embase was performed from September 2005 to September 2018 in which one case control and cohorts' studies were included.

Results: eighteen studies were finally selected for the review (10 case-control and 8 cohorts' studies). These studies reported several statistically significant associations (OR, HR, RR) between dairy product consumption and the risk of breast cancer. Seven case-control and four cohorts' studies showed that dairy product consumption was inversely associated with the risk of breast cancer, on the other hand, a positive association was found in two case-control and non-significant association was found between dairy product consumption and the risk of breast cancer in the remaining studies (one case-control and four cohorts' studies).

Conclusion: although an inverse association was observed in most studies, it's difficult to draw conclusions when the methodology methods to collect the dairy product intake and the servings or portions measurements were different in each study. On the other hand, not all studies used the same confounding variable to estimate risk.

Keywords:

Systematic review.
Dairy products.
Breast cancer. Cohort study. Case-control study. Risk.

Resumen

Introducción: el cáncer de mama (BC) es de los cánceres más comunes en mujeres, y su relación con los factores dietéticos y, en particular, con los productos lácteos, ha sido investigada a través de varios estudios, pero hasta ahora no hay resultados suficientes que confirmen la asociación entre cáncer de mama y productos lácteos.

Objetivo: el objetivo de esta revisión fue ampliar y actualizar el número de revisiones sistemáticas que hasta día de hoy existen sobre la relación entre el consumo de productos lácteos y el cáncer de mama.

Metodología: se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Scopus y Embase entre septiembre de 2005 y septiembre de 2018 en la que se incluyeron estudios de casos y controles y estudios de cohortes.

Resultados: se seleccionaron 18 estudios (10 estudios de casos-controles y 8 estudios de cohorte). Siete casos-controles y cuatro estudios de cohorte mostraron que el consumo de productos lácteos tenía una asociación inversa con el riesgo de cáncer de mama y, por otro lado, en dos estudios de casos-controles se observó una asociación positiva. No se encontró una asociación significativa entre el consumo de productos lácteos y el cáncer de mama en los restantes estudios (1 caso-control y 4 cohortes).

Conclusión: aunque se observó una asociación inversa en la mayoría de los estudios, es difícil sacar conclusiones cuando los métodos metodológicos para recolectar la ingesta de lácteos y las porciones o las mediciones de las porciones fueron diferentes en cada estudio. Por otro lado, no todos los estudios tienen en cuenta las mismas variables de confusión.

Palabras clave:

Revisión sistemática.
Productos lácteos.
Cáncer de mama.
Estudio de cohorte.
Estudios casos y controles. Riesgo.

Received: 30/04/2019 • Accepted: 03/04/2020

Financial support: This work was supported by the Ministry of Health Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016, co-funded by the European Regional Development Fund (FEDER), grant number PI13/01977.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authorship: E.V. and M.S. conducted all searches, data extraction, quality appraisal, synthesis of results and writing the manuscript. G.S., X.C. and R.P. contributed to the synthesis of results. All authors contributed to the conceptual design of the research, editing and approval of the final manuscript prior to submission.

Vidal-García E, Sala-Serra M, Contente X, Serral-Cano G, Puigpinós-Riera R. The association between breast cancer and consumption of dairy products: a systematic review. *Nutr Hosp* 2020;37(3):589-598

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02649>

Correspondence:

Eulàlia Vidal-García. Department of Nutrition. FCS Blanquerna. Universitat Ramon Llull. C/ Padilla 326-332. 08025 Barcelona, Spain.
e-mail: eulaliavg@blanquerna.url.edu

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women, with nearly 1.7 million new cases diagnosed in 2012 and it's the second most common cancer overall. This represents about 12 % of all new cancer cases and 25 % of all cancers in women (1). Notably, only 5-10 % of all cancers are due to genetic defects, while the remaining 90-95 % are associated with a number of risk factors among which are lifestyle factors (2,3).

Within the lifestyle risk factors, nutrition and others factors such as alcohol intake, obesity and physical activity are widely thought to play an important role in cancer (4). Several dietary factors, as consumption of fruit and vegetables (5), meat, poultry and fish (6), high-fat diet patterns (7), and dairy products (8), have been intensively studied in relation to BC risk. Although the relation with dairy products has been widely studied the results remain inconsistent.

Dairy products are important for healthy human nutrition and development throughout life, especially in childhood. However, the value of dairy products in human nutrition has been increasingly questioned in over last years (9,10).

Consumption of dairy products has long been thought to play a role in breast cancer risk through several hypothetical mechanisms (11) such as high dietary intake of total and saturated fat (12-14), presence of carcinogenic pesticides in milk products and presence of growth factors in milk, including IGF-1, which may promote breast cancer cell growth (15). Notably, however, some components of dairy products may protect against breast cancer, such as calcium, vitamin D, ruminant acid, butyric acid, branched chain fatty acids and whey protein (15).

Many epidemiological studies have reported conflicts results about on the association between dairy product consumption and breast cancer risk, with both positive and inverse associations but mostly these studies measured exposure to dairy products in notably different ways, which makes it difficult to compare them (16-18).

Although during the last decade, the number of original studies into the relationship between breast cancer and dairy products has increased, it is important to keep updated databases that provide information on this topic because it is a topic that can cause a lot controversy and for this reason a systematic review was carried out in order to collect and complement the studies published by Dong *et al.* (16), and Zang *et al.* (17) and to carry on observing whether there is any relationship between the consumption of lactic products and the risk of breast cancer. Taking in account that the relationship between dairy products and breast cancer is being debated for a long time, we thought that it was important to continue to update this kind of review in order to increase the evidence related to this topic.

METHODS

SEARCH STRATEGY

We searched The Cochrane Library, MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), and Scopus using the terms "dairy products",

"dairy", "cheese", "milk", and "yogurt" in combination with "breast cancer", "breast neoplasm", "breast tumour", "breast adenoma", "breast carcinoma", "breast sarcoma" and "breast adenocarcinoma". We designed the following search string for MEDLINE (PubMed), and modified this strategy to search the other databases: ("breast tumor" [Title/Abstract] OR "tumor breast" [Title/Abstract] OR "breast cancer" [Title/Abstract] OR "cancer breast" [Title/Abstract] OR "breast adenoma" [Title/Abstract] OR "breast carcinoma" [Title/Abstract] OR "carcinoma breast" [Title/Abstract] OR "breast sarcoma" [Title/Abstract] OR "sarcoma breast" [Title/Abstract] OR "breast adenocarcinoma" [Title/Abstract] OR "breast neoplasms" [MeSH Terms]) and ("cheese" [Title/Abstract] OR "yogurt" [Title/Abstract] OR "dairy food" [Title/Abstract] OR "dairy products" [Title/Abstract] OR "cheese" [MeSH Terms] OR "cultured milk products" [MeSH Terms] OR "dairy products" [MeSH Terms]). We searched for articles published between September 2005 and September 2018. We also manually checked the reference lists from relevant studies to identify further eligible studies.

STUDY SELECTION AND DATA COLLECTION

We selected studies based on an initial screen of the abstracts and titles, and a second screen of the articles' full text. All reports identified through the electronic searches were scanned independently by two review authors (E.V.G., M.S.S.), and disagreement was resolved by discussion or, if necessary, referred to a third review author (R.P.R.).

We identified eligible studies according to the following criteria: (1) the study was a case-control or prospective cohort design; (2) the main exposure of interest was dairy products consumption including any type of milk, yogurt, cheese, cream, and other dairy products (3) the outcome of interest was breast cancer (BC) incidence; and (4) Relative Risks (RRs), Odds Ratios (ORs) and Hazard Ratios (HRs) and with corresponding 95 % confidence intervals (CIs); (5) English language.

DATA EXTRACTION

We extracted all data using a standardized data-collection form. The following information was extracted from each study by two investigators independently: first author's name, publication year, country in which the study was conducted, sample size age range or mean age at baseline, period of study, dietary assessment method, type of dairy product, risk estimate with corresponding 95 % CI for the highest *versus* lowest category of the total dairy products consumption and specific types of dairy products, and variables adjusted for each study. Dairy products have been defined as the sum of different dairy product (eg. whole, low-fat and skimmed milk, regular and low-fat cheese, yogurt, and ice cream) and, as far as milk is concerned, both the high fat and skimmed variety are included. The table I and II shows what kind of dairy product has been taken into account in each study.

Table I. Characteristics of case-control studies of dairy intake and breast cancer risk

Study	Subjects (case/control)	Age (yr)	Period	Dietary assessment	Dairy type	Adjusted risk (95 % CI)	Statistical adjustment
Wirfalt, 2005, Sweden (22)	237/673	≥ 50	1991-1996	FFQ+ 24h recall	<i>Fermented milk products</i> (means fat intake) 4.6 vs. 0g/week	OR = 0.65 (0.43-0.98); <i>p</i> trend 0.012	Energy, past change of food habits, alcohol and smoking habits, physical activity, age at birth of first child, current hormone therapy, height, and education, waist circumference and body mass index, fermented milk products, vegetable oil-based dietary fats, and dried soup powders
Gallus, 2006, Italy (23)	2,569/2,588	Median: Case 55.0 Control 56.0	1991-2002	FFQ	<i>Milk</i> (Partly skim or skim milk) 225 vs. 0 ml /week	OR = 0.87 (0.77-0.98)	Age, sex, study centre, education, smoking, alcohol, body mass index, physical activity and total energy intake
Knight, 2007, Canada (24)	972/1,135	< 70 y	2003-2004	FFQ	Milk (whole and skim milk) ≥ 10 vs. < 5 glass/week	<i>Vitamin D-related exposures at ages of 10-19 years:</i> OR = 0.62 (0.45-0.86); <i>p</i> = 0.004 <i>Vitamin D-related exposures at ages of 20-29 years:</i> OR = 0.63 (0.47-0.83); <i>p</i> = 0.006	Reference age, ethnicity, family history in first-degree relatives, ever breast-fed, education, age menarche, and age at first birth
Lima, 2008, Brazil (25)	89/94	30-80	2002-2003	FFQ	<i>DP</i> (it's not defined) > 14.2 vs. ≤ 9.1 portion/week	OR=0.04 (0.01-0.15); <i>p</i> trend 0.00	Age group, origin, oral contraceptives, age at menopause, body mass index, and energy
Bessaoud, 2008, France (26)	437/922	25-85	2002-2004	FFQ	<i>DP</i> (milk and cheese) > 402.87 vs. ≤ 134.34g /day	No statistically significant associations	Energy intake, education, parity, breast-feeding age at first full-term pregnancy, duration of ovulatory activity, body mass index, physical activity, and first-degree family history of breast cancer
Zhang, 2011, China (27)	438/438	25-70	2007-2008	FFQ	<i>Total DP</i> (mean) by dry weight. 8,15 vs. 2,98 g/d <i>Total DP</i> (mean) 2,8g vs. 0,79 g protein /d <i>Low fat DP</i> (mean) 8,15 vs. 2,98 g dry weight/d <i>DP</i> (skim/low-fat milk, skim/low-fat milk powder, and yogurt)	OR = 0.61 (0.41-0.90); <i>p</i> trend 0.016 OR = 0.64 (0.43-0.95); <i>p</i> trend 0.031 OR = 0.67 (0.47-0.95); <i>p</i> trend 0.033	Age at menarche, live births and age at first live birth, months of breast feeding, body mass index, history of benign breast disease, mother/sister/daughter with breast cancer, physical activity, passive smoking, and total energy intake

(Continuation in the next page)

Table I (Cont.). Characteristics of case-control studies of dairy intake and breast cancer risk

Study	Subjects (case/control)	Age (yr)	Period	Dietary assessment	Dairy type	Adjusted risk (95 % CI)	Statistical adjustment
Bao, 2012, China (28)	3.443 / 3.474	25-70	Phase I: 1996-1998 Phase II: 2002-2004	FFQ	Milk (any kind of milk) ≥ 135.72 vs. < 7.39 g/day	All cases: OR = 0.83 (0.73-0.93); p = 0.001 ER+/PR+ cases: OR = 0.85 (0.73-0.99); p = 0.04	Energy, age, education level, ever diagnosed with benign breast disease, first-degree family history of breast cancer, participation in regular exercise, body mass index, study phase (I and II), age at menarche, menopausal status, parity, total vegetable intake, and total fruit intake
Bahadoran, 2013, Iran (29)	100/175	30-65	2010	FFQ	DP (milk, yogurt, yogurt drink, cheese, cream, and kashk) 234 ± 1 vs. 57 ± 16 g/day Low-fat DP (DP containing < 2.5 % fat) 785 ± 22 vs. 126 ± 22 g/day Fermented DP (cup/day) (yogurt, yogurt drink and cheese) 565 ± 24 vs. 137 ± 24 g/day	OR = 0.14 (0.04-0.38); p = 0.004 OR = 0.10 (0.03-0.34); p = 0.003 OR = 0.06 (0.02-0.19); p = 0.001	Menopause status, family history of breast cancer, physical activity, energy intake, energy density of the diet
Mobarakeh, 2014, Iran (30)	53/40	20-65	2009	FFQ	High fat milk (g/d no available) High fat cheese (g/d no available)	OR = 17.45 (2.19-138.98) OR = 6.88 (1.44-32.77)	Age, body mass index and education
Zahedi, 2015, Iran (31)	150/150	Case (mean) 51.61 ± 10.52 Control (mean) 51.55 ± 10.27	2013 - 2014	FFQ No validate	Yogurt ≥ 1,5 vs. ≤ 1 glass/week	OR = 2.57 (1.01-6.55)	Education, living place, Occupation status, type of occupation, marital status, walking time, sleeping per day, driving, driving duration, exposure duration to second-hand smoke, physical activity, exercise duration per week, years of doing exercise

Table II. Descriptive study characteristics of cohort's studies of dairy intake and breast cancer risk

Study	Subjects (case)	Age (yr)	Period	Dietary assessment	Dairy type	Adjusted risk (95 % CI)	Statistical adjustment
McCullough, 2005, USA (32)	68,567 (2,855)	50-74	1993-2001	FFQ	DP (whole, low-fat and skim milk, regular and low-fat cheese, yogurt, and ice cream) > 3 vs. < 0.5 serving/day Low fat DP (low-fat and skim milk, low-fat cheese) > 3 vs < 0.5 serving/day	All cases: RR = 0.81 (0.69-0.96); <i>p</i> trend 0.002 ER+ cases: RR = 0.73 (0.57-0.93); <i>p</i> trend 0.0003 All cases: RR = 0.86 (0.74-0.99); <i>p</i> trend 0.016 ER+ cases: RR = 0.76 (0.61-0.94); <i>p</i> trend 0.002	All cases: age, energy, history of breast cyst, family history of breast cancer, height, weight gain since age 18, alcohol use, race, age at menopause, age at first birth and number of live births, education, mammography history, and HRT. ER+ cases: age, energy, history of breast cyst, family history of breast cancer, height, weight change from age 18 to 1992
Kesse-Guyot, 2007, France (33)	3,836 (92)	51.2/58.5	1994-2003	24 h recall	DP (yogurt, fresh cheese, milk and cheese) > 400 vs. < 165 g/day	Pre-menopausal RR = 0.35 (0.12-0.95); <i>p</i> = 0.01	Smoking habits, body mass index, Physical activity and calcium intake
Van der Pols, 2007 England and Scotland (34)	2,215 (97)	4-11	1948-2005	24 h recall	DP (milks, infant formulas, cheese, cream, milk pudding, and ice cream) Milk (whole milk)	No statistically significant associations	Age, sex, and energy and fruit intakes
Pala, 2009, EPIC (35)	319,826 (7119)	20-70	1992-2003	FFQ	Milk (whole-fat, skim, semi skim)	No statistically significant associations	Energy, height, weight, years of schooling, smoking, and menopause; stratified by centre and age
Linors, 2010, USA (36)	39,268 (455)	34-53	1991-1995	FFQ	Milk (low-fat and high fat milk) (g/week)	No statistically significant associations	Age, total energy intake, family history of cancer, history of benign breast cancer disease, menopausal status, age of menarche, parity, age of first birth, weight gain since age 18, body mass index at age 18, current oral contraceptive and adult alcohol use

(Continuation in the next page)

Table II (Cont.). Descriptive study characteristics of cohort's studies of dairy intake and breast cancer risk

Study	Subjects (case)	Age (yr)	Period	Dietary assessment	Dairy type	Adjusted risk (95 % CI)	Statistical adjustment
Hjartaker, 2010, Norway (37)	64,904 (1,407)	Mean 56.8	1991-1999	FFQ	White cheese ≥ 25.3 vs. < 6 g/day	Premenopausal: HR = 0.50 (0.29-0.87); p = 0.02 Postmenopausal: HR = 0.81 (0.66-0.99); p = 0.03	Age, energy intake, alcohol intake, height, weight increase since age 18, level of physical activity, years of education, maternal history of breast cancer, mammography practice, age at menarche, number of children and age at first birth, and use of oral contraceptives
Wirfält, 2011, Sweden (38)	15,773 (544)	45-73	1991-2004	FFQ+ 24h recall	Milk (regular milk) 239 vs. 3.6 g/day (median)	HR = 0.65 (0.48-0.88)	Method version, season of date collection, age, total energy
Genkinger, 2013, USA (39)	52,062 (1,268)	21-69	1995-2007	FFQ	DP (milk, whole milk, low-fat milk, hard cheese, yogurt, and ice cream) total milk intake (MVPFR = 1.05, 95 % CI = 0.74-1.46 comparing 1,000-0 g/week)	No statistically significant associations	Energy intake, age at menarche, body mass index, family history of breast cancer, education, parity and age at first live birth, oral contraceptive use, menopausal status, age at menopause, menopausal hormone use, vigorous physical activity, smoking status, and alcohol intake

Yr: year; FFQ: food frequency questionnaire; DP: dairy products; RR: relative risk; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; HRT: Hormone Replacement Therapy.

We performed a systematic review of existing literature according to the Cochrane methodology (19), and followed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (20). The Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (21) tools was used to assessment the papers and make sense of evidence.

RESULTS

LITERATURE SEARCH

The results of the article selection process are summarised in figure 1. The initial search resulted in 325 articles. After applying the inclusion criteria, we identified 70 potentially relevant studies for full-text review. Two additional publications were identified through the bibliography cited in the original search, giving a total of 72 studies. After reading the full-text article and the details of each study, we selected 18 studies for review, of which ten were case-control studies (22-31), and eight were cohort studies (33-39).

STUDY CHARACTERISTICS

The data extracted from these 18 studies are shown in tables I and II. All studies were published between 2005 and September 2018. Four studies were conducted in North America (EEUU, Canada) (24,32,36,39), eight in European countries (Italy, France, England and Scotland, Sweden, Norway and multicentre) (22,23,26,33-35,37,38), one in South America (Brazil) (25), two in China (27,28), and three in Iran (29-31). Most studies, both case-control and cohort's studies, estimated the dairy food consumption using the Food Frequency Questionnaire (FFQ) as the dietary assessment method (23-30,32,35-37,39), two studies added a day 24 h record (22,38), two studies just used 24 h record (33,34) and one study didn't describe the dietary assessment method (31).

MAIN OUTCOMES

Each dairy products amount (gr or ml) that are shown in tables I and II are the ones that the researchers used to calculate the risk.

Regarding the case control studies three studies (25,27,29) which analysed *dairy products* (DP) consumption as a sum of more than one type of dairy products, reported a significant association between DP consumption and risk of breast cancer. Zhang *et al.* (27) reported that higher consumption of total DP and low-fat DP were inversely associated with risk of breast cancer (OR = 0.61; 95 % CI 0.41, 0.90; OR = 0.67; 95 % CI 0.47, 0.95) by dry weight of total dairy and low-fat dairy, respectively and (OR = 0.64; 95 % CI 0.43, 0.95) by the protein weight.

Bahadoran *et al.* (29) observed that total DP consumption was inversely associate (OR = 0.14; 95 % CI 0.04, 0.38) and this protective effect was even greater when considering just low-fat dairy products (OR = 0.10; 95 % CI 0.03, 0.34). The most significant

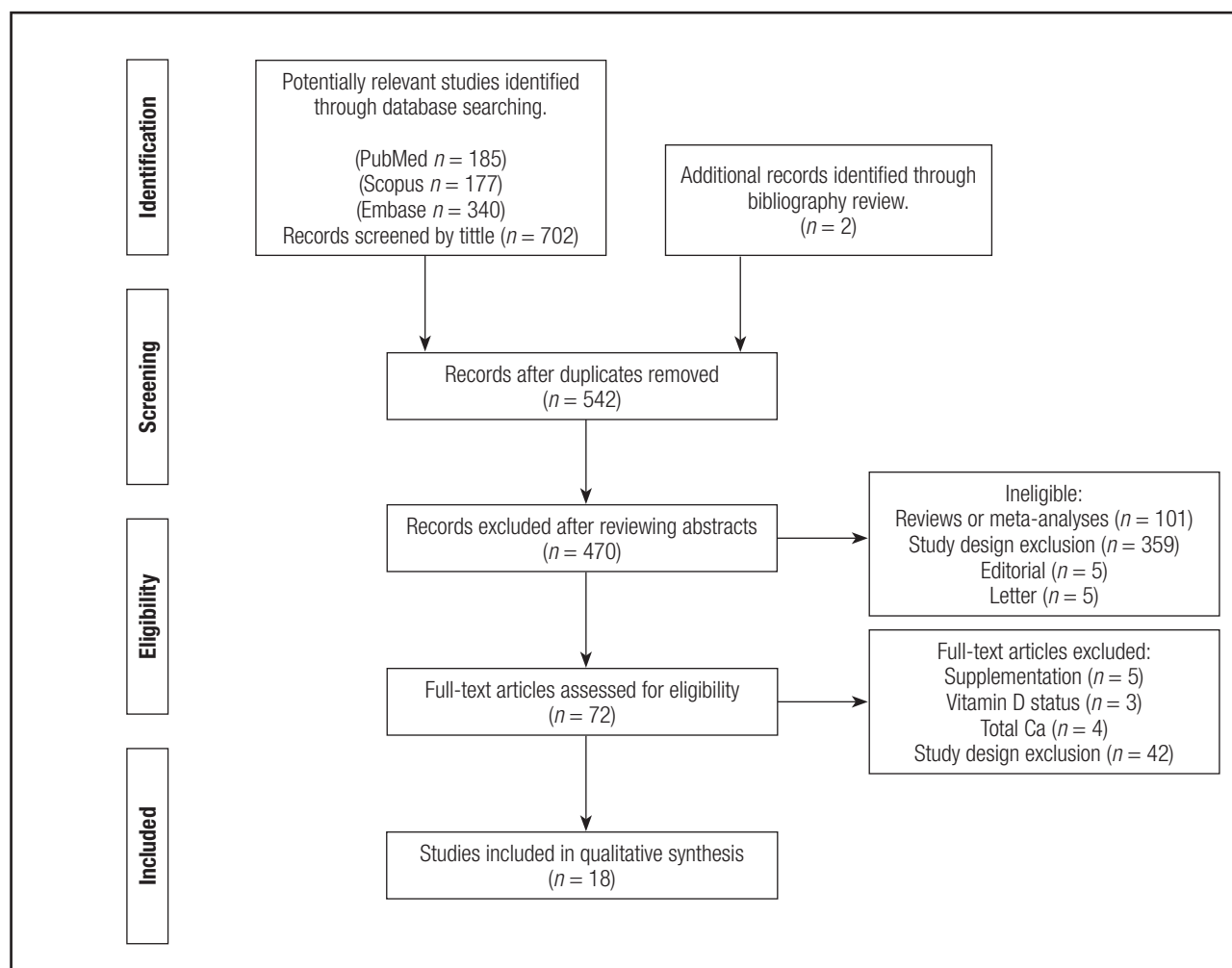


Figure 1.

Flow diagram of the literature search process (From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed1000097. For more information, visit www.prisma-statement.org).

association was reported by Lima *et al.* (25) (OR = 0.04; 95 % CI 0.01, 0.15) for the whole fat DP.

For *milk intake*, four studies analysed (23,24,28,30) the association between milk intake and BC risk. The Canada study (24) found a protective effect for the whole fat milk (OR = 0.62; 95 % CI 0.45, 0.86) and (OR = 0.63; 95 % CI 0.47, 0.83) for both vitamin D-related exposures between the ages of 10 to 19 and 20 to 29. A study from China (28) found that whole milk consumption was inversely associated with BC risk (OR = 0.83; 95 % CI 0.73, 0.93), comparing the highest to the lowest tertile of intake, and suggested that milk intake was associated with higher risk of the estrogen receptor positive subtype (ER+) and the progesterone receptor positive subtype (PR+) than the other three BC subtypes (ER+/ER+; PR+/PR+; PR+/ER+) (OR = 0.85; 95 % CI 0.73, 0.99). An Italian study (23) found an inverse association with milk consumption (OR = 0.87; 95 % CI 0.77, 0.98) and a study carried on in Iran (30) was report to a strong risk of breast cancer by the

whole milk consumption when it was just adjusted by age, Body Mass Index and education (OR = 17.45; 95 % CI 2.19-138.98).

Four case-control studies (22,29,30,31) analysed the association between risk of BC and fermentable dairy products consumption, including yogurt and cheese of which two were observed a significantly increased of risk of BC (30,31). Zahedi *et al.* (31) found a positive association (OR = 2.57; 95 % CI 1.01, 6.55) by the low yogurt intake (≤ 1 glass/week), and Mobarakeh *et al.* (30) found that risk of BC was positively associated a for the high fat cheese intake (OR = 6.88; 95 % CI 1.44, 32.77). In contrast Wirfalt *et al.* (22) found an inverse association between risk of BC and fat intake from fermented milk products (OR = 0.65; 95 % CI 0.43, 0.98), and Bahadoran *et al.* (29) reported similar results for fermentable dairy products (yogurt, yogurt drink, cheese) (OR = 0.06; 95 % CI 0.02, 0.19). There was just one case-control study carried on by Bessaoud *et al.* (26) which found no significant association between the highest and lowest

quartiles of milk and cheese consumption (OR = 1.00; 95 % CI 0.67, 1.50).

Regarding the cohort studies, two of them found an inverse association between dairy product consumption and risk of BC (32,33). McCullough *et al.* (32), found an inverse association (RR = 0.86; 95 % CI 0.74, 0.99) and (RR = 0.81; 95 % CI 0.69, 0.96) for low-fat and whole fat dairy products respectively and the associations were slightly stronger in women with estrogen receptor-positive tumors in both low fat dairy products (RR = 0.76; 95 % CI, 0.61, 0.94) and whole fat dairy products (RR = 0.73; 95 % CI 0.57, 0.93). Kesse-Guyot *et al.* (33) reported a lower risk of breast cancer (RR = 0.35; 95 % CI 0.12, 0.95) and no association was found in both Vander Pols *et al.* (34) and Genkinger *et al.* (39) studies for whole fat dairy products.

The association between milk consumption and risk of BC was inverse in the Wilrfalt *et al.* (38) (RR = 0.65; 95 % CI 0.48, 0.88) and no association was found in Pala *et al.* (35) and Linos *et al.* (36) studies. Hjartaker *et al.* (37) found a statistically significant inverse association in both pre-menopausal and postmenopausal women (HR = 0.50; 95 % CI 0.29, 0.87) and (HR = 0.81; 95 % CI 0.66, 0.99) respectively when compared to those with the lowest consumption.

DISCUSSION

In this systematic review, we summarized the evidence found regarding the association between dairy products consumption and risk of breast cancer from ten case-control and eight cohort studies were published since 2005 to 2018.

We observed that dairy products consumption was inversely associated in seven case-control (22-25,27-29) and four cohorts' studies (32,33,37,38), a positive association was found just in two case-control studies (30,31) and for remaining studies, one case-control (26) and four cohort studies (34-36,39) no significant association was found.

The relationship between DP consumption and the risk of breast cancer has been studied extensively over the last years although the details of the studies are not conclusive (16,17). While some components of milk have been attributed a positive association with the risk of breast cancer other components seem to have a protective factor. The role of the dairy products in the development of breast cancer is thought that it would be able to be explained by different mechanisms along which is the high fat intake.

Some studies indicate that dietary fats have both direct and indirect effects on breast cancer risk, in that some fat types can also affect inflammatory processes, the composition and function of cell membrane, and cell signalling pathways (41-43). While saturated fatty acids have been linked to increased breast cancer risk, no significant association has been demonstrated for total, monounsaturated, or polyunsaturated fats (44-46). The first observation suggesting an association between dietary fat and breast cancer were reported by Tannenbaum *et al.* (47) which was conducted in mice which was followed for others studies which suggests that high fat intake (48) and possibly high intake of specific fatty acids

(49) has been shown to be an important modulator of breast cancer risk in animal studies (50,51) and since then case-control and cohorts' studies have not been able to confirm a relationship between dietary fat and breast cancer (48,52,53) but the relationship between dietary fat and the risk of breast cancer has been controversial for decades. However, several recent cohort's studies have reported results that suggest a modest positive association between fat intake and the risk of breast cancer (54) and more recently, one study carried by Prentice *et al.*, 2006 (55) reported a marginally statistically significant reduction in breast cancer incidence among women in the low fat dietary patterns group compared with women in the control group (56) and when some studies analyse the specific subtype of fat some studies show that when all types of fat were considered simultaneously only the association for saturated fat remained statistically significant (53). Although there are studies which show this kind of relationship, it's important to note that people who eat healthy fat enjoy a better life style and are more active physically, they don't smoke, and they follow a balanced diet and a good quality of life that is known to protect against breast cancer. On the other hand, there is a relationship between saturated fat with an unbalanced diet and other risk factors (5). That is why it is so important to take into account as many confounding variables as possible.

Although some components in the milk is thought to play a role in the development of breast cancer, in contrast, calcium, vitamin D and conjugated linoleic acid contained in dairy products are associated with decreased risk of breast cancer particularly Vitamin D and calcium have been shown to have an anti-carcinogenic effect (15). Notably, dairy products are an excellent source of calcium and the greatest source of vitamin D for many populations where milk is fortified with this vitamin.

In this systematic review, the positive association was mainly reported in association with high fat dairy products (30), but is important to note that may be because the statistical adjustment was just for age, education and Body Mass Index while the rest of studies took in consideration more adjustment factors such as physical activity (57), energy intake (58) which has an important relationship with breast cancer.

Fermented dairy or yogurt are rich in probiotics, microorganisms that are beneficial to the health of the host when ingested in adequate amounts. *Lactobacillus acidophilus*, a probiotic present in yogurt, may modulate the immune response against breast cancer, which may lower cancer risk (59). Two of the studies included in our review showed a protective effect associated with fermented dairy products, including yogurt (30,31).

Other systematic reviews that have evaluated the link between dairy consumption and risk of breast cancer have also found inconsistent results (11, 16, 17, 60). The first meta-analysis was published by Boyd *et al.*, who found a small increase in breast cancer risk in women who consumed more milk (60). Subsequent studies reported different results (18), supporting the conclusion that studies published not provide consistent evidence for an association between consumption of dairy products and breast cancer risk.

Although menopause does not cause breast cancer it's well known that women who start the menopause later may have an

increased risk and that may be because they have more ovulations and that means an exposure to estrogen over long periods of time. There is an article including a review that shows the breast cancer risk of premenopausal women was lower than postmenopausal women eating the same kind of dairy product and after adjustment due to several potential confounders (37).

LIMITATIONS

The review presents several possible limitations, which must be considered when interpreting the results. The main one is no meta-analyses was carried out, and on the other hand, the methods used to assess dairy product intake amount have some limitations, which could lead to some misclassification so food Frequency Questionnaires have been dietary assessment tools widely used in epidemiological studies investigating the relationship between dietary intake and disease or risk factors since the early '90s it's also important to note that this tool has some limitations such as systematic errors and bias in estimates, efforts are being developed to improve the quality of the information, personal memory of diet in the past may be biased by present diet and the precision in estimates and quantifying food portion sizes. (ref. <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/8751.pdf>) and this limitation may well explain some of the results.

The present review aimed to summarize these effective strategies, however, combining the results in a meta-analysis was not possible as the outcome measures and designs among the studies differ tremendously, which may be seen as a limitation of this review.

This limitation means that the weight or volume of rations were not homogeneous, and variability in dairy consumption over time was not considered, especially in the prospective studies, where intake of dairy products could change over the long follow-up period. Another limitation is the adjustment for potential confounding factors differed across studies, and most risk estimates were adjusted for age, body mass index, family history of breast cancer, reproductive factors, hormone replacement therapy, and total energy intake, but some study the adjustment was just for age, body mass index and education but some studies just used a few potential confounding factors. It is well known that some of nutrients in dairy products, such as Vitamin D and calcium, could protect against breast cancer, and should be considered in the adjusted model but just only one was adjustment by calcium.

Finally, it's important to note a common limitation of studies when Food Frequency questionnaire is the only questionnaire to use to collect data from dietary intakes, this kind of methods has some limitations although it has been more used in epidemiological studies (54). It has been recommended the use of FFQs with other methods to do the adjustments required and in this review just three studies used it (22,33,34).

STRENGTHS

This systematic review has several strengths. First of all, we included data from different countries with different patterns of

milk consumption on the other hand we considered several types of dairy products, and grouped the results by type and it's important to note that we included some studies more than the last review (16,17). A systematic review carried out by Dong *et al* (16), was report 18 cohort's studies and any case control study from 1984 to 2010 and some years later a new systematic review carried on by Zang *et al*. (17), added 5 cohort's studies and five case-control studies. In order to complete both the last systematic review and incorporate more evidence about dairy products and breast cancer association our review added 7 case-control studies (22-26,30,31) and one cohort's (38). We found a case-control studies which were not incorporated in the Zang *et al*. review and in order to not miss any one our review was carried on from 2005 to 2018.

CONCLUSION

Although it is difficult to reach a conclusion because the meta-analysis was not carried out. Dairy products intake was inversely associated with the risk of breast cancer in most studies although it is important to note that more studies are needed with a clearer and homogenic methodology.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* 2015 [cited 2019 Apr 20];136(5):E359-86. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Lacey JV, Kreimer AR, Buys SS, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer* 2009;9:84. DOI: 10.1186/1471-2407-9-84
3. Boyle P, Levin B. World cancer report 2008 [Accessed on September 19, 2016]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008 Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf
4. Barkoukis H. Importance of understanding food consumption patterns. *J Am Diet Assoc* 2007;107:234-6. DOI: 10.1016/j.jada.2006.12.024
5. Kooshki A, Moghaddam MY, Akbarzadeh R. Study of fruit and vegetable intake in breast cancer patients in the city of Sabzevar. *Electron Physician* 2016;8,3011-4. DOI: 10.19082/3011
6. Kim AE, Lundgreen A, Wolff RK, et al. Red meat, poultry, and fish intake and breast cancer risk among Hispanic and Non-Hispanic white women: The Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Causes Control* 2016;27:527-43. DOI: 10.1007/s10552-016-0727-4
7. Khodarahmi M, Azadbakht L. The Association between Different Kinds of Fat Intake and Breast Cancer Risk in Women. *Int J Prev Med* 2014;5,6-15.
8. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(17):1301-11.
9. Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, et al. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res* 2016;60:32527. DOI: 10.3402/fnr.v60.32527
10. Food and Agriculture Organization . Milk and dairy products in human nutrition. 2013 [Accessed on November 19, 2017]. Available from: <http://www.fao.org/docrep/018/i3396e/i3396e.pdf>
11. Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of breast cancer. *J Am Coll Nutr* 2005;24,556S-68S.
12. Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U, et al. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer: a prospective study in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer* 2004;90,122-7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601516
13. Freedman LS, Kipnis V, Schatzkin A, et al. Methods of epidemiology: evaluating the fat-breast cancer hypothesis comparing dietary instruments and other developments. *Cancer J* 2008;14(2):69-74. DOI: 10.1097/PP0.0b013e-31816a5e02

14. Cao Y, Hou L, Wang W. Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2016;138(8):1894-904. DOI: 10.1002/ijc.29938
15. Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004;80:5-14. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.5
16. Dong JY, Zhang L, He K, et al. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:23-31. DOI: 10.1007/s10549-011-1467-5
17. Zang J, Shen M, Du S, et al. The association between dairy intake and breast cancer in western and Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *J Breast Cancer* 2015;18:313-22. DOI: 10.4048/jbc.2015.18.4.313
18. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:78-85.
19. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0 [Accessed on March 22, 2015]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
21. Critical Appraisal Skills Programme. Appraisal Tools. Oxford, UK [Accessed on December 10, 2015]. Available from: <http://www.phru.nhs.uk/casp/appraisal.htm>
22. Wirfält E, Mattisson I, Gullberg B, et al. Fat from different foods show diverging relations with breast cancer risk in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2005;53:135-43. DOI: 10.1207/s15327914nc5302_2
23. Gallus S, Bravi F, Talamini R, et al. Milk, dairy products and cancer risk (Italy). *Cancer Causes Control* 2006;17:429-37. DOI: 10.3945/jn.112.168484
24. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, et al. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:422-9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0865
25. Lima FEL de, Latorre M do RD de O, Costa MJ de C, et al. Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cad saúde pública* 2008;24:820-8.
26. Bessaoud F, Daurès J-P, Gerber M. Dietary factors and breast cancer risk: a case control study among a population in Southern France. *Nutr Cancer* 2008;60:177-87. DOI: 10.1080/01635580701649651
27. Zhang CX, Ho SC, Fu J-H, Cheng S-Z, Chen Y-M, Lin F-Y. Dairy products, calcium intake, and breast cancer risk: a case-control study in China. *Nutr Cancer* 2011;63:12-20. DOI: 10.1080/01635581.2010.516478
28. Bao P-P, Shu X-O, Zheng Y, et al. Fruit, vegetable and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status. *Nutr Cancer* 2012;64:806-19. DOI: 10.1080/01635581.2012.707277
29. Bahadoran Z, Karimi Z, Houshiarad A, et al. Is dairy intake associated to breast cancer? A case control study of Iranian women. *Nutr Cancer* 2013;65:1164-70. DOI: 10.1080/01635581.2013.828083
30. Mobarakeh ZS, Mirzaei K, Hatmi N, et al. Dietary habits contributing to breast cancer risk among Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9543-7.
31. Zahedi A, Lotfi MH, Yavari P, et al. Dietary and individual habits in women with breast cancer in Yard Province. *Int J Pharm Technol* 2015;7:8196-209.
32. McCullough ML, Rodríguez C, Diver WR, et al. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2898-904. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0611
33. Kesse-Guyot E, Bertrais S, Duperray B, et al. Dairy products, calcium and the risk of breast cancer: results of the French SU.VI.MAX prospective study. *Ann Nutr Metab* 2007;51:139-45. DOI: 10.1159/000103274
34. Van der Pols JC, Bain C, Gunnell D, et al. Childhood dairy intake and adult cancer risk: 65-y follow-up of the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1722-9. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1722
35. Pala V, Krogh V, Berrino F, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90:602-12. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27173
36. Linos E, Willett W. Meat, dairy, and breast cancer: do we have an answer? *Am J Clin Nutr* 2009;90:455-6. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28340
37. Hjørtåker A, Thoresen M, Engeset D, et al. Dairy consumption and calcium intake and risk of breast cancer in a prospective cohort: the Norwegian Women and Cancer study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1875-85. DOI: 10.1007/s10552-010-9615-5
38. Wirfält E, Li C, Manjer J, et al. Food sources of fat and sex hormone receptor status of invasive breast tumours in women of the Malmö Diet and Cancer cohort. *Nutr Cancer* 2010;63:722-33. DOI: 10.1080/01635581.2011.570897
39. Genkinger JM, Makambi KH, Palmer JR, et al. Consumption of dairy and meat in relation to breast cancer risk in the Black Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 2013;24:675-84. DOI: 10.1007/s10552-013-0146-8
40. Ganmaa D, Sato A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Med Hypotheses* 2005;65:1028-37. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.06.026
41. Dao TL, Hilf R. Dietary fat and breast cancer: a search for mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1992;322:223-37. DOI: 10.1007/978-3-642-38007-5_17
42. Lamas B, Nachat-Kappes R, Goncalves-Mendes N, et al. Dietary fat without body weight gain increases in vivo MCF-7 human breast cancer cell growth and decreases natural killer cell cytotoxicity. *Mol Carcinog* 2015;54:58-71. DOI: 10.1002/mc.22074
43. Turner LB. A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: an evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2011;23:601-8. DOI: 10.1002/ajhb.21176
44. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1304-12. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26090
45. Schulz M, Hoffmann K, Weikert C, et al. Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br J Nutr* 2008;100:942-6. DOI: 10.1017/S0007114508966149
46. Cowen S, McLaughlin S, Hobbs G, et al. High-Fat, High-Calorie Diet Enhances Mammary Carcinogenesis and Local Inflammation in MMTV-PyMT Mouse Model of Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2015;7(3):1125-42. DOI: 10.3390/cancers7030828
47. Tannenbaum A, Silverstone H. Nutrition in relation to cancer. *Advances in Cancer Research* 1953;1:453.
48. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1819-27.
49. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:561-9.
50. Bingham SA, Luben R, Welch A, et al. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003;362:212-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13913-X
51. Connolly JM, Gilhooly EM, Rose DP. Effects of reduced dietary linoleic acid intake, alone or combined with an algal source of docosahexaenoic acid, on MDA-MB-231 breast cancer cell growth and apoptosis in nude mice. *Nutr Cancer* 1999;35:44-9. DOI: 10.1207/S1532791444-49
52. Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, et al. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res* 1997;57:3979-88.
53. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001;92:767-74.
54. Vandenbrandt PA, Vantveer P, Goldbohm RA, et al. A prospective Cohort Study on Dietary-Fat and the Risk of Postmenopausal Breast-Cancer. *Cancer Res* 1993;53:75-82.
55. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003;89(9):1672-85. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601314
56. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer. *JAMA* 2006;295(6):629. DOI: 10.1001/jama.295.6.629
57. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581-91. DOI: 10.1093/jnci/djn360
58. Gonçalves AK, Florêncio GLD, de Atayde Silva MJM, et al. Effects of Physical Activity on Breast Cancer Prevention: A Systematic Review. *J Phys Act Health* 2014;11(2):445-54. DOI: 10.1123/jpah.2011.0316
59. Duan W, Li S, Meng X, et al. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *The Breast Jun* 2017;33:117-24. DOI: 10.1016/j.breast.2017.03.012
60. Al Sarakbi W, Salhab M, Mokbel K. Dairy products and breast cancer risk: a review of the literature. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50:244-9.



Revisión

Evolución de los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria: una revisión sistemática de los estudios disponibles

Evolution of patients with home parenteral nutrition: a systematic review of available studies

Rosa Seisdedos-Elcuaz¹, Marta Mejías-Trueba¹, Héctor Rodríguez-Ramallo¹, José Luis Pérez-Blanco¹, José Luis Pereira-Cunill² y Pedro Pablo García-Luna²

¹UGC Farmacia, y ²UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Resumen

Introducción: la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) constituye el tratamiento de elección para pacientes con fallo intestinal que no requieren ingreso hospitalario. En esta revisión sistemática, nuestro objetivo fue realizar un análisis epidemiológico y de práctica clínica en NPD.

Métodos: la revisión se realizó siguiendo la guía PRISMA. Para ello, se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed® y EMBASE® de los estudios publicados entre 2009 y 2019 en inglés o español que realizaran el seguimiento de pacientes con NPD durante al menos 5 años. Esta búsqueda se completó manualmente. Se excluyeron los artículos centrados únicamente en pacientes oncológicos, una patología específica o embarazadas o bien en complicaciones.

Resultados: se identificaron 267 artículos, de los que cumplieron los criterios 9 (3 de población pediátrica y 6 de adultos). En adultos, la principal diferencia entre los estudios fue la patología de base. La indicación mayoritaria fue el síndrome de intestino corto y la causa de *exitus*, la enfermedad primaria. La mayor parte de la población pediátrica recibió este apoyo en los primeros meses de vida. Además, destaca el mayor porcentaje de conversión a vía oral y el menor número de fallecimientos frente a población adulta.

Conclusiones: la utilización de la NPD en patología oncológica está sometida a una amplia variabilidad geográfica. Sería recomendable establecer directrices de uso en enfermos oncológicos y la realización de estudios de calidad que aporten información rigurosa y homogénea.

Palabras clave:

Nutrición parenteral domiciliaria. Fallo intestinal. Revisión sistemática. Humanos. Enfermedades intestinales.

Abstract

Introduction: home parenteral nutrition (HPN) is a fundamental treatment for patients with intestinal failure who do not require hospitalization. We aimed to conduct an epidemiological and clinical practice analysis of HPN through a systematic review.

Methods: the systematic review was conducted according to the PRISMA guidelines. A search was performed using the Healthcare Databases Advanced Search of PubMed® and EMBASE®, to identify articles which followed patients treated with HPN for at least 5 years, published between 2009 and 2019 in English or Spanish language. In addition, we manually retrieved other publications of interest. We excluded articles about subgroups of patients with a specific pathology, cancer or pregnant patients. We excluded studies collecting exclusively HPN complications.

Results: a total of 267 references were identified, of which 9 met criteria (3 of pediatric population and 6 of adults). In adults, the main difference found between publications was the underlying pathologies. The most common indication was short bowel syndrome and the main cause of *exitus* was the underlying pathology. Most of the pediatric patients received this support in the first months of life. In addition, children showed a higher conversion rate to oral intake and a lower number of deaths when compared to adults.

Conclusions: the use of HPN in cancer pathology is subject to wide geographic variability. It would be advisable to establish indication guidelines in patients with cancer and conduct quality studies, which provide rigorous and homogeneous information.

Keywords:

Home parenteral nutrition. Intestinal failure. Systematic review. Humans. Intestinal diseases.

Recibido: 30/09/2019 • Aceptado: 17/03/2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Seisdedos-Elcuaz R, Mejías-Trueba M, Rodríguez-Ramallo H, Pérez-Blanco JL, Pereira-Cunill JL, García-Luna PP. Evolución de los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria: una revisión sistemática de los estudios disponibles. Nutr Hosp 2020;37(3):599-608

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02889>

Correspondencia:

Marta Mejías Trueba. UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla
e-mail: martamejiastrueba@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) constituye hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes con fallo intestinal que dependan de la nutrición y de la fluidoterapia intravenosa para poder mantener un adecuado estado nutricional sin requerir la hospitalización convencional. Esta técnica surgió en la década de los setenta, aunque no se inició en España hasta los años ochenta, y ha permitido aumentar la supervivencia y la calidad de vida de estas personas.

Debido a los avances médico-quirúrgicos y al desarrollo de la hospitalización domiciliaria, la prescripción de la NPD se ha incrementado sustancialmente en la última década y, con ello, también han variado sus indicaciones, así como la prevalencia y complicaciones asociadas. De esta forma, hoy en día son numerosos los pacientes con patología oncológica que reciben NPD, mientras que en los inicios de esta técnica las patologías eran en su mayoría de origen benigno. Debido al progreso de este soporte nutricional, recientes estudios encontraron, además, un mejor pronóstico para aquellos pacientes con NPD frente a los que reciben un trasplante intestinal, especialmente en aquellos con síndrome de intestino corto (1-4), lo que explica que el trasplante intestinal no haya tenido el mismo éxito que el trasplante de órganos sólidos (riñón, corazón e hígado).

El conocimiento de su epidemiología es fundamental como punto de partida a la hora de plantear directrices o guías que estandaricen su uso; no obstante, actualmente no disponemos de un registro nacional que nos proporcione dichos datos. Para suplir esta deficiencia, cada año, el grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA), de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), publica un informe anual del registro de pacientes, elaborado con la información comunicada voluntariamente por los profesionales sanitarios. Según sus últimos datos publicados, la prevalencia en España se sitúa en 6,61 pacientes/millón de habitantes para el año 2017; sin embargo, en otros países el uso de la NPD ha evolucionado de forma muy variable y los datos disponibles de prevalencia son muy dispares (6-8). En el caso de Andalucía, la prevalencia es similar a la del resto de España (9).

Este estudio tiene el objetivo de analizar los diferentes datos epidemiológicos y de práctica clínica en NPD mediante una revisión sistemática de la bibliografía disponible.

MATERIAL Y MÉTODOS

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se llevó a cabo una revisión sistemática en concordancia con la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Los criterios de inclusión de los estudios según PICOS (Población, Intervención, Comparación, Resultados y Diseño del estudio) y los criterios de exclusión para la revisión sistemática se recogen en la tabla I.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica por lenguaje controlado de la literatura publicada en los diez últimos años (desde enero de 2009 hasta marzo de 2019) en las principales bases de datos: MEDLINE (PubMed) y EMBASE. La última, se ejecutó con fecha 27 de marzo de 2019. La estrategia de búsqueda se detalla en el anexo I.

Para completar la búsqueda y reducir los posibles sesgos de publicación, se examinó detenidamente el listado bibliográfico de los artículos seleccionados en el paso anterior, para así poder identificar estudios que no fueran detectados en la revisión.

Los autores establecieron de forma consensuada los criterios de inclusión y exclusión a aplicar y, si había alguna discrepancia, se decidió por mayoría.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

En primer lugar, los duplicados fueron eliminados. A continuación, dos revisores (MM y HR) de manera independiente seleccionaron los artículos a partir de la información obtenida del título y del resumen, y procedían a leer el texto completo si fuese necesario.

Para asegurar la reproducibilidad y minimizar el sesgo, un tercer revisor (RS) resolvió cualquier desacuerdo. Posteriormente, se llevó a cabo una lectura crítica de los artículos seleccionados a texto completo.

Tabla I. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<i>Población:</i> pacientes adultos y pediátricos con indicación de NPD	Población: mujeres embarazadas
<i>Intervención:</i> tratamiento con NPD. Los pacientes estarán en tratamiento con NPD tanto para patologías de origen maligno como benigno	Artículos que excluyan pacientes oncológicos
<i>Comparación:</i> sin comparador	Diseño u objetivo distinto
<i>Resultados:</i> variables demográficas y epidemiológicas: patología/indicación de NPD, tipo de acceso venoso, complicaciones asociadas a la NPD, mortalidad o prevalencia	Aquellos centrados en una patología específica (enfermedad de Crohn, síndrome de intestino corto, etc.)
<i>Diseño del estudio:</i> ensayos clínicos, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios observacionales publicados en los últimos diez años en los que se evaluase el seguimiento durante al menos cinco años de pacientes en tratamiento con NPD	Centrados en la prevalencia de complicaciones
	Escritos en un lenguaje distinto al inglés o al español

Para evaluar la calidad de los artículos, se realizó una búsqueda de las herramientas aplicables a estudios observacionales; sin embargo, no se encontró ninguna que se ajustara al diseño de nuestros manuscritos. Por ello, se tuvo en cuenta que este tipo de estudios son susceptibles de verse afectados por diferentes sesgos, aunque todos estaban publicados en revistas científicas de prestigio, por lo que asumimos que cumplen criterios de rigor metodológico.

EXTRACCIÓN DE DATOS Y RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de las principales características de los estudios seleccionados. Para ello, se extrajeron distintas variables, que se expusieron en forma de tabla. Las principales características del estudio recogidas fueron: país, años de seguimiento, número de pacientes incluidos, si se trataba de un estudio unicéntrico o multicéntrico y los criterios de inclusión en el estudio. Además, se extrajeron las variables demográficas, entre las que distinguimos edad de los pacientes al inicio de la NPD y sexo, así como variables epidemiológicas, tales como la patología de base (distinguiendo entre maligna o benigna) y el motivo de indicación de NPD. Finalmente, se recogió la duración media de la NPD, el tipo de catéter, el número de catéteres, las complicaciones asociadas a la NPD, la causa del fin, el motivo de *exitus* en los pacientes fallecidos, la supervivencia, el porcentaje de adaptación intestinal y otras variables estudiadas por los distintos autores, en cuyos resultados no nos hemos centrado por tratarse de aspectos muy concretos de cada estudio.

Es importante mencionar que, a la hora de extraer las variables, estas se recogieron en la forma o unidades más habituales para luego poder realizar una comparación entre los distintos estudios, por lo que aquellas expresadas de manera distinta a la estipulada por los autores se recalcularon o, de no ser posible, se consideraron como “no documentado”.

Para la exposición de resultados, se realizaron dos tablas independientes. La primera contenía los datos obtenidos de los artículos basados en sujetos adultos y los que incluían tanto pacientes adultos como pediátricos, dado que los datos de las dos poblaciones se expresaban de forma conjunta. En la segunda, se recogían los resultados de los artículos que se centraban exclusivamente en población pediátrica. Aquellas variables analizadas en las cohortes con población adulta, pero que no fueron estudiadas en la población pediátrica, se eliminaron de dicha tabla.

RESULTADOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se identificaron un total de 267 artículos procedentes de las distintas bases de datos consultadas (95 en PubMed y 172 en EMBASE).

Finalmente, 9 artículos fueron los seleccionados por cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Todos ellos eran estudios descriptivos, de los cuales 8 eran retrospectivos y el restante, prospectivo. La figura 1 expone a través de un diagrama de flujo el proceso de selección llevado a cabo por los autores.

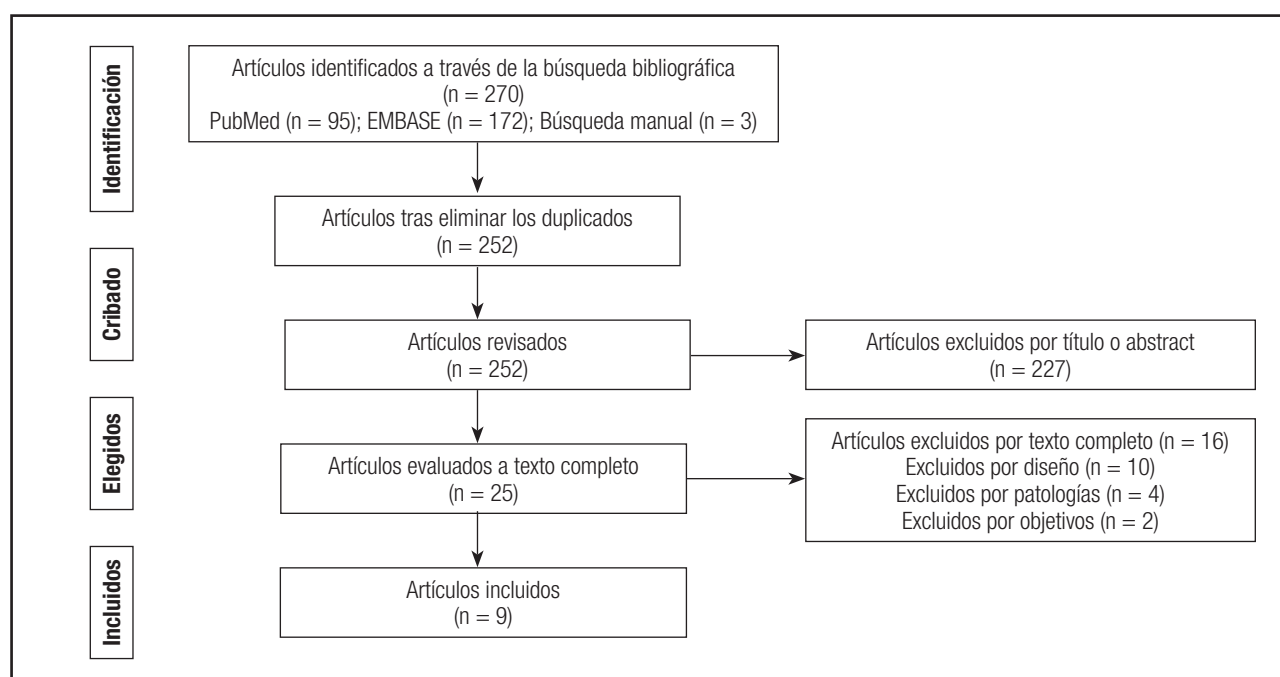


Figura 1.

Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

Tabla II. Agrupación por categorías de las principales indicaciones y diagnósticos en pacientes pediátricos

Categoría	Patologías incluidas
Enfermedad primaria no digestiva	Fibrosis quística, inmunodeficiencia primaria, cardiomiopatía inoperable y enfermedad metabólica
Síndrome derivado de proceso isquémico	Isquemia secundaria a cirugía cardíaca, trombosis arterial mesentérica
Enteropatía congénita	Enteropatía de Tufting, miopatía visceral familiar, síndrome de megavejiga (microcolon), hipoperistaltismo, enteropatía no especificada, enfermedad de inclusión microvilli y diarrea sintromónica
Otras causas de SIC	Invaginación intestinal, enfermedad de Hirschsprung, traumatismo, íleo meconial y aganglioneosis colónica
Enfermedad oncohematológica	Leucemia linfoblástica aguda y enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X

Los principales motivos de exclusión de los estudios tras su lectura a texto completo fueron que presentaran un diseño distinto al establecido, que los objetivos no cumplieran con los fijados y que se centraran en patologías concretas o excluyeran algunas de ellas.

LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES PREVIAS

A la hora de expresar sus resultados, cabe mencionar que el estudio llevado a cabo por Spiliotis y cols. (10) consideró como patología de base el síndrome de intestino corto (SIC), mientras que, en otros artículos, se considera una indicación de NPD subyacente a otra enfermedad. Por otra parte, Vafa y cols. (11) no analizan los datos de forma global, sino que en todo momento hacen una separación entre patologías malignas y benignas.

Por otro lado, tanto Higuera y cols. (12) como Dibb y cols. (13) incluyen en sus estudios tanto población adulta como pediátrica, sin hacer distinción en los resultados, por lo que sus resultados se analizaron conjuntamente en este trabajo.

El estudio de Hallum y cols. (14) es el único prospectivo, por lo que la duración máxima está limitada al período de estudio.

En relación con los tres artículos que incluyen exclusivamente población pediátrica (15-17), en todos ellos se expresan de forma conjunta los diagnósticos y las indicaciones de la NPD, sin hacer distinción clara entre ambos, por lo que se decidió exponer estos datos unificando ambas variables. Además, debido a su elevada heterogeneidad, se agruparon en las categorías recogidas en la tabla II.

Por último, Abi Nader y cols. (15), a la hora de calcular los pacientes que logran la conversión a vía oral y la duración de la terapia, descartan del total aquellos que fallecieron con NPD. Por su parte, Brown y cols. (16) también excluyen de ciertos cálculos tres pacientes por ser un tratamiento paliativo.

ESTUDIOS EN POBLACIÓN ADULTA

En la tabla III se recogen las diferentes variables extraídas de los artículos. Cabe destacar que todos ellos tienen una muestra de pacientes considerable, que oscila entre 91 (12) y 545 (13).

Además, todos ellos se desarrollan dentro del continente europeo. La edad de inicio se distribuye en torno a una media de 51,86 $\pm$ 3,53 años.

Se halló una gran diferencia en las patologías de base de los pacientes incluidos en los diferentes estudios: en 5 de los 6 artículos la patología de base no oncológica fue mayoritaria; sin embargo, los porcentajes en los que se presentó variaron entre un 13,70 % y un 94,5 %. En cuanto a las patologías oncológicas, su representación osciló entre un 5,50 % y un 86,36 % de los pacientes incluidos.

En cuanto a las indicaciones de NPD, todas las publicaciones que han recogido al detalle esta variable coinciden en que la indicación más frecuente es el SIC con porcentajes que oscilan entre el 40,66 % (12) y el 60,43 % (18).

Tan solo la mitad de los estudios analiza el tipo de catéter empleado. Examinando los datos, observamos que tanto Higuera y cols. (12) como Brandt y cols. (18) coinciden en el uso mayoritario del catéter tunelizado, con porcentajes que rondan el 70 %, mientras que Spiliotis (10) recoge un mayor porcentaje de reservorios (68,20 %).

Respecto a la causa de fin de la NPD, cabe destacar que el estudio español no muestra una proporción superior de pacientes fallecidos cuando se compara con otros estudios con una mayoría de pacientes no oncológicos. En el estudio griego, sin embargo, la proporción de pacientes que fallecen es considerablemente alta, en línea con la principal patología de base.

Para aquellos artículos que analizan la causa de *exitus*, el principal motivo es la enfermedad de base y las comorbilidades. Las tasas de *exitus* asociadas a una infección por catéter y a la enfermedad hepática asociada a fallo intestinal (Intestinal Failure Associated Liver Disease –IFALD–) fueron similares en los distintos estudios en los que se registraron (11,13,14,18).

En el análisis de supervivencia, si comparamos los valores de supervivencia a los 1, 3 y 5 años de los estudios de Hallum y cols. (14) (86 %, 79 % y 77 %) con el de Higuera y cols. (12) (72 %, 58 % y 42 %), encontramos una disparidad considerable, fundamentalmente a los 3 y 5 años. Dos manuscritos (12,13) aportan el porcentaje de supervivencia a los 10 años, ambos centrados exclusivamente en patologías no malignas, con unos valores similares (59 % y 65 %).

Tabla III. Variables extraídas de los estudios basados en población adulta

Características del estudio		Spiliotis (2018)	Dibb (2017)	Vafa (2010)		Hallum (2012)	Brandt (2017)	Higuera (2014)
- País		Grecia	Reino Unido	Bélgica		Reino Unido	Dinamarca	España
- Años de duración		7 (2011-2017)	33 (1978-2011)	20 (1987-2007)		8 (2000-2007)	40 (1970-2010)	26 (1986-2012)
- N.º de pacientes		189	545	125		136	508	91
- Unicéntrico/multicéntrico		Multicéntrico	Unicéntrico	Unicéntrico		Multicéntrico	Unicéntrico	Unicéntrico
- Criterios de inclusión		Al menos 3 noches/semana durante dos meses	Al menos 1 noche/semana durante tres meses	Pacientes con NPD en el período de estudio		Prospectivo: pacientes con inicio posterior a enero 2000	Pacientes con NPD en el período de estudio	Pacientes con NPD en el período de estudio
Variables demográficas				Benigna	Maligna			
- Edad al inicio NPD (años)		55,5 (18-98)	48 (11-86)	52	56	47 (16-80)	53,9 (12,2-87,7)	50,6 (0,25-83)
- Sexo: % hombres (n)		53 % (n = 100)	57,20 % (n = 312)	46,20 % (n = 30)	No documentado	33,82 % (n = 46)	41,73 % (n = 212)	39,56 % (n = 36)
- Duración NPD/paciente (meses)		Media: 5,7 (1-20)	Mediana: 25 (3-351)	Media: 38,34 (1-240)	No documentado	Media: 24 (1-96)	Mediana: 17,32 (0,07- 408)	Mediana: 7 (2- 19,1)
Variables epidemiológicas								
Patología de base								
- Patología de base maligna		86,30 % (n = 163)	5,50 % (n = 30)	48 % (n = 60)		8 % (n = 11)	17,32 % (n = 88)	49,50 % (n = 45)
- Patología de base no maligna		13,70 % (n = 26)	94,50 % (n = 515)	52 % (n = 65)		92 % (n = 125)	82,68 % (n = 420)	50,60 % (n = 46)
- Enfermedad de Crohn		1,60 % (n = 3)	30,80 % (n = 168)	12,80 % (n = 16)		34 % (n = 46)	23,82 % (n = 121)	5,50 % (n = 5)
- Enfermedad isquémica		1,60 % (n = 3)	14,50 % (n = 79)	16,80 % (n = 21)		20 % (n = 27)	14,57 % (n = 74)	12,10 % (n = 11)
- Enteritis por radiación		-	4,40 % (n = 24)	2,40 % (n = 3)		3 % (n = 4)	12,01 % (n = 61)	15,40 % (n = 14)
- Complicaciones poscirugía		-	22,60 % (n = 123)	7,20 % (n = 9)		-	20,67 % (n = 105)	
- Otras		10,60 % (n = 20)	22,20 % (n = 121)	12,80 % (n = 16)		35 % (n = 48)	11,61 % (n = 59)	17,60 % (n = 16)
Indicación NPD				Benigna	Maligna			
- SIC		10,60 % (n = 20)	55,20 % (n = 301)	64,60 % (n = 42)	No documentado	54,41 % (n = 74)	60,43 % (n = 307)	40,66 % (n = 37)
- Fístula		No documentado	7,70 % (n = 42)	4,60 % (n = 3)		10,29 % (n = 14)	2,75 % (n = 14)	9,89 % (n = 9)
- Malabsorción			3,70 % (n = 20)	30,80 % (n = 20)		8,82 % (n = 12)	12,60 % (n = 64)	8,79 % (n = 8)
- Obstrucción			14,90 % (n = 81)	-		6,62 % (n = 9)	1,97 % (n = 10)	27,47 % (n = 25)
- Alteración motilidad			-	-		-	11,02 % (n = 56)	-
- Desconocido			18,50 % (n = 101)	-		-	-	-
- Otros			-	-		19,85 % (n = 27)	11,22 % (n = 57)*	13,19 % (n = 12)

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (Cont.). Variables extraídas de los estudios basados en población adulta

	Spiliotis (2018)	Dibb (2017)	Vafa (2010)	Hallum (2012)	Brandt (2017)	Higuera (2014)
<i>Catéter</i>						
Total	189	No documentado	No documentado	No documentado	2191	146
- Tunelizados	0,50 % (n = 1)				75,76 % (n = 1660)	70,70 % (n = 103)
- Reservorio	68,20 % (n = 129)				0,23 % (n = 5)	28,40 % (n = 42)
- PICC	10,60 % (n = 20)				-	0,68 % (n = 1)
- No tunelizados	15,90 % (n = 30)				24 % (n = 526)	-
- Catéter venoso periférico	4,80 % (n = 9)				-	-
<i>Complicaciones</i>						
- Relacionadas con catéter	30 % (n = 44)	Registrado desde 1993			No documentado	
- Infecciosas	No documentado	0,38/1000 días de NPD				2,68/1000 días NPD
- Mecánicas	No documentado	No documentado				0,31/1000 días NPD
- Metabólicas	47 % (n = 102)	No documentado				28,60 %
<i>Causa de fin de NPD</i>						
			Benigna	Maligna		
- <i>Exitus</i>	74,60 % (n = 141)	31,40 % (n = 171)	40 % (n = 26)	98,30 % (n = 59)	41,53 % (n = 211)	29,67 % (n = 27)
- Continúa	10,10 % (n = 19)	No documentado	35 %	-	30,51 % (n = 155)	21,98 % (n = 20)
- Conversión a dieta oral/enteral	15,30 % (n = 29)	28,10 % (n = 153)	25 %	1,70 % (n = 1)	23,42 % (n = 119)	32,97 % (n = 30)
- Otras/desconocido	-	40,50 % (n = 221)	-	-	4,53 % (n = 23)	15,38 % (n = 14 %)
<i>Causa de exitus</i>						
- Enf. de base	No documentado	38 % (n = 65)	57,70 % (n = 15)	No documentado	39,34 % (n = 83)	No documentado
- Sepsis (excluyendo por catéter)		15,2 % (n = 26)	-	-	-	
- IFALD		8,80 % (n = 15)	7,70 % (n = 2)	5,88 % (n = 2)	5,69 % (n = 12)	
- Comorbilidad		8,20 % (n = 14)	-	-	40,28 % (n = 85)	
- Bacteremia por catéter		5,80 % (n = 10)	3,80 % (n = 1)	5,88 % (n = 2)	4,74 % (n = 10)	
- Cirugía/trasplante		3,50 % (n = 6)	-	-	2,37 % (n = 5)	
- Enfermedad hepática (preexistente)		3,50 % (n = 6)	-	-	-	
- Suicidios/sobredosis		-	7,70 % (n = 2)	-	5,69 % (n = 12)	
- Desconocido/otros		17 % (n = 29)	23,10 % (n = 6)	23,53 % (n = 8)	1,89 % (n = 4)	

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (Cont.). Variables extraídas de los estudios basados en población adulta

	Spiliotis (2018)	Dibb (2017)	Vafa (2010)	Hallum (2012)	Brandt (2017)	Higuera (2014)
Supervivencia						
- Supervivencia a los 1,3 y 5 años	No documentado	No documentado	No documentado	86 %, 78,7 %, 77,2 %	No documentado	72 %, 58 %, 42 %
- Patología maligna (al año)		No documentado	8,30 % (n = 5)			
- Patología no maligna (10 años)		59 %	No documentado			65 %
% adaptación intestinal	No documentado	No documentado	No documentado	8,82 % (n = 12)	12 % (n = 61)	42,30 % (n = 30)
Otras variables estudiadas						
	Peso y talla	Anatomía intestinal, tipo de SIC	Anatomía intestinal	Análisis según diagnóstico	Evolución por periodos	Actividad Independencia
	Tipo de NP y días a la semana de administración	Prevalencia	Prevalencia, severidad y duración de colestasis	Análisis de supervivencia	Duración catéter y NPD	Duración media previa a complicaciones hepáticas
	Tratamiento	Análisis de supervivencia	Cuestionario sobre el comportamiento frente a la comida (vía oral)	Análisis de dependencia	Anatomía intestinal	Evolución por periodos

SIC: síndrome de intestino corto; PICC: catéter central de inserción periférica; IFALD: hepatopatía asociada a fallo intestinal.

Sin embargo, solo el artículo de Vafa y cols. (11) da el porcentaje de supervivencia en pacientes con patología oncológica, y lo calculan al año, presentando una cifra del 8,3 %, muy inferior respecto a las cifras anteriores.

Los datos de adaptación intestinal tampoco se facilitan en todos los estudios y oscilan entre el 8,82 % y el 42,30 %.

ESTUDIOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La bibliografía disponible en población infantil es exigua y heterogénea, lo que dificulta la obtención de conclusiones. No obstante, consideramos relevante la exposición de las variables recogidas (disponibles en la tabla IV). Se trata de muestras que van de 31 a 251 pacientes, con una mayoría de individuos que reciben NPD en los primeros meses de vida. Al igual que los adultos, todos ellos se desarrollan en países europeos.

En cuanto al uso de catéteres existe un empleo generalizado de los dispositivos Broviac®. Las tasas de bacteriemia relacionada con el catéter muestran datos similares entre sí, que van desde 1,3 a 1,7 por cada 1000 días de NPD. Para el estudio de Brown y cols. (16) se seleccionó el dato disponible más reciente (del año 2011 al 2016), pues lo desglosan en dos periodos.

Un detalle a resaltar es que ninguno de los artículos distingue, para aquellos pacientes que fallecen a causa de una sepsis, si esta se debe a una infección relacionada con el catéter o tiene otro origen. Respecto a los pacientes que fallecen por IFALD, van del 8,33 % al 15,38 %.

Una parte destacable de los pacientes logra la conversión a dieta oral, con porcentajes que oscilan entre el 32,26 % y el 52,19 %. Estos datos contrastan con los encontrados en adultos, en los que la conversión a la dieta oral es bastante menos frecuente (15,30-39,71 %).

Cabe destacar, asimismo, las diferencias encontradas en las poblaciones pediátricas y adultas en el análisis de supervivencia. La población adulta sufrió un número más elevado de *exitus* debido, mayoritariamente, a su enfermedad de base; en los niños, sin embargo, la causa principal de muerte fue diferente para los estudios incluidos. En este sentido, hay que resaltar el elevado número de fallecimientos debido a sepsis (62,5 % de los *exitus*) en los pacientes estudiados por AbiNabder y cols. (15), sin que haya una correlación clara con el número de episodios de bacteriemia relacionada con catéter, cuyos valores fueron similares al resto de estudios pediátricos.

DISCUSIÓN

La utilización de la NPD en patología oncológica está sometida a una amplia variabilidad geográfica, lo que demuestra una clara falta de consenso a nivel europeo. Diferentes estudios han mostrado un incremento del uso de NPD en pacientes oncológicos en los últimos años; sin embargo, pese a haber incluido solo artículos recientes, parece que algunos países aún se muestran reticentes a realizar esta evolución (5).

Tabla IV. Variables extraídas de los estudios basados en población pediátrica

	Abi Nader (2016)	Brown (2017)	Stýblová (2017)
<i>Características del estudio</i>			
- País	Francia	Reino Unido	República Checa
- Años de duración	14 (2000-2013)	15 (2001-2016)	16 (1995-2011)
- Nº de pacientes	251	31	66
- Uni/Multicéntrico	Unicéntrico	Unicéntrico	Multicéntrico
- Criterios de inclusión	NP > 3 meses, con indicación de larga duración	Pacientes con NPD en el período de estudio	Pacientes con NPD en el período de estudio
<i>Variables demográficas</i>			
- Edad al inicio NPD (meses)	Media: 8,4 ± 0,4	No documentado	72,73 % (n = 48) < 1 año, 53,03 % (n = 35) < 1 mes
- Sexo: % hombres (n)	54,58 % (n = 137)	45,20 % (n = 14)	50,00 % (n = 33)
- Duración NPD/paciente (meses)	Media: 22,8 ± 4,8	Mediana: 72 (12-180)	No documentado
<i>Variables epidemiológicas</i>			
<i>Patología de base</i>			
- Atresia	6,70 % (n = 16)	12,90 % (n = 4)	4,55 % (n = 3)
- Vólvulo	16,73 % (n = 42)	9,68 % (n = 3)	10,61 % (n = 7)
- Gastrosquisis	11,95 % (n = 30)	6,45 % (n = 2)	4,55 % (n = 3)
- Enterocolitis necrotizante	12,35 % (n = 31)	9,68 % (n = 3)	31,82 % (n = 21)
- Otras causas de SIC	11,55 % (n = 29)	6,45 % (n = 2)	10,61 % (n = 7)
- Enfermedad oncohematológica	0,80 % (n = 2)	12,90 % (n = 4)	1,52 % (n = 1)
- Enfermedad inflamatoria intestinal	5,18 % (n = 13)	3,23 % (n = 1)	3,03 % (n = 2)
- Enf. Isquémica/trombosis	-	6,45 % (n = 2)	-
- Enfermedad primaria no digestiva	12,75 % (n = 32)	-	7,58 % (n = 5)
- Malabsorción	-	3,23 % (n = 1)	3,03 % (n = 2)
- Pseudobstrucción crónica	9,16 % (n = 23)	12,90 % (n = 4)	19,70 % (n = 13)
- Enteropatía congénita	9,96 % (n = 25)	16,13 % (n = 5)	3,03 % (n = 2)
- Desconocido/otros	3,19 % (n = 8)	-	-
<i>Catéter</i>			
-Tunelizados (Broviac®)	99,20 % (n = 249)	No documentado	93,94 % (n = 62)
-Reservorio	-		6,06 % (n = 4)
- Fistula arteriovenosa	0,80 % (n = 2)		-
<i>Complicaciones</i>			
- Bacteriemia relacionada con catéter	1,7 ± 0,5/1000 días de NPD	2001-2011: 4 ± 2,12/1000 días de NPD 2011-2016: 1,3 ± 1,05/1000 días de NPD	2010-2011: 1,58/1000 días de NPD
- Metabólicas	20,32 % (n = 51)	12,90 % (n = 4)	No documentado
<i>Causa de fin de NPD</i>			
- <i>Exitus</i>	9,56 % (n = 24)	9,68 % (n = 3)	19,70 % (n = 13)
- Continúa	34,66 % (n = 87)	48,38 % (n = 15)	31,82 % (n = 21)
- Conversión a dieta oral/enteral	52,19 % (n = 131)	32,26 % (n = 10)	48,48 % (n = 32)
- Desconocido/otros	3,59 % (n = 9)	9,68 % (n = 3)	-
<i>Causa de exitus</i>			
- Enf. de base	-	-	30,77 % (n = 4)
- Sepsis	62,50 % (n = 15)	-	15,38 % (n = 2)
- Complicaciones NPD	8,33 % (n = 2) *	66,6 % (n = 2)	15,38 % (n = 2) *
- Cirugía/trasplante	12,50 % (n = 3)	33,33 % (n = 1)	7,69 % (n = 1)
- Desconocido/otros	16,67 % (n = 4)	-	30,77 % (n = 4)
<i>Supervivencia al año</i>			
- Supervivencia a los 1,3 y 5 años		93 %, 89 %, 89 %	
<i>Otras variables estudiadas</i>			
	Análisis de supervivencia según patología	Evolución por periodos de la mortalidad y complicaciones	Análisis de supervivencia según anatomía intestinal

*Todos los exitus son debidos a IFALD. SIC: síndrome de intestino corto; IFALD: hepatopatía asociada a fallo intestinal.

Una mayor proporción de pacientes oncológicos y menor de aquellos con enfermedad de Crohn hubiera sido lo esperable de forma generalizada, con base en las sustanciales mejoras en el arsenal terapéutico para tratar ambas patologías; sin embargo, solo la mitad de los estudios mostró esta posibilidad. Así, los dos estudios realizados en el Reino Unido tienen datos similares que también se correlacionan con los de Dinamarca, donde la gran mayoría son pacientes no oncológicos, mientras que en Grecia los porcentajes se invierten. En países como Bélgica o España encontramos que la proporción de pacientes está repartida de forma más equilibrada entre ambos grupos.

En cuanto a los estudios pediátricos, como ya se ha comentado, la heterogeneidad a la hora de expresar las patologías de base e indicaciones, que difiere respecto de la población adulta y aporta una información desagregada en diferentes patologías, dificulta la interpretación y el análisis del pronóstico por patología.

En relación a la duración media de la NPD por paciente, impresiona su relación con la patología de base. Así, para aquellos estudios en los que la patología oncológica es una minoría o se excluye del cálculo, este valor de tiempo se incrementa considerablemente. De este modo, parece interesante la propuesta de Vafa y cols. (11), pues realizan el cálculo en función de la patología de base, aunque se echa en falta el dato correspondiente a enfermedad maligna.

Tanto en adultos como en niños se aprecia un uso extendido de catéteres tunelizados, en línea con las recomendaciones de las guías ESPEN (7,19), con excepción del estudio griego (10), en el que predominan los reservorios. Esto se explica porque la muestra es principalmente de pacientes oncológicos, en la que con frecuencia se emplea este tipo de catéter para la administración de quimioterapia sistémica.

El análisis de supervivencia se realiza de forma dispar por los diferentes estudios, por lo que los datos difícilmente nos permiten realizar comparaciones para obtener conclusiones. La diferencia hallada puede deberse a que los pacientes del estudio de Hallum y cols. (14), en su inmensa mayoría (92 %), presentan una patología de base no oncológica, mientras que en la cohorte de Higuera (12) su proporción es muy inferior (50,6 %). Este mismo razonamiento explicaría las diferencias en los perfiles de supervivencia y conversión a dieta oral en la población pediátrica, pues en esta población los pacientes con enfermedad oncohematológica también constituyen una minoría.

Por todo ello, consideramos fundamental destacar la importancia de la expresión de los resultados de forma homogénea, lo que permite un análisis posterior adecuado. De esta forma, dadas las enormes diferencias entre la supervivencia de patologías oncológicas y no oncológicas, recomendamos que esta variable se presente por categorías en lugar de globalmente, expresando la supervivencia a corto plazo en el caso de las patologías oncológicas y a cinco o diez años en el caso de las patologías no oncológicas.

Las principales fortalezas de nuestro artículo son que no se ha aplicado ninguna limitación en cuanto a la población de estudio, incluyendo tanto a adultos como a niños, con independencia del

tiempo que hayan estado en tratamiento con NPD. Tampoco se ha hecho ninguna restricción en cuanto al diseño de los posibles artículos a incluir. Además, se han analizado detenidamente las distintas variables que presentaban en común los estudios incluidos.

Las principales limitaciones del estudio son la baja calidad de los artículos incluidos, ya que todos ellos son estudios observacionales, dado que no se ha podido encontrar en la literatura revisiones sistemáticas o metaanálisis. Además, la búsqueda bibliográfica se ha restringido a los diez últimos años, puesto que, aunque la técnica se ha desarrollado en las últimas décadas, deseábamos obtener resultados lo más actualizados posibles. Finalmente, se ha limitado la duración de los estudios a aquellos que se desarrollaran durante cinco o más años para poder tener un horizonte temporal suficiente.

CONCLUSIONES

La NPD constituye en la actualidad el tratamiento fundamental de aquellos pacientes que presentan fallo intestinal, lo que permite la supervivencia a largo plazo de muchos de ellos. Sin embargo, el acceso a esta prestación no es equitativo.

Sería recomendable establecer directrices de uso en enfermos oncológicos a nivel europeo, como ya existen para la patología benigna, y garantizar así el mejor tratamiento a todos los pacientes, con independencia de su país de origen.

Por otra parte, consideramos fundamental definir una serie de indicadores mínimos, así como la realización de estudios de calidad, que aporten información rigurosa y homogénea para continuar mejorando en el abordaje de esta técnica.

ANEXO I

Búsqueda en PubMed

"Parenteral Nutrition, Home"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2009/03/29"[PDat] : "2019/03/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

Búsqueda en EMBASE

'home parenteral nutrition'/exp/mj AND [2009-2019]/py AND 'human'/de AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'observational study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de)

BIBLIOGRAFÍA

- Messing B, Crenn P, Beau P, et al. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117:1043-50.
- Pironi L, Joly F, Forbes A, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011;60:17-25.
- Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, et al.; Intestinal Transplant Association. Intestinal transplant registry report: global activity and trends. *Am J Transplant* 2015;15(1):210-9.
- Sauvat F, Fusaro F, Lacaille F, et al. Is intestinal transplantation the future of children with definitive intestinal insufficiency? *Eur J Pediatr Surg* 2008;18:368-71.
- Hortencio TDR, Arendt BM, Teterina A, et al. Changes in Home Parenteral Nutrition Practice Based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Patient Registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(5):830-6.
- Wanden-Berghe C, Pereira Cunill JL, Cuerda Compes C, et al. Grupo NAD-YA-SENPE. Nutrición parenteral domiciliaria en España 2017. Informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA. *Nutr Hosp* 2018;35(6):1491-6.
- Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016;35(2):247-307.
- Mundi MS, Pattinson A, McMahon MT, et al. Prevalence of Home Parenteral and Enteral Nutrition in the United States. *Nutr Clin Pract* 2017;32(6):799-805.
- González Aguilera B, Oliveira G, García-Luna PP, et al. Documento de consenso de expertos de Andalucía y Extremadura sobre la nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2017;34:784-91.
- Spiliotis J, Kopanakis N, Prodromidou A, et al. Survival and nutritional factors on home parenteral nutrition (HPN): our initial experience. *JBUON* 2018;23(1):244-7.
- Vafa H, Ballarin A, Arvanitakis M, et al. Lessons from a 20 year experience of Home Parenteral Nutrition in adult patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73(4):451-6.
- Higuera I, García-Peris P, Camblor M, et al. Outcomes of a general hospital-based home parenteral nutrition (HPN) program; report of our experience from a 26-year period. *Nutr Hosp* 2014;30(2):359-65.
- Dibb M, Soop M, Teubner A, et al. Survival and nutritional dependence on home parenteral nutrition: three decades of experience from a single referral centre. *Clin Nutr* 2017;36(2):570-6.
- Hallum NS, Tan LB, Baxter JP, et al. Home parenteral nutrition: outcome and seven year prospective follow up in a nationwide adult population. *e-SPEN J* 2012;7:e30-e34.
- Abi Nader E, Lambe C, Talbotec C, et al. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: report of a single center. *Am J Clin Nutr* 2016;103(5):1327-36.
- Brown SK, Davies N, Smyth E, et al. Intestinal failure: the evolving demographic and patient outcomes on home parenteral nutrition. *Acta Paediatr* 2018;107(12):2207-11.
- Stýblová J, Kalousová J, Adamcová M, et al. Paediatric Home Parenteral Nutrition in the Czech Republic and Its Development: Multicentre Retrospective study 1955-2011. *Ann Nutr Metab* 2017;71:99-106.
- Brandt CF, Hvistendahl M, Naimi RM, et al. Home Parenteral Nutrition in adult patients with chronic intestinal failure: the evolution over 4 decades in a tertiary referral center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(7):1178-87.
- Hill S, Ksiazek J, Prell C, et al; the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2018;37(6[Part B]):2401-8.



Revisión

La educación ante el consumo de riesgo de bebidas alcohólicas: propuesta de actuación multidisciplinar desde el profesional de la salud

Education facing risk consumption of alcoholic beverages — A proposal for multidisciplinary action from the health care professionals

Manuel Amezcua¹, Eduard García Pedregal², Jorge Jordana³, José Luis Llisterri⁴, Ana Rodríguez Sampedro⁵ y Antonio Villarino^{6,7}

¹Cátedra de Investigación en Cuidados de Salud. UCAM. Murcia. ²Comunicación de la salud y defensa de los consumidores. Plataforma de contenidos de salud Sanalalá (www.sanalala.es). ³Fundación Lafer. Universidad Antonio de Nebrija. Madrid. ⁴Medicina de Familia. Valencia. ⁵Farmacia Comunitaria Especialista en Nutrición y Salud Pública. A Coruña. ⁶Catedrático de Bioquímica. Universidad Complutense de Madrid. ⁷Presidencia. Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA). Madrid

Resumen

Educar y sensibilizar al consumidor para moderar el consumo de alcohol es clave para potenciar un estilo de vida saludable. Los profesionales de la salud (PS) en general, y los farmacéuticos comunitarios o los médicos y enfermeros de Atención Primaria (AP) en particular, son influenciadores clave en la educación para prevenir conductas de riesgo. El desconocimiento por parte del consumidor de conceptos como la *unidad de bebida estándar*, las recomendaciones de consumo, o las equivalencias de alcohol en las bebidas consumidas, puede generar consumos de riesgo alto, dado que el *alcohol es alcohol* y no depende de la bebida que lo contiene. Asimismo, los PS no suelen estar familiarizados con estos conceptos y con el uso de herramientas para la detección precoz, como puede ser el cuestionario AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*).

Proponemos un abordaje multidisciplinar (médicos y enfermeros de AP, farmacia comunitaria, dietistas-nutricionistas) para educar al consumidor sobre el riesgo asociado al consumo de alcohol, sustentado en la elaboración de un protocolo de actuación consensuado entre las sociedades científicas de estos colectivos profesionales, cuyo objetivo fundamental es contribuir a la formación óptima y actualizada de los PS. Este protocolo de actuación pretende, por tanto, prevenir conductas de riesgo mediante la educación del consumidor y la detección de hábitos de consumo de alto riesgo. Asimismo, este abordaje multidisciplinar y coordinado debe servir para impulsar la comunicación entre los distintos colectivos a la hora de proporcionar información relevante para abordar el consumo de riesgo desde la AP de Salud.

Palabras clave:

Consumo de alcohol. Unidad de bebida estándar. AUDIT. Atención Primaria. Farmacia comunitaria. Trabajo multidisciplinar.

Abstract

Educating and increasing awareness in the consumer to achieve a moderate alcohol consumption is key to promote a healthy lifestyle. Health care professionals (HCP), in particular community pharmacists and Primary Care (PC) physicians and nurses, are key influencers in the education to prevent risk behaviors. A consumer's poor knowledge of concepts such as standard unit, the recommendations on alcohol use, or the alcohol equivalence in the drinks consumed, can lead to a high-risk use, since "*alcohol is alcohol*" no matter what beverage contains it. Moreover, HCPs are usually not familiar with these concepts and with early detection tools such as the AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*).

We propose a multidisciplinary approach (PC physicians and nurses, community pharmacy, dietists-nutritionists) to educate consumers on the risks associated with the use of alcohol, supported by the development of a protocol of action subscribed by the scientific societies of these professional groups, with the main objective of contributing to optimal and updated training for HCPs. Thus, this protocol of action aims to prevent risk behaviors through consumer education, and to detect high-risk alcohol use. Moreover, this multidisciplinary and coordinated approach should help to boost communication between the different collectives involved when providing relevant information to tackle risky alcohol use from PC.

Keywords:

Alcohol consumption. Standard drink or unit. AUDIT. Primary Care. Community pharmacy. Multidisciplinary work.

Recibido: 04-11-2019 • Aceptado: 06-01-2020

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Amezcua M, García Pedregal E, Jordana J, Llisterri JL, Rodríguez Sampedro A, Villarino A. La educación ante el consumo de riesgo de bebidas alcohólicas: propuesta de actuación multidisciplinar desde el profesional de la salud. *Nutr Hosp* 2020;37(3):609-615

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02930>

Correspondencia:

José Luis Llisterri. Valencia
e-mail: jlisterri@gmail.com

INTRODUCCIÓN

CONSUMO DE ALCOHOL EN ESPAÑA

Un consumo de alcohol excesivo puede causar o exacerbar enfermedades como las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipemia, arritmias) y las enfermedades hepáticas (hepatitis, esteatosis, cirrosis), e incluso estar relacionado con algunos tipos de cáncer (1). Por esta razón, uno de los principales objetivos de las diferentes administraciones sanitarias es moderar el consumo en la población y así conducirla a adquirir un estilo de vida más saludable. Los datos sobre el consumo actual en España (Encuesta Nacional de Salud 2017) muestran una frecuencia alta de consumo de alcohol entre los adolescentes, aunque el mayor consumo se produce en los adultos de entre 25 y 74 años de edad (alrededor del 80 % de los varones y el 60 % de las mujeres). Esta misma encuesta pone de manifiesto la gran diferencia que existe en el consumo diario según el género, donde el 22,6 % de los varones bebe diariamente, frente a un 7,3 % de las mujeres (2).

Con carácter bienal se lleva a cabo la *Encuesta sobre alcohol y drogas en España* (EDADES) por parte de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Según la duodécima edición del 2017 (21.696 encuestas), realizada en todo el territorio español, en una población de 15 a 64 años, la razón de consumir alcohol señalada con mayor frecuencia fueron los motivos sociales (celebraciones) (19,2 %), seguidos del disfrute después de beber (13,7 %) y de la creencia de que es saludable (4,8 %). La edad media de inicio del consumo fue de 16,6 años, siendo la cerveza (48,2 %) y el vino (26,1 %) los tipos de bebidas alcohólicas consumidas más frecuentemente por los entrevistados en los últimos siete días (3).

RECOMENDACIONES Y HERRAMIENTAS PARA DETECTAR Y EVITAR UN CONSUMO DE RIESGO

El consumo de alcohol se mide según la cantidad ingerida de gramos de alcohol (etanol), usando el término internacional *unidad de bebida estándar* (UBE). En España, 1 UBE equivale a 10 g de etanol, que es aproximadamente la cantidad que el hígado metaboliza en 1 hora (4-6). En cada país se define la cantidad de etanol contenida en una UBE, por lo que existe una falta de armonización y coherencia a nivel mundial que impide, incluso dentro de la UE, la regulación de las recomendaciones más universales. De esta forma, 1 UBE se corresponde con 8 g de etanol en Inglaterra, pero son 10 g en Holanda o 14 g de etanol en Portugal.

El consumo de alcohol de riesgo es aquel que puede conllevar efectos nocivos para la salud. En la actualidad se trata de un concepto en plena revisión y no ajeno a la controversia. En este sentido, algunas recomendaciones establecidas desde hace años, como las de la OMS, aconsejan no sobrepasar a la semana las 17 UBE en los varones y las 11 UBE en las mujeres. Las recomendaciones internacionales de consumo día-semana

no están consensuadas, existiendo también diferencias entre países (6).

El metabolismo del alcohol varía según el género, siendo la enzima alcohol-deshidrogenasa menos activa en las mujeres que en los varones (7). Por esta razón se recomienda un menor consumo a las mujeres que a los hombres. Actualmente, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social español recomienda limitar el consumo diario a 2 UBE en las mujeres y 4 en los varones, y el semanal a 17 UBE en las mujeres y 28 UBE en los hombres. Posiblemente, este límite se revisará sobre la base de los estudios recientes (8-10). En todo caso, determinados grupos poblacionales (consumidores que no puedan restringir el consumo a niveles de bajo riesgo, menores de edad, mujeres embarazadas o lactantes, personas que prevean conducir y/u operar con maquinaria pesada, y personas con ciertas enfermedades y/o tratamiento farmacológico que contraindique el consumo de alcohol) no deberían consumir nunca alcohol.

Existen dos cuestionarios destinados al diagnóstico de la dependencia del alcohol en pacientes: el AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) y el CAGE (*Chronic Alcoholism General Evaluation*). En Atención Primaria (AP), el más utilizado es el cuestionario AUDIT, que ha sido desarrollado por la OMS como herramienta sencilla de diez preguntas para detectar el consumo de riesgo (11), siendo el AUDIT-C una versión reducida de tres preguntas del mismo. En España, el cuestionario AUDIT se introdujo por primera vez en la encuesta EDADES 2013 (12) con el objetivo de conocer el alcance del consumo de riesgo de alcohol en la población general (15-64 años).

OPORTUNIDADES PARA LA EDUCACIÓN DEL CONSUMIDOR Y DEL PROFESIONAL DE LA SALUD

La comprensión del concepto UBE y el conocimiento de cuánta cantidad de alcohol contienen las bebidas consumidas es fundamental para evitar un consumo de riesgo elevado. El desconocimiento tanto por el consumidor como por los profesionales de la salud (PS) supone un obstáculo al consumo responsable.

Otro concepto desconocido para el consumidor es que el metabolismo del alcohol es independiente del tipo de bebida consumida (*alcohol es alcohol*), siendo sin embargo lo realmente relevante la cantidad de alcohol ingerida por unidad de tiempo. Generalmente no se reconoce el consumo de cerveza y vino como consumo de alcohol, siendo precisamente estas las bebidas consumidas con mayor frecuencia en España. Otros mitos existentes entre los consumidores es que hay ciertas bebidas que "emborrachan" más que otras, desconociendo que es la cantidad de UBE la determinante, o que potencian el rendimiento sexual, que la comida grasienta disminuye la cantidad de alcohol absorbida, etc.

Solo un 35 % de los consumidores declara conocer y entender el concepto UBE y las recomendaciones para evitar un consumo de riesgo (13). Existe por tanto la necesidad de educar al ciudadano en general en los temas relacionados con el consumo de bajo riesgo. Por un lado hay que armonizar conceptos básicos

que pueda entender fácilmente el consumidor (*alcohol es alcohol*, UBE) y también profundizar en el uso de herramientas que ayuden a detectar las prácticas de abuso en el consumo de alcohol.

Diferentes organizaciones de defensa de los consumidores, tanto en España como a nivel europeo, vienen reclamando desde hace tiempo más información en el etiquetado de las bebidas alcohólicas. En este sentido, en una encuesta llevada a cabo en 2014 con consumidores de 6 países de la Unión Europea, entre los que estaba incluida España, el 69 % de los encuestados estaban de acuerdo en incluir la misma información nutricional en alimentos y bebidas (14). De igual modo, el 74 % abogaba por incluir la lista de ingredientes sin atender si se trataba de alimentos y bebidas con o sin alcohol. Estas conclusiones fueron recogidas en el informe de la Comisión Europea sobre la obligatoriedad de la lista de ingredientes y declaraciones nutricionales de las bebidas alcohólicas, remitido al Parlamento Europeo en marzo de 2017 (15). En este informe se invitaba al desarrollo de iniciativas voluntarias por parte de la industria, incluyendo información directa en las etiquetas y fuera de ellas (p. ej., a partir de enlaces en Internet). En la actualidad, la Comisión Europea sigue trabajando en una resolución definitiva a partir de las propuestas de la industria y teniendo en cuenta la opinión de las asociaciones de consumidores.

En España, la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU), integrante a nivel europeo del *Bureau Européen des Unions de Consommateurs* (BEUC), siempre ha abogado por una información clara y completa sobre las bebidas alcohólicas en sus etiquetas.

Por otro lado, el desconocimiento por parte de los PS sobre aspectos clave relacionados con el riesgo del consumo de alcohol se ha constatado en diferentes estudios. El estudio ALCO-AP, realizado recientemente en 7 regiones españolas (2019) mediante encuesta a profesionales médicos y de enfermería en el ámbito de la atención primaria (AP), evidenció falta de conocimiento y formación en la gestión del consumo de riesgo, así como falta de prácticas de prevención (16). Según la encuesta, el 68 % de los PS no habían recibido ninguna formación sobre el uso del alcohol en los últimos 5 años, solo un 52,3 % (IC 95 %: 49,7-51,9 %) declararon conocer el concepto de UBE y únicamente un 22 % (IC 95 %: 20-24 %) tenían un conocimiento correcto del cuestionario AUDIT. Así mismo, existía un gran desconocimiento sobre las medidas preventivas del PAPPS (17) y sobre las guías de derivación a especialistas o centros de desintoxicación. En conclusión, este estudio revela el déficit de formación en los PS, cuestión que indudablemente limita su capacidad de dar consejo a los pacientes que asisten diariamente a las consultas de AP.

La encuesta europea ODHIN, por otro lado, detectó una relación directa entre el nivel de formación de los PS en AP y el número de pacientes tratados, sugiriendo la educación y formación como herramienta clave para evitar el infra-tratamiento de los pacientes (18). Todo ello se traduce en una capacidad limitada del PS para sensibilizar al consumidor/paciente sobre el consumo de riesgo. Sin embargo, los PS adecuadamente formados constituyen un colectivo crucial para trasladar a los pacientes los peligros del consumo de riesgo.

El objetivo de este artículo es describir estrategias y contenidos para mejorar la sensibilidad y educación del consumidor, poniendo el foco en los PS como informadores de la opinión pública y los pacientes, educando en el consumo responsable y seguro del alcohol con la premisa de nunca recomendar el mismo.

PAPEL DEL PROFESIONAL DE LA SALUD EN LA EDUCACIÓN DE CONSUMIDORES Y PACIENTES

Para educar al consumidor en sus hábitos de salud es necesario identificar los influenciadores clave. Los PS, especialmente los médicos, las enfermeras y los farmacéuticos comunitarios, son los educadores en salud por excelencia. Cercanía, confianza y accesibilidad sustentan tal condición. Estos profesionales están en contacto directo con los pacientes, manteniendo una relación estrecha que propicia una gran influencia en la adopción de estilos de vida saludables y, por tanto, en la prevención de la enfermedad, tanto en el contexto individual como en el familiar o el comunitario.

Otro influenciador importante en el marco de sus consultas privadas son los dietistas-nutricionistas, los cuales generan recomendaciones específicas sobre hábitos dietéticos y estilo de vida en general. Lo mismo ocurre con los enfermeros, que recomiendan pautas dietéticas con gran impacto en la educación de consumidores y pacientes. Es por ello que todos estos profesionales, cada uno dentro de sus funciones y lugares de trabajo, tienen que asumir su responsabilidad como educadores de la salud. Por consiguiente, proponemos un abordaje multidisciplinar (médicos y enfermeros de AP, farmacia comunitaria, dietistas-nutricionistas) para a) detectar consumos de riesgo elevado y b) educar al consumidor, sensibilizándolo sobre el consumo de riesgo. La finalidad del abordaje multidisciplinar es integrar y coordinar la información para dar mensajes clave y relevantes que lleguen a un número importante de consumidores, así como reforzar la comunicación entre los distintos colectivos sanitarios.

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR PARA CAMBIAR EL COMPORTAMIENTO DEL CONSUMIDOR

Una forma eficiente de influir en los hábitos de consumo de la población es mediante el abordaje multidisciplinar de los PS. Para ello es importante elaborar protocolos de actuación consensuados que permitan su implementación en sus respectivas áreas de influencia. Disponer de herramientas de trabajo comunes para dar mensajes coordinados, fundamentados en la evidencia más reciente, es clave en el devenir del éxito de la actividad. En el caso particular que nos ocupa, el protocolo consensuado de actuación abordará dos aspectos fundamentales: la prevención a través de la educación del consumidor por parte del PS y la detección de los hábitos de consumo de alto riesgo.

PREVENCIÓN Y EDUCACIÓN

Médicos de familia, enfermeros de AP, farmacéuticos comunitarios y dietistas-nutricionistas deben educar al consumidor, evitando compartir información no contrastada, contrarrestando los bulos pseudocientíficos difundidos por los medios de comunicación y facilitando recomendaciones para reducir las prácticas de abuso del consumo. Es fundamental informar a las personas que NO DEBEN consumir alcohol (embarazadas, menores, etc.) y, si fuera el caso, informar al consumidor sobre las interacciones con medicamentos, tanto durante la entrega de la receta como en la dispensación del medicamento. Finalmente, nunca recomendar el consumo de alcohol como medida preventiva para otras enfermedades (9,10). La educación sanitaria del consumidor es clave para evitar conductas de riesgo.

DETECCIÓN PRECOZ

Como se ha comentado, el instrumento por excelencia para la detección del consumo de riesgo en la atención primaria es el AUDIT, que sin embargo no se usa de forma sistemática en España. Una puntuación por debajo de 8 en los hombres o de 5 en las mujeres (zona de riesgo I) indica un consumo de bajo riesgo, nivel para el cual no se requiere intervención alguna salvo mejorar la información y la educación sobre la práctica para un consumo de bajo riesgo de alcohol (Tabla I). Las puntuaciones de 6-12 para mujeres y 9-12 para hombres requieren valorar los signos y síntomas que apunten a un consumo de riesgo y una posible dependencia del alcohol. Una puntuación por encima de 13 implica derivar al paciente a un centro especializado para evaluación y tratamiento; por último, una puntuación de 20 o más en el AUDIT es indicativa de que existe dependencia del alcohol.

Es por ello que recomendamos que se evalúe de forma sistemática el consumo de alcohol mediante el cuestionario AUDIT, como parte fundamental de la anamnesis, desde todos los cam-

Tabla I. Patrones de consumo y riesgo; adaptado de la Junta de Castilla y León (19)

Nivel de riesgo	Puntuación AUDIT	Intervención
I	0-5 mujeres 0-8 hombres AUDIT negativo	Educación sobre el consumo moderado
II	6-12 mujeres 9-12 hombres AUDIT positivo	Consejo simple ± terapia breve y monitorización continua
III	≥ 13 AUDIT positivo	Derivación a centros especializados para evaluación y tratamiento

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test.

pos de la salud pública: desde las consultas médicas y de enfermería de AP, las consultas de dietistas-nutricionistas y la farmacia comunitaria (Tabla II). Es por tanto clave crear un protocolo de actuación nacional, consensado entre las sociedades de los distintos colectivos, con el fin de mejorar el cribado del consumo de alto riesgo.

Se propone que los casos de consumo de riesgo detectados desde AP se deriven a especialistas o se consulten con grupos de trabajo especializados en el consumo de alcohol, previamente creados en cada centro de AP. Los casos de consumo de riesgo detectados por los otros PS se derivarían a su vez a AP. La activación de vías clínicas acordes con el proceso de atención a consumidores de alto riesgo es decisiva para garantizar el éxito de este abordaje multidisciplinar.

Hay que considerar igualmente las últimas recomendaciones para la detección precoz, publicadas por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) sobre el cribado de alcohol en AP, que recomiendan la exploración sistemática del consumo de alcohol como mínimo cada 2 años en toda persona de más de 14 años sin límite superior de edad (20).

Tabla II. Recomendaciones para el cribado del alcoholismo en Atención Primaria, basado en el Manual de Consenso sobre Alcohol en Atención Primaria (21)

El cribado del consumo de alcohol debe realizarse:
Al actualizar la historia clínica
Al abrir una historia clínica de primer día
Ante cualquier indicio de sospecha de consumo

CAMBIANDO EL COMPORTAMIENTO DEL CONSUMIDOR A TRAVÉS DE LA EDUCACIÓN Y LA SENSIBILIZACIÓN

Con el fin de aumentar el conocimiento del consumidor sobre las recomendaciones para evitar el consumo de alcohol de riesgo y reducir confusiones, es indispensable explicar los conceptos básicos adaptados al lenguaje del consumidor, con recomendaciones muy prácticas. La transmisión de la siguiente información es clave para poder cambiar el comportamiento del consumidor a través de la educación:

- Sustituir el acrónimo de UBE por un término de mayor capacidad descriptiva como, por ejemplo, “alcoholio” (a definir).
- El uso de la UBE como herramienta para educar y sensibilizar sobre el consumo de bajo riesgo.
- ¿A cuántas UBE equivale la bebida consumida?
- ¿Cómo minimizar los problemas de percepción del consumo (ej., dificultad para medir las UBE por tamaño de vaso, en presencia de hielos, etc.)?

- El mensaje “alcohol es alcohol” (lo relevante no es el tipo de bebida consumida sino la cantidad de alcohol consumida por unidad de tiempo). ¡No importa el tipo de bebida sino la cantidad!
- Difundir las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social sobre consumo de alcohol.
- Informar sobre los factores que influyen en los niveles de alcohol en sangre (nivel de hidratación, alimentos ingeridos antes/durante el consumo, peso corporal, género, edad, comorbilidad, etc.) y los efectos no deseados del consumo de riesgo.
- Describir los efectos del alcohol en función de sus niveles en sangre (ej., estimulante, hiperlipemiante, hipoglucemiante).
- Recomendaciones para reducir el efecto del alcohol en sangre (ej., espaciar consumo).
- Desmentir mitos y bulos pseudocientíficos (“fake news”).
- Información sobre posibles interacciones con medicamentos y sobre quién no debe beber en ningún caso.

Para reforzar la sensibilización y educación de los consumidores y llegar a sectores de población con conductas de riesgo que no interactúan con PS o que no siguen sus consejos, es necesario usar canales de comunicación adicionales al contacto directo con el PS. Todos estos canales deberían a su vez incentivar la consulta al PS. En vista del empoderamiento del consumidor, que busca información en redes, y su creciente interés por temas relacionados con la salud, las nuevas tecnologías son una oportunidad clave para educar al consumidor. Proponemos el desarrollo de webs y aplicaciones digitales (*apps*) como herramientas educativas de salud (incluyendo vídeos), y herramientas digitales para medir el consumo de alcohol, evitando y reconociendo así el consumo de alto riesgo.

Otra forma de influir sobre la educación del consumidor es aprovechar los planes de salud existentes en cada Comunidad Autónoma, dirigidos al consumidor que busca mejorar su salud a través de la nutrición (p. ej., Mujeres en Movimiento). Estos planes tratan fundamentalmente patologías como la diabetes y la hipertensión, pero en la actualidad no incluyen actividades educativas sobre el consumo de alcohol. La estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) de la AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición) del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, se centra en los aspectos que inciden en la obesidad, como la nutrición y la actividad física (22). En el marco de este programa también sería razonable incorporar información sobre el consumo responsable de alcohol. También se puede fomentar la educación temprana del adolescente en el marco de los programas de promoción de la salud existentes en centros educativos, como el programa “Forma Joven” de la Junta de Andalucía (23) o el desarrollo de metodologías de tipo participativo que involucren de forma activa a los jóvenes en la prevención del consumo de riesgo (24).

Finalmente, es necesario involucrar a la industria en la transmisión de esta información provechosa para la salud pública. El etiquetado de bebidas alcohólicas es el vehículo de información más potente y, dado que en ocasiones el consumidor no tiene acceso a la botella durante su consumo en la hostelería, se

debería también ofrecer la información “online”. La información actualmente contenida en el etiquetado debería complementarse con los mililitros correspondientes a 1 UBE, las circunstancias bajo las que el consumo de alcohol está contraindicado (embarazo, conducción, etc.), el contenido calórico y nutricional, y la lista de ingredientes. Una iniciativa voluntaria de la industria contempla añadir esta información al etiquetado antes de marzo de 2021, alineándose de esta forma con las sociedades de PS para asegurar la transmisión de los mensajes clave.

PROTOCOLOS DE COMUNICACIÓN MULTIDISCIPLINARES

Para impactar de forma eficiente en la educación y sensibilización del consumidor es necesaria una actuación coordinada y protocolizada de los PS. Concienciar a la opinión pública, así como a los PS y sus sociedades de esta necesidad es clave para incentivar la creación de tales protocolos. La campaña de concienciación del PS, promovida desde las sociedades científicas y la Administración Pública, deberá llegar a todos los colectivos. Posibles canales de difusión serían las redes sociales (Twitter, LinkedIn), las páginas web y otros medios de comunicación dirigidos al PS.

Con el fin de reforzar la concienciación sobre esta problemática, proponemos la realización de una macroencuesta que evalúe el nivel de conocimiento del PS y del consumidor. Esta macroencuesta, difundida también a través de sociedades científicas médicas y diferenciando por colectivos profesionales, permitiría dibujar un mapa de riesgo sobre el que centrar los esfuerzos. La difusión de los resultados permitiría concienciar a la opinión pública y a los PS.

Una vez que las sociedades de PS relevantes (médicos, farmacéuticos, enfermeros y dietistas-nutricionistas) se coordinen y consensuen un protocolo de actuación y comunicación, es indispensable abordar la formación del PS sobre cómo usar estos protocolos. Cursos o talleres de formación continua promovidos por estas sociedades permitirían formar al PS. Sería deseable que los protocolos de actuación consensuados fueran objeto de publicación en los órganos de difusión de cada sociedad científica.

Un aspecto trascendental a desarrollar en el protocolo es que permita detectar mediante herramientas validadas científicamente el consumo de riesgo. Sin duda, el test AUDIT cumple los requisitos para efectuar un cribado eficaz en AP. El uso generalizado de esta herramienta por parte de los PS será clave para la implantación con éxito de un programa de prevención y detección del consumo de riesgo en España.

Las nuevas tecnologías (webs, “newsletters” vía correo electrónico, redes sociales) forman una vía de comunicación decisiva para poder trasladar la formación a los PS y la educación sanitaria a la población. Finalmente, sería recomendable la designación de expertos o la creación de grupos de trabajo especializados en el consumo de alcohol dentro de cada centro de AP. Estos expertos servirían como punto de consulta para los médicos y enfermeros de su centro, pudiendo así mismo reconocer y resolver las necesidades de formación a nivel local.

Tabla III. Decálogo para un abordaje multidisciplinar de la educación ante el consumo de riesgo de bebidas alcohólicas

1.	El aumento del consumo de riesgo de bebidas alcohólicas es un problema preocupante desde la salud pública, cuya complejidad compromete a todos los sectores de la sociedad y muy especialmente a los profesionales de la salud, especialmente a los que trabajan en las instituciones más cercanas a la comunidad.
2.	Por su cercanía y capacidad de influencia en la población, los profesionales de la salud (médicos, enfermeros, farmacéuticos y también nutricionistas-dietistas) se erigen como agentes fundamentales para realizar acciones educativas de carácter preventivo, especialmente mediante abordajes cooperativos y multidisciplinarios.
3.	La adopción de criterios uniformes de evaluación del riesgo en los consumidores y la implementación de protocolos y guías clínicas consensuadas entre los profesionales hará más efectiva la labor preventiva, sustentada en la promoción de estilos de vida saludables.
4.	La utilización generalizada del cuestionario AUDIT (<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>), desarrollado por la OMS, puede resultar la principal herramienta para detectar el consumo de riesgo y favorecer intervenciones precoces ante el consumo abusivo de alcohol.
5.	La comprensión por parte de los profesionales de la salud y de los ciudadanos del concepto internacional de <i>unidad de bebida estándar</i> (UBE) para determinar la cantidad ingerida de gramos de alcohol (etanol) resulta indispensable para garantizar la efectividad de las intervenciones educativas de carácter preventivo.
6.	Solo la acción conjunta y coordinada de profesionales de la salud, sociedades científicas, instituciones de salud, entidades ciudadanas y empresas tendrá la capacidad de combatir y contrarrestar la información pseudocientífica y no contrastada que tan a menudo es difundida de manera irresponsable por algunos medios de comunicación.
7.	Cualquier campaña educativa que se diseñe debe estar en consonancia con las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social sobre consumo de alcohol, así como con las advertencias que sobre consumo de riesgo emiten los organismos internacionales y las sociedades científicas especializadas.
8.	El mensaje "alcohol es alcohol" (importa la cantidad consumida más que el tipo de bebida) puede ser un aliciente para concienciar a la ciudadanía sobre los efectos nocivos del consumo irresponsable de bebidas alcohólicas, así como de su evitación en poblaciones de especial riesgo, como menores, embarazadas, pacientes, conductores, trabajadores mecánicos, etc.
9.	La pedagogía del consumo responsable resultará más comprensible si la industria se compromete, aportando en el etiquetado de los envases con contenido alcohólico información relativa tanto al contenido calórico y nutricional como a los mililitros correspondientes a 1 UBE.
10.	La promoción de estilos de vida saludables y la educación en la prevención del consumo de riesgo del alcohol ha de ser continuada y utilizar todos los canales posibles, incluyendo medios de comunicación y RR.SS., y resultará más efectiva cuando se aprovechen las sinergias con los planes y programas de salud ya establecidos, como estrategia para dar sostenibilidad a las intervenciones.

CONCLUSIONES

Existe una gran desinformación por parte del consumidor sobre conceptos clave relacionados con el alcohol (equivalentes de UBE, "alcohol es alcohol", etc.). Los PS desempeñan un papel clave en la educación de los consumidores y en la detección del consumo de alto riesgo. El desconocimiento del PS y la falta de programas eficientes de prevención y detección del consumo de alto riesgo lleva al infra-tratamiento e infra-registro del mismo.

Por ello proponemos en España un abordaje multidisciplinar para mejorar la formación del PS que redunde en la educación sanitaria del consumidor para contribuir a reducir los consumos de riesgo, integrando todos los colectivos (médicos, farmacéuticos, enfermeros y dietistas-nutricionistas). En definitiva, mejorar la formación del PS y sistematizar el abordaje del consumo de riesgo son aspectos fundamentales (Tabla III). En consecuencia, las sociedades científicas deberían consensuar e implementar a nivel nacional, autonómico y local protocolos consensuados de actuación sencillos que incluyan la información necesaria para prevenir, detectar, tratar y seguir el consumo de alto riesgo de alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health; 2018. [Acceso: 28-agosto-2019] [Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/].
2. Instituto Nacional de Estadística. ENSE Encuesta Nacional de Salud España; 2017. [Acceso: 20-septiembre-2019] [Disponible en: http://www.ine.es/CDINEbase/consultar.do?mes=&operacion=Encuesta+nacional+de+salud&id_oper=lrj].
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. EDADES 2017. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES), 1995-2017; 2018. [Acceso: 23-septiembre-2019] [Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2017_Informe.pdf].
4. How long does alcohol stay in your blood? - NHS n.d. [Acceso: 9-septiembre-2019] [Disponible en: <https://www.nhs.uk/common-health-questions/lifestyle/how-long-does-alcohol-stay-in-your-blood/>].
5. Alcohol units - NHS; 2018. [Acceso: 9-septiembre-2019] [Disponible en: <https://www.nhs.uk/live-well/alcohol-support/calculating-alcohol-units/>].
6. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction* 2016;111:1293-8. DOI: 10.1111/add.13341
7. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9. DOI: 10.1056/NEJM199001113220205

8. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *The Lancet* 2018;391:1513-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X
9. Ortolá R, García-Esquinas E, López-García E, León-Muñoz LM, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Alcohol consumption and all-cause mortality in older adults in Spain: an analysis accounting for the main methodological issues. *Addiction* 2019;114:59-68. DOI: 10.1111/add.14402
10. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *The Lancet* 2019;393:1831-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31772-0
11. World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Dependence. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Second Edition. WHO; 2001. [Acceso: 5-julio-2019] [Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/audit/en/].
12. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. EDADES 2013. Consumo, percepciones y opiniones ante las drogas. n.d. [Acceso: 23-septiembre-2019] [Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm].
13. XVII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición. Charla inaugural: Campaña para educar sobre el consumo moderado y responsable de alcohol; 2018.
14. Consumer insights - knowledge of ingredient and nutrition information of alcoholic beverages off-label information and its use. GfK Belgium; 2014. [Acceso: 24-septiembre-2019] [Disponible en: https://brewersofeurope.org/uploads/mycms-files/documents/publications/2015/GfK_%20report_%20-%20CONSUMER%20INSIGHTS%20-%20FINAL.pdf].
15. Report from the Commission to the European Parliament and the Council regarding the mandatory labelling of the list of ingredients and the nutrition declaration of alcoholic beverages; 2017. [Acceso: 24-septiembre-2019] [Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52017DC0058>].
16. Romero-Rodríguez E, Torres LÁP de, Leiva-Cepas F, García JÁF, López SF, Muro MM-R, et al. Knowledge, attitudes and preventive practices of primary health care professionals towards alcohol use: A national, cross-sectional study. *PLOS ONE* 2019;14:e0216199. DOI: 10.1371/journal.pone.0216199
17. Córdoba García R, Camarelles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, Ramírez Manent JI, San José Arango J, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria* 2016;48:27-38. DOI: 10.1016/S0212-6567(16)30186-X
18. Anderson P, Wojnar M, Jakubczyk A, Gual A, Reynolds J, Segura L, et al. Managing Alcohol Problems in General Practice in Europe: Results from the European ODHIN Survey of General Practitioners. *Alcohol Alcohol* 2014;49:531-9. DOI: 10.1093/alcalc/agu043
19. Junta de Castilla y León. Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades. Guía para la intervención de los profesionales de atención primaria en el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol 2007. [Acceso: 25-septiembre-2019] [Disponible en: <http://www.jcyl.es/web/jcyl/Familia/es/Plantilla100DetalleFeed/1246988963464/Publicacion/1202286117089/Redaccion>].
20. Córdoba R, Camarelles F, Muñoz E, Gómez J, Díaz D, Ramírez JI, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria* 2014;46(Suppl 4):16-23. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70048-4
21. Manual de Consenso sobre Alcohol en Atención Primaria. SOCIDROGAL-COHOL, SEMG, SEMERGEN, SEMFyC y FAECAP; 2016. [Acceso: 23-septiembre-2019] [Disponible en: <https://www.faecap.com/publicaciones/show/manual-de-consenso-sobre-alcohol-en-atencion-primaria>].
22. Aecosan - Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición n.d. [Acceso: 16-septiembre-2019] [Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm].
23. Plataforma FormaJoven n.d. [Acceso: 5-julio-2019] [Disponible en: <https://www.formajoven.org/>].
24. Amezcua M. Ocio con sentido. Líderes controlando riesgos ante el consumo colectivo de alcohol entre los jóvenes. Guía para educadores y profesionales de la salud. Granada: Fundación Index. Index Monografías; 2015.



Revisión

Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis

Efectos de la glutamina parenteral en pacientes quirúrgicos críticos: revisión sistemática y metaanálisis

Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel¹ and Sandra Lúcia Fernandes²

¹Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Salvador, Bahia. Brazil. ²Associação Brasileira de Nutrologia & Hospital Meridional. Vitória, Espírito Santo. Brazil

Abstract

Introduction: glutamine (GLN), the most abundant non-essential amino acid in the plasma, tends to be rapidly depleted in cells in situations of metabolic stress. Some studies have demonstrated the benefits of GLN supplementation on mortality, infection, and length of hospital stay. The objective of this review was to analyze whether parenteral supplementation with GLN has any relevant effect in critically ill surgical patients.

Methods: based on a systematic database search, randomized clinical trials (RCTs) published since 1985 were included if they had evaluated the effect of parenteral GLN supplementation in critical surgical patients. The statistical analysis was performed using the RevMan 5.3 software.

Results: seven RCTs were eligible for the meta-analysis. Parenteral glutamine supplementation was associated with a non-significant 24 % reduction in mortality (RR = 0.76; 95 % CI: 0.50-1.15). Infections were significantly reduced (RR = 0.60; 95 % CI: 0.45-0.80), and length of hospital stay was 4.09 days shorter (95 % CI: -6.71 to -1.46).

Conclusion: parenteral GLN usage in critical surgical patients seems to decrease infection and length of hospital stay, but we could not demonstrate a significant reduction in mortality.

Keywords:

Glutamine. Parenteral nutrition. Critical surgical patients. Meta-analysis.

Resumen

Introducción: la glutamina (GLN), el aminoácido no esencial más abundante en el plasma, tiende a agotarse rápidamente en las células en situaciones de estrés metabólico. Algunos estudios han demostrado beneficios de la suplementación con GLN en términos de reducción de la mortalidad, las infecciones y la duración de la hospitalización. El objetivo de esta revisión es analizar si la suplementación parenteral de GLN tiene algún efecto relevante para los pacientes quirúrgicos en estado crítico.

Métodos: basado en una búsqueda sistemática de bases de datos, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados desde 1985 si estos habían evaluado el efecto de la suplementación parenteral de GLN en pacientes quirúrgicos críticos. El análisis estadístico se realizó utilizando el software RevMan 5.3.

Resultados: siete ECA fueron elegibles para el metaanálisis. La suplementación parenteral de glutamina se asoció a una reducción no significativa del 24 % en la mortalidad (RR = 0,76; IC 95 %: 0,50-1,15). Las infecciones se redujeron significativamente (RR = 0,60; IC 95 %: 0,45-0,80) y la duración de la estancia de hospitalización fue 4,09 días menor (IC 95 %: -6,71 a -1,46).

Conclusión: el uso de GLN parenteral en pacientes quirúrgicos críticos parece disminuir las infecciones y la duración de la estancia hospitalaria, pero no pudimos demostrar una reducción significativa de la mortalidad.

Palabras clave:

Glutamina. Nutrición parenteral. Pacientes quirúrgicos críticos. Metaanálisis.

Received: 16-11-2019 • Accepted: 26-12-2019

Conflict of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Pimentel RFW, Fernandes SL. Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis. Nutr Hosp 2020;37(3):616-621

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02949>

Correspondence:

Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel. Estrada do Coco, km 11, Cond. Alphaville Litoral Norte 1, Quadra AB1, Nº 09. Vila de Abrantes, Camaçari, Bahia, Brazil – CEP: 42.827-450
e-mail: rodrigo.pimentel@ebserh.gov.br

INTRODUCTION

Glutamine (GLN) is the most abundant non-essential amino acid in the plasma, and it is involved in a wide variety of processes in the body. Despite its possibility to be synthesized, GLN has been described as conditionally essential in the catabolic state (1). This amino acid is the preferential substrate of fast-dividing cells such as enterocytes and lymphocytes. In situations of metabolic stress, especially after surgery, GLN tends to be rapidly depleted in muscle cells and transported to the liver in order to optimize gluconeogenesis, as well as to favor immune system cells in the healing phases (2,3).

Clinical studies have demonstrated that GLN plays a fundamental role in the induction of cellular protective pathways, also acting in the modulation of inflammatory response and preventing organic lesions (4). In contrast, other studies raised doubts about the true efficacy and safety of supplementation with this amino acid in critically ill patients (5,6). Recently, some meta-analyses reaffirmed that GLN supplementation seems to reduce mortality and length of hospitalization in critically ill patients (7-10).

Faced with such a diverse scenario and conflicting results, the objective of this systematic literature review was to analyze whether parenteral GLN supplementation, as a part of nutritional therapy, has any relevant effect on clinical outcomes for critically ill surgical patients.

METHODS

This is a systematic literature review (SLR) performed through a retrospective analysis of primary studies that focused on the use of parenteral GLN in critical surgical patients. Articles published from 1985 until May 2019 were surveyed in the MEDLINE database. Search terms included: *Glutamine, Randomized, Blind, Clinical Trial, Nutrition, Nutritional Support or Dietary Supplementation or Parenteral Nutrition or Parenteral Nutrition Solutions and Surgical ICU Patients or Surgical Critical Illness*. The results obtained were reviewed for identification of those studies that used intravenous or parenteral GLN supplementation. Only articles written in English, Spanish or Portuguese were eligible. Bibliographical references of important literature reviews were also reviewed. As this was a systematic review of the literature, no ethics board approval or patient consent was required.

Only original articles that met the following criteria were included in this SLR: a) Study design: randomized clinical trials; b) Population: adult patients undergoing surgical procedures admitted to the intensive care unit (ICU); c) Intervention: parenteral use of GLN versus a control group using an isonitrogenated amino acid solution or placebo; d) Outcomes: having included one of the following outcomes: mortality, length of hospitalization, infection-related complications or other significant clinical condition. Assays that used only GLN via enteral or combined enteral/parenteral routes were excluded.

The analysis of the studies was performed by an independently reviewer. The first outcome of this SLR was general mortality. As

secondary outcomes, we included the occurrence of infection and length of hospital stay (LOHS).

The Revman 5.3 software was used to perform the meta-analysis. The data extracted from the studies were combined to estimate the relative risk, and a 95 % confidence interval (CI) was stipulated for the categorical variables (mortality and occurrence of infection). For continuous variables (LOHS), the weighted mean difference and 95 % CI were estimated as results of the effect. Heterogeneity was calculated using the χ^2 test. A random effects model was used to estimate the overall effect. To justify a possible heterogeneity statistic, it was taken into consideration that the form or dose of the dipeptide provided might influence treatment outcome.

RESULTS

One hundred and twenty-three articles were found using the above-mentioned search terms. After initial screening through titles and abstracts 24 papers were selected. Among these, and after analyzing important reviews, seven studies were included (11-17). The articles that were excluded in this SLR did not have the necessary outcomes delimited or did not include accurate information on patient stay in the ICU after the surgical procedure.

The samples of the studies ranged from 30 to 150 patients. The GLN used in these investigations included alanyl-glutamine (ALA-GLN) (six studies) (11-15,17). Two of them also used glycyl-glutamine (GLY-GLN) for a second experimental group (12,13). Only one study did not report the type of dipeptide used (16). For the studies that included three groups (two experimental arms and a control arm) we chose to pool together the events concerning the categorical variables of both GLN groups (ALA-GLN and GLY-GLN) in one single intervention group to avoid event duplication in the control group.

The details for each of the included studies are described in table I.

Five studies (11,14-17) described the mortality rate of participants in each group. The combination of the results of these studies shows that glutamine supplementation in parenteral nutrition seems to have no effect on mortality reduction (RR = 0.76; 95 % CI: 0.50-1.15; $p = 0.19$) (Fig. 1). This is evidenced by the partial deviation of the diamond in the chart. The heterogeneity test was not significant ($\chi^2 = 2.78$; $p = 0.60$).

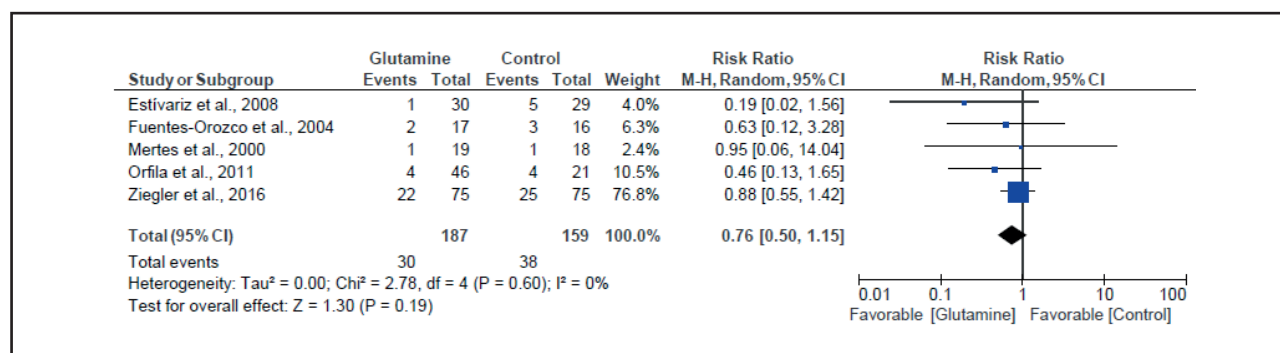
Regarding the occurrence of infection five articles described the rates of this complication (Fig. 2) (12,14-17). There was no heterogeneity among the five articles ($\chi^2 = 5.69$; $p = 0.22$). The combined analysis of the data showed that there seems to be a reduction in the rates of infectious complications in the patients who received parenteral glutamine supplementation (RR = 0.60; 95 % CI: 0.45-0.80; $p = 0.0005$), as shown in the left deviation of the diamond in the graph (in favor of glutamine use).

All seven studies reported LOHS (11-17). One of them (17) recorded LOHS as a median value, which could not be combined with the results of the other studies, and was therefore excluded from the analysis (Fig. 3).

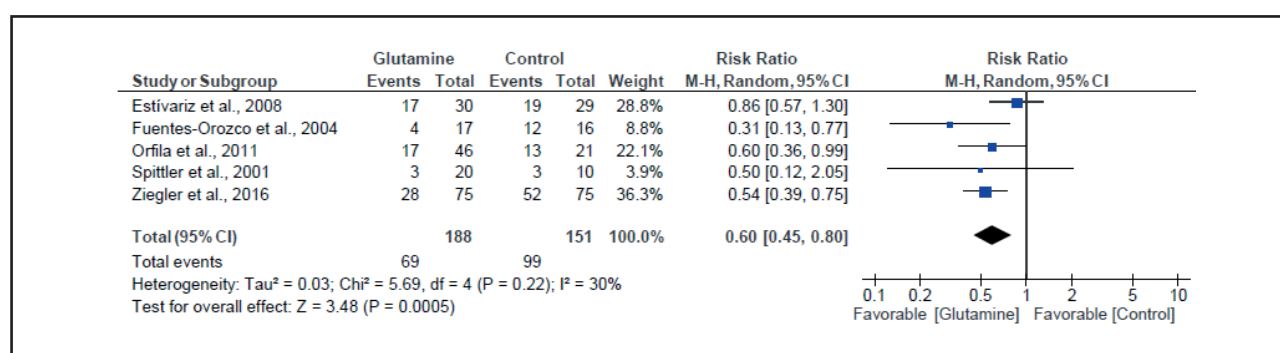
Table I. Clinical characteristics of the selected studies

Study	Surgical procedure	N (GLN/Con)	Dose of GLN (g/kg/d)	Dipeptide type	Duration of treatment (d)	Infection (N)		LOHS (d $\pm$ SD)		Mortality	
						GLN	Con	GLN	Con	GLN	Con
Mertes et al., 2000	Large abdominal or torus-abdominal surgery	37 in (19/18)	0.34	ALA-GLN	1-5 post op.	--	--	12.8 $\pm$ 2.6	17.5 $\pm$ 6.3	1	1
Spittler et al., 2001	Large abdominal surgery	30 (10/10/10 in)	0.5	ALA-GLN	1-2 post op.	3	3	12.6 $\pm$ 1.1	20.1 $\pm$ 5.1	--	--
			0.5	GLY-GLN	1-2 post op.	0	3	14.6 $\pm$ 1.1	20.1 $\pm$ 5.1	--	--
Exner et al., 2003	Large abdominal surgery	45 in (15/15/15)	0.5	GLY-GLN	Pre-op. and 1-2 post op.	--	--	12.8 $\pm$ 5.6	17.3 $\pm$ 1.8	--	--
				ALA-GLN	Pre-op. and 1-2 post-op.	--	--	17.0 $\pm$ 1.3	17.3 $\pm$ 1.8	--	--
Fuentes-Orozco et al., 2004	Abdominal surgery	33 in (17/16)	0.4	ALA-GLN	1-10 post-op.	4	12	16.52 $\pm$ 8.9	16.69 $\pm$ 7.04	2	3
Styvariz et al., 2008	Pancreatic necrosis Other	52 in (15/17)	0.34	ALA-GLN	> 5 post-op.	10	9	32 $\pm$ 4	31 $\pm$ 5	0	0
		52 in (15/12)	0.34	ALA-GLN	> 5 post-op.	7	10	20 $\pm$ 2	30 $\pm$ 6	1	5
Orfila et al., 2011	Gastrointestinal surgery	67 in (27/21)	0.4	--	Post-op.	12	13	28.62 $\pm$ 25.96	32.57 $\pm$ 27.3	4	4
		67 in (19/21)	0.4	--	Pre-op. and post-op.	5	13	24.78 $\pm$ 11.48	32.57 $\pm$ 27.3	3	4
Ziegler et al., 2016	Cardiac, non-neurological or vascular intestinal surgery	150 in (75/75)	0.5	ALA-GLN	< 28 post-op.	28	52	19 (14-28)*	17 (10-28)*	22	25

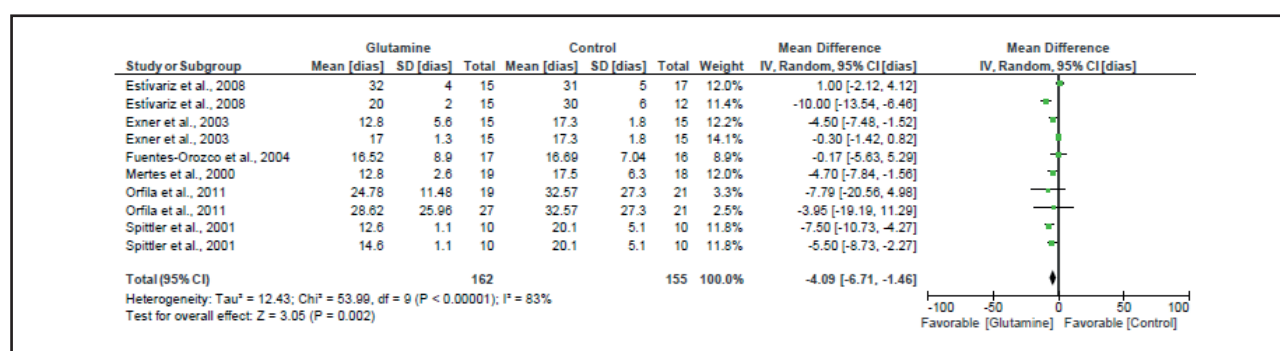
ALA-GLN: alanyl-glutamine; Con: control group; GLN: glutamine group; GLY-GLN: glycyl-glutamine; LOHS: length of hospital stay; Pre-op: preoperative; Post-op: postoperative; SD: standard deviation. *These values are presented as median (variation).

**Figure 1.**

Effect of parenteral glutamine supplementation on mortality.

**Figure 2.**

Effect of parenteral glutamine supplementation on the occurrence of infectious complications.

**Figure 3.**

Effect of parenteral glutamine supplementation on the length of hospital stay.

In the studies where this information was stratified between the two experimental groups, each intervention group was independently associated with the single control group. The heterogeneity test was significant ($\chi^2 = 53.99$; $p < 0.00001$). The use of parenteral glutamine seems to be associated with a shorter length of hospital stay (RR = -4.09; 95 % CI: -6.71 to -1.46; $p = 0.002$), as shown in the left deviation of the graph diamond (in favor of glutamine use).

DISCUSSION

In the last 20 years several studies were conducted and some of them reported that there seemed to be a reduction in length of hospital stay for patients who used GLN supplementation, in addition to reduced mortality and fewer infectious complications. Two large randomized, multicenter clinical trials (REDOX and METAPLUS) showed that patients in the early phase of sepsis,

using vasopressor drugs, on mechanical ventilation, or with renal insufficiency should not receive GLN because of a potential increase in mortality (5,6).

This study demonstrated that the use of parenteral glutamine does not seem to have the ability to significantly decrease mortality rate in patients having undergone surgery who required intensive care. These data are consistent with other findings in the literature about general surgical patients and critically ill patients regardless of disease type. Wang and collaborators demonstrated in their meta-analysis that general surgical patients did not have a reduction in mortality with the parenteral usage of this dipeptide (18). The same was concluded by Avenell and collaborators, who observed only a tendency towards mortality reduction with the use of parenteral glutamine in critically ill patients (19). Bollhalder and their group of researchers also confirmed in their meta-analysis this trend towards reduced mortality only in patients admitted to the ICU, with no such tendency being observed among non-ICU patients (7).

Coëffier and collaborators reported in their review that GLN has a protective effect on cells, stimulating the production of heat shock proteins (HSPs), which would protect cells against toxic and pathological agents, thus minimizing their deleterious effects (1). These proteins would serve as inflammatory messengers in the plasma. Recently, Wischmeyer and collaborators demonstrated that the level of these proteins in the serum could be used as a predictor of mortality in severely ill patients. They also reported that GLN supplemented in parenteral nutrition was not able to reduce serum HSP levels, reinforcing the low impact of this nutrient on reducing mortality for critically ill patients (20).

Our analyses also demonstrated that the use of parenteral glutamine seems to have a protective effect against infections during hospitalization among critical surgical patients, due to a lower incidence (40 % less) of events with this supplementation. This information seems to be in accordance with what was reported in the meta-analysis by Wang et al. and in the article by Zheng et al. about the use of parenteral GLN in general surgical patients (10,18). Wischmeyer et al. and Bollhalder et al. also demonstrated this tendency in their meta-analyses about the use of this dipeptide in critically ill patients (7,21).

In the surgical patient the metabolic response to uncontrolled trauma seems to have a deleterious effect on wound healing and organic defenses. This response involves cardiac hyperdynamics, pulmonary reperfusion, insulin resistance, hyperglycemia, muscle protein catabolism, and use of lipid reserves for accelerated gluconeogenesis, ultimately increasing oxidative stress and inflammatory mediators. This cascade of events tends to culminate in organ failure and immunosuppression, which facilitates infection (22). The use of GLN has been shown to be effective in reducing hyperglycemia and use of insulin in critically ill patients, but the mechanism of action through which this dipeptide exerts this regulation remains unknown (1). In addition, GLN proved to be effective in reducing the expression of interleukin 8 (IL-8) and C-reactive protein (CRP), thus influencing inflammatory response. Additionally, the parenteral use of GLN has been shown to induce a reduction in IL-6,

improving immunodepression (23), and a strengthening of the gastrointestinal mucosal barrier, in this way preventing bacterial translocation (24).

In this meta-analysis we have also shown that the use of parenteral GLN seems to have decreased hospital stay by approximately four days among critical surgical patients. This is consistent with the data reported in the meta-analyses that evaluated the use of parenteral GLN supplementation in general surgical or general critical patients (7,10,18,21). This information is relevant since a reduction in hospital stay has a direct impact on decreasing costs. Despite this fact, the way GLN may reduce LOHS remains unknown. Some authors believe that nitrogen balance cannot in and by itself decrease hospital stay. It seems that the metabolic response to GLN induces an improvement in organ functioning, which would then minimize infection, and optimize patient mood, as well as other parameters influencing the decision to discharge (25).

CONCLUSION

Based on the analyses of this study, we conclude that the parenteral use of GLN in critical surgical patients seems to reduce infections and length of hospital stay. Supplementation with this dipeptide, however, did not result in a significant reduction in mortality among these patients. Although these results seem to be promising, it is still difficult to generalize the use of this nutrient for this population due to the heterogeneity found among clinical trials in the literature (different doses used and lack of surgery type stratification).

REFERENCES

- Coëffier M, Déchelotte P. The Role of Glutamine in Intensive Care Unit Patients: Mechanisms of Action and Clinical Outcome. *Nutr Rev* 2005;63(2):65-9. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2005.tb00123.x
- Newsholme EA, Crabtree B, Ardaw MSM. Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. *Q J Exp Physiol* 1985;70:473-89. DOI: 10.1113/expphysiol.1985.sp002935
- Wilmore DW. The Effect of Glutamine Supplementation in Patients Following Elective Surgery and Accidental Injury. *J Nutr* 2001;131(9 Suppl):2543S-9S. DOI: 10.1093/jn/131.9.2543S
- Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(2):190-7. DOI: 10.1097/MOG.0b013e-3282f4db94
- Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368(16):1489-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1212722
- van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;368(5):514-24. DOI: 10.1001/jama.2014.7698
- Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013;32(2):213-23. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.11.003
- Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns* 2013;39(4):565-70. DOI: 10.1016/j.burns.2012.11.008

9. Zhong X, Liang CP, Gong S. Intravenous glutamine for severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Crit Care Med* 2013;2(1):4-8. DOI: 10.5492/wjccm.v2.i1.4
10. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2006;12(46):7537-41. DOI: 10.3748/wjg.v12.i46.7537
11. Mertes N, Schulzki C, Goeters C, Winde G, Benzing S, Kuhn KS, et al. Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study. *Clin Nutr* 2000;19(6):395-401. DOI: 10.1054/clnu.2000.0142
12. Spittler A, Sautner T, Gornikiewicz A, Manhart N, Oehler R, Bergmann M, et al. Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clin Nutr* 2001;20(1):37-42. DOI: 10.1054/clnu.2000.0153
13. Exner R, Tamandl D, Goetzinger P, Mittlboeck M, Fuegger R, Sautner T, et al. Perioperative GLY-GLN infusion diminishes the surgery-induced period of immunosuppression: accelerated restoration of the lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha response. *Ann Surg* 2003;237(1):110-5. DOI: 10.1097/00006658-200301000-00015
14. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivaral C, Cervantes-Guevara G, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004;23(1):13-21. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00055-4
15. Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazargan N, Dave N, et al. Efficacy of Parenteral Nutrition Supplemented With Glutamine Dipeptide to Decrease Hospital Infections in Critically Ill Surgical Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32(4):389-402. DOI: 10.1177/0148607108317880
16. Orfila GM, Talaverón JL. Effectiveness of perioperative glutamine in parenteral nutrition in patients at risk of moderate to severe malnutrition. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1305-12.
17. Ziegler TR, May AK, Hebbar G, Easley KA, Griffith DP, Dave N, et al. Efficacy and Safety of Glutamine-supplemented Parenteral Nutrition in Surgical ICU Patients: An American Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2016;263(4):646-55. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001487
18. Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K, et al. The Impact of Glutamine Dipeptide-Supplemented Parenteral Nutrition on Outcomes of Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(5):521-9. DOI: 10.1177/0148607110362587
19. Avenell A. Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009;68(3):261-8. DOI: 10.1017/S0029665109001372
20. Wischmeyer PE, Mintz-Cole RA, Baird CH, Easley KA, May AK, Sax HC, et al. Role of heat shock protein and cytokine expression as markers of clinical outcomes with glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients. *Clin Nutr* 2020;39(2):563-73. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.045
21. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014;18(2):R76. DOI: 10.1186/cc13836
22. Rosenthal MD, Vanzant EL, Martindale RG, Moore FA. Evolving paradigms in the nutritional support of critically ill surgical patients. *Curr Probl Surg* 2015;52(4):147-82. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2015.02.003
23. Lin MT, Kung SP, Yeh SL, Liaw KY, Wang MY, Kuo ML, et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition attenuates plasma interleukin-6 in surgical patients with lower disease severity. *World J Gastroenterol* 2005;11(39):6197-201. DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6197
24. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005;33(5):1125-35. DOI: 10.1097/01.CCM.0000162680.52397.97
25. Ziegler TR, Bazargan N, Galloway JR. Glutamine supplemented nutrition support: saving nitrogen and saving money? *Clin Nutr* 2000;19(6):375-7. DOI: 10.1054/clnu.2000.0360



Revisión

Manejo nutricional del paciente hospitalizado críticamente enfermo con COVID-19. Una revisión narrativa

Nutritional management of the critically ill inpatient with COVID-19. A narrative review

Luis E. González-Salazar¹, Martha Guevara-Cruz¹, Karla G. Hernández-Gómez¹ y Aurora E. Serralde-Zúñiga²

¹Departamento de Fisiología de la Nutrición y ²Servicio de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México

Resumen

La pandemia actual por COVID-19 afecta principalmente a personas mayores, con obesidad o con otras enfermedades crónicas coexistentes como diabetes de tipo 2 e hipertensión arterial. Se ha observado que alrededor del 20 % de los pacientes requerirán hospitalización y algunos de ellos necesitarán soporte de ventilación mecánica invasiva en unidades de cuidados intensivos. El estado nutricional parece ser un factor relevante que influye en el resultado clínico de los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos. Diversas guías internacionales han publicado recomendaciones para asegurar la ingesta energética y proteica de las personas con COVID-19, junto con medidas de seguridad para disminuir el riesgo de infección por parte del personal de salud. El propósito de esta revisión es analizar las principales recomendaciones relacionadas con el adecuado manejo nutricional del paciente hospitalizado críticamente enfermo con COVID-19 con la finalidad de mejorar el pronóstico y los resultados clínicos.

Palabras clave:

COVID-19. Nutrición.
Nutrición enteral.
Cuidados críticos.
Energía. Proteínas.

Abstract

The current COVID-19 pandemic mainly affects older people, those with obesity or other coexisting chronic diseases such as type-2 diabetes and high blood pressure. It has been observed that about 20 % of patients will require hospitalization, and some of them will need the support of invasive mechanical ventilation in intensive care units. Nutritional status appears to be a relevant factor influencing the clinical outcome of critically ill patients with COVID-19. Several international guidelines have provided recommendations to ensure energy and protein intake in people with COVID-19, with safety measures to reduce the risk of infection in healthcare personnel. The purpose of this review is to analyze the main recommendations related to adequate nutritional management for critically ill patients with COVID-19 in order to improve their prognosis and clinical outcomes.

Keywords:

COVID-19. Nutrition.
Enteral nutrition.
Critical care. Energy.
Protein.

Recibido: 25/05/2020 • Aceptado: 01/06/2020

Concepción y diseño del estudio: LEGS y MGC. Revisión del tema, redacción del artículo y aprobación final: todos los autores.

Agradecimiento: se agradece a Ulises Cortés-Figueroa el apoyo prestado en el diseño de las figuras, al igual que a Johnatan de Jesús Guevara-Pedraza.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

González-Salazar LE, Guevara-Cruz M, Hernández-Gómez KG y Serralde-Zúñiga AE. Manejo nutricional del paciente hospitalizado críticamente enfermo con COVID-19. Una revisión narrativa. *Nutr Hosp* 2020;37(3):622-630

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03180>

Correspondencia:

Aurora E. Serralde-Zúñiga. Servicio de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México
e-mail: aurora.serraldez@incmnsz.mx

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus denominada COVID-19 está causada por el virus SARS-CoV-2, que origina el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en su forma más grave. Las personas mayores con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares (ECV) —incluida la hipertensión arterial (HTA)— y obesidad tienen un mayor riesgo de gravedad y mortalidad (1,2). Los casos más graves de la enfermedad se presentan principalmente en personas mayores de 65 años, probablemente debido a una menor masa muscular y al incremento de la masa grasa asociado a la edad, así como a la mayor vulnerabilidad de presentar comorbilidades respiratorias, ECV, DM2 e HTA (3,4).

El cuadro clínico de la COVID-19 se caracteriza por la presencia de fiebre, dificultad respiratoria, tos, disminución del apetito y alteraciones gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos, que pueden impactar negativamente en el estado nutricional y en el pronóstico de los pacientes (3,5). Así mismo, la enfermedad crítica asociada a la COVID-19 se caracteriza por una respuesta inflamatoria exacerbada que puede desencadenar una serie de alteraciones metabólicas y catabólicas que afectan directamente el estado nutricional, generando pérdida de masa muscular esquelética y desnutrición, lo que se asocia a peores desenlaces y mayores complicaciones durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (6). Al mismo tiempo, esta alteración metabólica relacionada con la infección genera un mayor riesgo de presentar disfunción celular, disbiosis intestinal, lesión tisular y fallo multiorgánico (FM) (5,7).

Comúnmente, los casos graves de la enfermedad necesitan soporte de ventilación mecánica invasiva (VMI) por periodos prolongados de tiempo, incrementando el riesgo de presentar “desgaste” muscular a causa del mayor tiempo de inmovilidad, el estrés catabólico y los tratamientos médicos concomitantes, lo que se conoce como debilidad asociada a la UCI y se caracteriza por alteraciones físicas y mentales que pueden ocurrir después de la fase aguda de la enfermedad y que se relacionan con la mayor estancia hospitalaria y una peor calidad de vida después de su egreso de la UCI (5,8).

El objetivo de esta revisión es resumir las alteraciones nutricionales que pueden ocurrir en los pacientes con COVID-19 en estado crítico, así como los aspectos relevantes para su evaluación y las estrategias nutricionales recomendadas por diversas sociedades internacionales para el manejo nutricional.

OBESIDAD, DIABETES MELLITUS 2 Y COVID-19

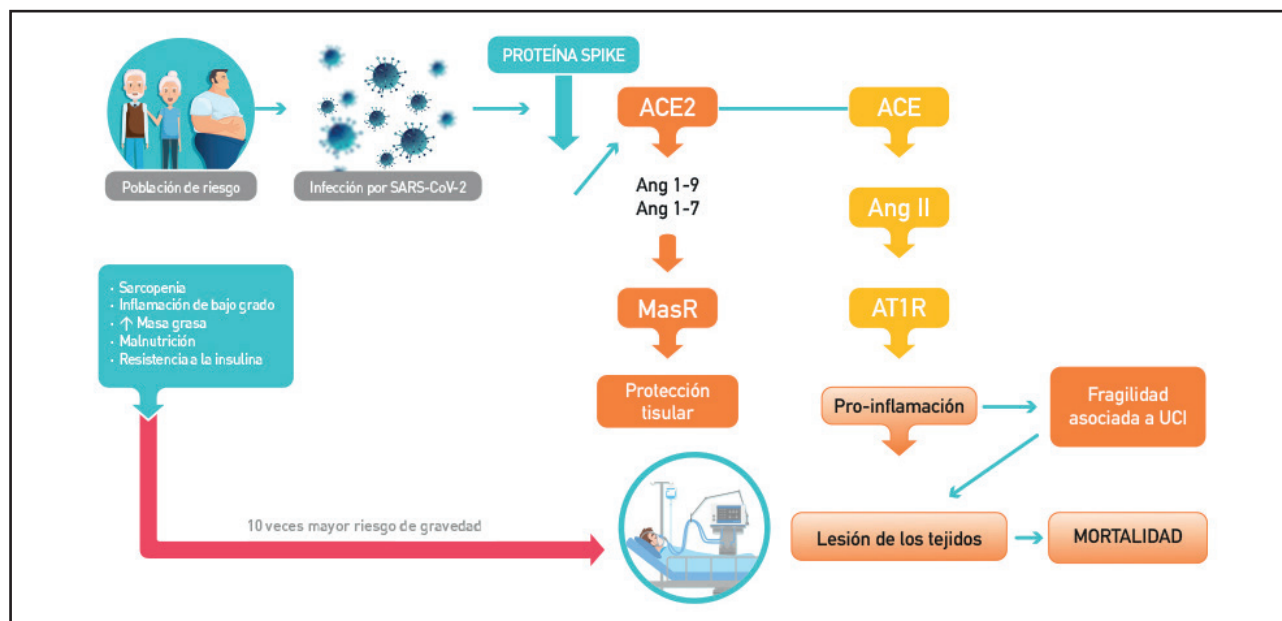
En un reciente metaanálisis se observó que los pacientes con COVID-19 que presentan comorbilidad de base, como la DM2, tienen casi 3 veces más riesgo de gravedad y de mortalidad (RM = 3,68, IC 95 % [2,68-5,03], $p < 0,00001$) (9). Esto puede estar asociado a diversos mecanismos; por ejemplo,

en presencia de DM2 se induce la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 en órganos tales como los pulmones, el hígado y el corazón, contribuyendo probablemente al desarrollo del fracaso multiorgánico (FOM) definido como la disfunción progresiva y potencialmente reversible de dos o más sistemas orgánicos posterior a una disrupción aguda de la homeostasis sistémica como, por ejemplo, la infección por SARS-CoV (10,11). La inflamación crónica asociada a la obesidad también compromete al sistema inmune, disminuyendo la capacidad de defensa ante la infección y prolongando el tiempo de recuperación. Recientemente se han observado en personas con COVID-19 concentraciones muy elevadas de citoquinas inflamatorias, que se han relacionado con el desarrollo de FM en los pacientes con enfermedad grave (12,13). La combinación de la infección por coronavirus y la presencia de comorbilidad asociada a la obesidad y la edad da lugar a una alteración de la respuesta inmune, ocasionando un mayor riesgo de severidad de la enfermedad (Fig. 1).

IMPLICACIONES NUTRICIONALES ASOCIADAS A LA COVID-19

Las diferentes fases de la enfermedad en estado crítico por la infección se describen en la tabla I (13,14). El estado crítico de los pacientes con COVID-19 puede desencadenar una serie de alteraciones metabólicas y catabólicas que afectan directamente el estado nutricional de los pacientes y promueven el desarrollo de desnutrición (Tabla II). Durante la fase crítica de la enfermedad se puede llegar a perder hasta 1 kg de masa muscular al día, en los primeros 10 días de estancia en la UCI, como consecuencia de una proteólisis significativamente activa en donde los aminoácidos se movilizan desde el músculo para la síntesis de proteínas de fase aguda, anticuerpos para combatir la infección y otros mediadores fisiológicos que se requieren para contrarrestar el estado de estrés metabólico (14). Esta proteólisis puede generar un balance nitrogenado negativo y el desarrollo de debilidad asociada a la UCI (15).

La presencia de menores reservas musculares en los pacientes antes de la admisión en la UCI es otro factor que se asocia a peores desenlaces y mayores complicaciones durante el curso de la enfermedad crítica. La masa muscular de los pacientes con obesidad puede verse disminuida, generando obesidad sarcopénica, la cual se ha asociado a una mayor mortalidad en los pacientes críticos (16). Así mismo, los cambios de la composición corporal asociados a la edad avanzada, como la disminución de la masa muscular y el incremento de la masa grasa, podrían explicar el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (5,16). Se ha observado en pacientes críticos con VMI que la pérdida de masa muscular y de masa grasa se asocia a mayor riesgo de complicaciones infecciosas y mortalidad (6,17). Por lo tanto, se sugiere la evaluación y la monitorización del estado nutricional una vez que el paciente ingresa en la UCI (5).

**Figura 1.**

Fisiopatología de la respuesta inflamatoria asociada a la COVID-19. El SARS-CoV-2 se une a través de la proteína Spike a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), disminuyendo su función e incrementando la actividad de la ACE para ejercer una respuesta proinflamatoria y posteriormente lesión tisular. Las personas mayores con obesidad o con enfermedades crónicas pre-existentes tienen 10 veces más riesgo de mortalidad asociada a la infección por SARS-CoV-2, probablemente debido a la presencia de inflamación de bajo grado, menor masa muscular e incremento de la masa grasa, o a la presencia de resistencia a la insulina, la cual se relaciona con una mayor alteración de esta vía de la angiotensina. (ACE2: enzima convertidora de angiotensina II; ACE: enzima convertidora de angiotensina; MasR: receptor del ensamblaje mitocondrial; AT1R: receptor de angiotensina II de tipo 1.).

Tabla I. Las diferentes fases de la enfermedad

1. Fase aguda:
a. Periodo temprano: inestabilidad hemodinámica y metabólica (estado catabólico), 1-2 días
b. Periodo tardío: metabolismo estable, catabolismo sostenido (desgaste muscular significativo), 3-7 días
2. Fase tardía o crónica: proceso anabólico y de recuperación (anabolismo), duración variable
3. Síndrome de inflamación y catabolismo prolongado (PICS): proceso crónico de la enfermedad crítica con disfunción orgánica persistente > 14 días

Tabla II. Implicaciones nutricionales asociadas a la COVID-19

Signos y síntomas	Estado nutricional
Disminución del apetito	Disminución de la ingesta de alimentos
Problemas neuropsicológicos	Pérdida de peso involuntaria
Disminución de la movilidad	Pérdida de masa muscular esquelética
Fatiga y disfagia	Hiperglucemia
Alteraciones gastrointestinales (vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento)	Alteración de los niveles de electrolitos séricos y estado hídrico
Incremento del estrés catabólico y desgaste muscular	Debilidad asociada a la UCI
Alteración de la utilización de glucosa, proteínas y diarrea	

UCI: unidad de cuidados intensivos.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Se debe identificar el riesgo o la presencia de desnutrición en todos los pacientes que ingresan a la UCI en las primeras

24-48 horas (5,16,18). De acuerdo con las últimas guías, los pacientes con historia de alergia alimentaria, desnutrición pre-existente (índice de masa corporal [IMC] < 18,5 kg/m² o pérdida de peso reciente ≥ 5 %), obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²),

necesidad de nutrición parenteral (NP), riesgo de síndrome de realimentación, edad avanzada y comorbilidad de base presentan un alto riesgo nutricional y deben ser evaluados por un profesional experto en nutrición clínica. Por lo cual, todo paciente que ingrese en la UCI y se sospeche que pudiera requerir VMI por un periodo prolongado de tiempo debe considerarse de alto riesgo nutricional (5,18).

La evaluación de los criterios de la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* permite identificar la presencia de desnutrición mediante la detección de criterios fenotípicos y etiológicos presentes en los pacientes hospitalizados. Los criterios fenotípicos comprenden una evaluación de la pérdida de peso involuntaria del 5-10 % en los últimos 6 meses, un IMC < 20 kg/m² en < 70 años o < 22 kg/m² en > 70 años, y reducción de la masa muscular evaluada a través de métodos de composición corporal como el análisis de bioimpedancia. Los criterios etiológicos comprenden la evaluación de la disminución de la ingesta de alimentos por debajo del gasto energético (GE) total durante más de 2 semanas o la presencia de síntomas de malabsorción como náuseas, vómitos, diarrea, disfagia o dolor abdominal. Es necesaria la presencia de al menos un criterio fenotípico y etiológico para detectar la presencia de desnutrición (5,6).

Las herramientas de cribado nutricional son una forma rápida, sencilla y fiable de identificar a los pacientes con mayor riesgo de desnutrición y que se beneficiarán de un soporte nutricional temprano; se recomienda que aquellos pacientes identificados como de alto riesgo nutricional puedan ser evaluados dentro de las primeras 24 horas, mientras que los pacientes con bajo riesgo nutricional pueden evaluarse en los siguientes 3-5 días después de la admisión a la UCI (18,19). La mayoría de las herramientas de cribado nutricional combinan variables como el porcentaje de pérdida de peso involuntaria en un determinado periodo de tiempo, el IMC, la reducción en la ingesta de alimentos y la severidad de la enfermedad (20).

La *Nutrition Risk in the Critically Ill Score* (NUTRIC-Score) permite identificar el riesgo nutricional en los pacientes críticos utilizando variables como la edad, la severidad de la enfermedad obtenida a través del puntaje APACHE II y SOFA, la comorbilidad, los días de estancia hospitalaria antes del ingreso en la UCI y, alternativamente, la evaluación del estado de inflamación mediante los niveles de interleucina 6. Aquellos sujetos con una puntuación del NUTRIC-Score ≥ 5 se identificarán como de alto riesgo nutricional cuando no se cuente con los niveles de interleucina 6, y serán los pacientes que obtendrán mayores beneficios clínicos de la terapia nutricional temprana (6,20).

mente durante la primera semana de admisión en la UCI. La sobrealimentación se asocia a complicaciones metabólicas y clínicas como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, alteraciones electrolíticas y del estado hídrico, hipercapnia y síndrome de realimentación (20,21). En cambio, la subalimentación se asocia a pérdida de masa y fuerza muscular, especialmente en los músculos respiratorios, generando debilidad asociada a la UCI y resultados clínicos adversos (15,21). Estudios observacionales han sugerido que un aporte energético del 70-80 % del GE total estimado mediante calorimetría indirecta (CI) se asocia a menor riesgo de complicaciones infecciosas y menor mortalidad en relación con la sobre- y subalimentación (15).

En la guía de expertos de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) para el manejo nutricional de pacientes con COVID-19 se recomienda determinar el GE mediante el uso de CI, en caso de disponer de ella y cuando se puedan asegurar las medidas de esterilidad del sistema de medición. En caso contrario, recomienda como mejor opción evaluar el volumen de oxígeno (VO₂) consumido a partir del catéter arterial pulmonar, y el volumen de CO₂ (VCO₂) producido, dato que se obtiene del ventilador mecánico en lugar de utilizar ecuaciones de predicción o fórmulas basadas en el peso (5). Conocer el VO₂ consumido y el VCO₂ producido permite determinar el GE con la fórmula de Weir modificada.

Por otro lado, las guías de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), y la Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (AuSPEN) recomiendan el uso de ecuaciones basadas en el peso en lugar de la CI, con la finalidad de disminuir el riesgo de infección del personal de salud, asegurando un aporte de 15-20 kcal/kg de peso actual/día (70-80 % del GE) durante la fase aguda de la enfermedad, para progresar a 25-30 kcal/kg de peso actual/día después del día 4 de estancia en la UCI (18,22). Se recomienda utilizar el peso corporal ajustado en los pacientes con sobrepeso y obesidad (por ejemplo, peso corporal ideal + 25 % del peso real) (18). La ecuación de la *Penn State University* (PSU) permite estimar el GE total en los pacientes críticos con VMI con una exactitud mayor que la de otras ecuaciones predictivas utilizando variables como la temperatura máxima en las últimas 24 horas y el volumen minuto espirado, siendo la versión modificada (PSU 2004b) la que tiene una mejor exactitud en los pacientes < 60 años con y sin obesidad, y la versión PSU 2009 la idónea para aquellos de > de 60 años con obesidad (23).

PROTEÍNAS

El aporte óptimo de proteínas durante la fase crítica de la enfermedad es un tema controvertido. Diversos estudios observacionales han demostrado que un mayor aporte de proteínas (> 1,2 g/kg/día) se asocia a reducción de la mortalidad. Sin embargo, los resultados obtenidos del estudio retrospectivo (PROTINVENT) realizado en 455 pacientes con VMI mostraron un incremento de la mortalidad con un aporte alto de proteínas (> 0,8 g/kg/día) durante los prime-

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

ENERGÍA

Conocer los requerimientos energéticos del paciente críticamente enfermo es de gran relevancia para evitar complicaciones y resultados adversos asociados a la sobrealimentación o subalimentación con el uso del soporte nutricional, especial-

ros 3 días de admisión en la UCI (HR = 1,23, IC 95 % [1,04-1,45], $p = 0,016$) y un menor riesgo de mortalidad con los aportes de 0,8-1,2 g/kg/día después de 3 días de estancia en la UCI (HR = 0,71, IC 95 % [0,55-0,91], $p = 0,008$) (24).

Sin embargo, la ESPEN recomienda alcanzar un aporte de al menos 1,3 g/kg de peso actual/día en los días 3-5 de estancia en la UCI, mientras que la ASPEN recomienda un aporte de 1,2-2,0 g/kg/día durante la primera semana (5,22). Durante la fase anabólica de la enfermedad posterior a la UCI se debe considerar un aporte de proteínas de 2,0-2,5 g/kg/peso para favorecer la recuperación funcional de los pacientes, especialmente de los adultos mayores (15). En los pacientes con obesidad se recomienda el aporte de 1,3 g/kg/día utilizando el peso corporal ajustado, o un aporte de 2,0 g/kg de peso ideal/día en los pacientes con IMC de 30-40 kg/m², y hasta 2,5 g/kg de peso ideal/día en los pacientes con IMC ≥ 40 kg/m² (20).

MICRONUTRIENTES

La deficiencia de micronutrientes en los pacientes de la UCI puede ser común debido a la presencia de desnutrición preexistente o comorbilidad, a la gravedad de la enfermedad y a los efectos adversos de los procedimientos médicos (20). Los micronutrientes como el zinc, el selenio, el cobre y las vitaminas C, E y B están involucrados en varios procesos metabólicos y actúan como antioxidantes regulando el estrés oxidativo. Se ha descrito que el estrés oxidativo podría contribuir a la patogénesis del SDRA mediante la disminución de los niveles de antioxidantes y el incremento en sustancias pro-oxidantes, como las especies reactivas de oxígeno, en el parénquima pulmonar (25).

Actualmente no hay consenso sobre la ingesta óptima de micronutrientes en el paciente crítico y la suplementación parece ser un tema controvertido debido a los resultados contradictorios de distintos estudios clínicos; sin embargo, la guía de la ASPEN 2016 para pacientes críticos recomienda la administración de antioxidantes en dosis seguras que abarcan 5-10 veces la ingesta dietética recomendada, la cual se asocia a reducción de la tasa de infección y menor mortalidad (6,20). Así mismo, en algunos ensayos clínicos se ha observado que la administración enteral de 1 g de vitamina C, combinada con 1000 UI de vitamina E, resulta en una disminución de los días de VMI en los pacientes críticos (6).

La suplementación con vitamina D3 parece tener un efecto importante en la disminución del riesgo de infección y de severidad de la enfermedad. Algunos estudios observacionales y ensayos clínicos han reportado una asociación inversa entre las concentraciones de 25-OH-vitamina D y el riesgo de influenza, neumonía, sepsis y SDRA, especialmente en personas de edad avanzada o con enfermedades crónicas de base. La suplementación con 10,000 UI/d durante unas semanas, seguido de 5,000 UI/d de vitamina D3 podría aumentar rápidamente las concentraciones de 25-OH-vitamina D por encima de 40 ng/mL, lo que podría contribuir en la disminución en el riesgo de infección. Sin embargo, es necesario esperar los resultados de ensayos clínicos

controlados para evaluar con mayor precisión las dosis a recomendar en pacientes con COVID-19 (26).

SOPORTE NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CRÍTICO CON COVID-19

El soporte nutricional del paciente crítico con COVID-19 es un componente integral y esencial de la terapia médica y nutricional que puede mejorar los resultados clínicos del paciente (5). Aunque actualmente no existen estudios clínicos que nos proporcionen resultados específicos respecto al manejo nutricional de los pacientes hospitalizados con COVID-19, diversos estudios observacionales han demostrado que la implementación de protocolos de soporte nutricional en la UCI puede contribuir a disminuir los días de estancia hospitalaria, la tasa de infección nosocomial, los días de VMI y la mortalidad a 28 días (5,15,20).

Así mismo, a la fecha existen registros de estudios clínicos que buscan evaluar diversos aspectos de la terapia nutricional en pacientes hospitalizados con COVID-19. Por ejemplo, el estudio LEEP-COVID de la Duke University Medical Center, Estados Unidos, evaluará los cambios del GE y metabólicos en pacientes críticos con COVID-19 que requieran VMI por más de 48 horas, con la finalidad de comprender, guiar y optimizar la terapia nutricional en estos pacientes (NCT04350073). Así mismo, en el *Peking University Third Hospital*, China, se estudia una cohorte prospectiva que busca evaluar y validar la herramienta de tamizaje nutricional NUTRIC-Score en pacientes críticos con COVID-19 y determinar la asociación con la mortalidad a 28 días, las causas de infección, la tasa de complicaciones, los días de estancia en la UCI y los días de duración de la VMI (NCT04274322).

Actualmente, las guías sobre el manejo nutricional del paciente hospitalizado agudo y crítico con COVID-19 emplean recomendaciones indirectas basadas en poblaciones similares de pacientes críticos; por ejemplo, en condiciones como el SDRA, la sepsis o la lesión renal aguda, mientras se esperan los resultados de estudios clínicos que proporcionen mayor evidencia en esta población específica.

MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON VENTILACIÓN NO INVASIVA

Antes de comenzar con la terapia nutricional en pacientes de la UCI con COVID-19, se recomienda tomar precauciones para disminuir el riesgo de infección y adherirse a las recomendaciones internacionales de higiene de manos y utilización de equipos de protección con la finalidad de minimizar la exposición a aerosoles o gotas que pudieran estar en circulación (5,18,22).

Los pacientes de la UCI que se encuentran con ventilación no invasiva, presión positiva continua en las vías respiratorias o cánula nasal de alto flujo a menudo presentan una ingesta nutricional insuficiente debido al ayuno prolongado secundario a una posible intubación y a la presencia de náuseas, fatiga, pérdida del apetito y dificultad respiratoria (27). En estos casos se recomienda

promover la nutrición por vía oral tan pronto como sea posible y el paciente la tolere. Si la ingesta es insuficiente para cubrir el 60 % del gasto energético (GE) durante más de 2 días, se debe considerar el uso de suplementos nutricionales orales (SNO) con fórmulas hipercalóricas (1,5-2,0 kcal/ml) e hiperproteicas (> 30 g/día). Si la ingesta se mantiene insuficiente por más de 5 días aun con el uso de SNO, se debe considerar la opción de la nutrición enteral (NE) mediante sonda nasogástrica (SNG) o la NP suplementaria (5,18,28).

La NE debe considerarse con mucha cautela debido a que puede ocasionar complicaciones y comprometer la efectividad de la ventilación no invasiva a causa del riesgo de fugas de aire o dilatación gástrica, que puede comprometer la función del diafragma. Para disminuir el riesgo de aspiración se recomienda utilizar una SNG de 8 Fr y bombas de infusión, asegurar una posición vertical a 30-40° durante la NE y usar procinéticos en caso de distensión abdominal o de un volumen gástrico residual (VGR) > 500 ml/6 h (5,15,28). Especial precaución se debe tener con los pacientes mayores con comorbilidad y con quienes previamente tuvieron una ingesta nutricional insuficiente por un periodo prolongado antes del ingreso en la UCI, debido a que el estado nutricional puede estar comprometido, aumentando el riesgo de presentar síndrome de realimentación (5).

MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CRÍTICO CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

La NE temprana es la piedra angular del manejo nutricional en los pacientes críticamente enfermos. Las guías hacen especial

énfasis en comenzar con NE temprana (en las primeras 24-36 horas de la admisión en la UCI) o incluso en las 12 horas después de la intubación mediante la colocación de una SNG (5,18,22). Esta recomendación se basa en los resultados de varios metaanálisis de ensayos clínicos, en donde observaron una disminución del riesgo de mortalidad, una reducción de la tasa de infecciones, menos días de estancia hospitalaria y menor riesgo de neumonía mediante la implementación de la NE temprana (20).

La ASPEN recomienda empezar con una NE hipocalórica (10-20 ml/h) mediante infusión continua y progresar lentamente durante la primera semana hasta alcanzar el objetivo de 15-20 kcal/kg de peso actual/día (70-80 % del GE) (22). De igual manera, la ESPEN recomienda comenzar por una NE hipocalórica sin exceder el 70 % del GE y progresar a > 80 % después del tercer día (5). El aporte de calorías del propofol debe considerarse como fuente de energía lipídica ya que muchas veces puede superar más del 10 % del total de calorías administradas (18,22). Los pacientes con alto riesgo de síndrome de realimentación (Tabla III) deben comenzar con un aporte de energía del 25 % del GE y progresar lentamente después de 72 horas, monitorizando frecuentemente los niveles séricos de potasio, fósforo y magnesio (22,29).

La NE temprana podría ser no recomendable para los pacientes ingresados en la UCI que presenten síntomas gastrointestinales relacionados con el COVID-19, lo que puede indicar un mayor grado de severidad de la infección (22). En este caso se debe considerar el uso de la NP temprana y lograr la transición a la NE a medida que disminuyan los síntomas gastrointestinales. Así mismo, la NE debería retrasarse en los pacientes con inestabilidad hemodinámica que presenten múltiples agentes vasopresores, aumento de la dosis administrada o niveles elevados

Tabla III. Criterios de la ASPEN para identificar pacientes con alto riesgo de síndrome de realimentación (29)

	Riesgo moderado (presencia de 2 criterios)	Riesgo significativo (presencia de 1 criterio)
IMC	16-18,5 kg/m ²	< 16 kg/m ²
Pérdida de peso	5 % en 1 mes	7,5 % en 3 meses o > 10 % en 6 meses
Consumo de energía	Nulo o insuficiente durante 5-6 días; o < 75 % del GE estimado por > 7 días durante la enfermedad crítica	Nulo o insuficiente durante > 7 días; o < 50 % del GE estimado por > 5 días durante la enfermedad crítica
Concentraciones anormales de fósforo, potasio o magnesio	Mínimamente bajas o normales con dosis únicas pequeñas de suplementación	Significativamente bajas con necesidad de múltiples dosis de suplementación
Pérdida de masa grasa	Evidencia de pérdida moderada	Evidencia de pérdida Severa
Pérdida de masa muscular	Evidencia de pérdida leve o moderada	Evidencia de pérdida severa
Comorbilidad	Leve o moderada	Severa

Comorbilidad: síndrome de inmunodeficiencia adquirida, alcoholismo, disfagia, trastornos de la alimentación, inseguridad alimentaria, hiperemesis gravídica, cirugías previas, estados de malabsorción, cáncer, alteraciones neurológicas, cirugía bariátrica, desnutrición proteica.

de lactato hasta que se logre la estabilidad hemodinámica con dosis estables de vasopresores y una presión arterial media $\geq$ 65 mmHg (20,22).

La NE temprana parece ser una estrategia segura en los pacientes en posición prona pues los estudios observacionales no han mostrado ninguna asociación con el riesgo de presentar complicaciones gastrointestinales o pulmonares (18,22). Así mismo, en los pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea existe la preocupación de que se produzcan complicaciones gastrointestinales e isquemia intestinal con el uso de la NE temprana; sin embargo, estudios observacionales extrapolados de la pandemia de H1N1 mostraron que la mayoría de los pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea toleran la NE sin presentar datos de isquemia intestinal. Además, se observó un menor riesgo de mortalidad a los 28 días (30,31), por lo que en estos pacientes se recomienda la NE temprana trófica (500 kcal/día o 10-20 kcal/kg/día) y progresar lentamente hacia la meta calórica durante la primera semana de estancia en la UCI (22).

La ESPEN recomienda la inserción de una SNG y solo considerar la vía pospilórica en los pacientes que presenten intolerancia gástrica aun después del tratamiento con procinéticos o en aquellos otros con alto riesgo de aspiración (5). Esta recomendación implica la monitorización del VGR de manera habitual, estableciendo un límite de 300 ml/4 horas para considerar el uso de procinéticos, y un límite de > 500 ml/6 horas para considerar el retraso de la NE (5,20,28). Sin embargo, la ASPEN no recomienda la monitorización continua del VGR debido a que no detecta adecuadamente el vaciamiento gástrico disminuido y el riesgo de aspiración; así mismo, su monitorización podría aumentar el riesgo de infección por parte del personal de salud (22).

Las fórmulas enterales poliméricas estándar, hiperproteicas (> 20 % de la energía total en forma de proteína), pueden considerarse como primera opción en la fase aguda de la enfermedad. Se debe evitar la prescripción de fórmulas altamente concentradas (2 kcal/ml) debido a que podrían exacerbar los síntomas gastrointestinales, especialmente en los pacientes en posición prona, a menos que sea necesaria la restricción hídrica (18,22). Las fórmulas con fibra pueden utilizarse para el manejo de la diarrea superior a 4 días (20). Inicialmente no se recomienda el uso rutinario de fórmulas inmunomoduladoras con omega-3 debido a los resultados contradictorios que se han observado en pacientes críticos con SDRA (20).

La NP suplementaria debe considerarse en los sujetos en que no se logre cubrir el GE a través de la NE (< 60 %) después de la primera semana en la UCI (5,18). En caso de que sea necesario utilizar la NP durante la primera semana en la UCI, en la fase aguda de la enfermedad, se recomienda la NP hipocalórica (< 20 kcal/kg/día) con $\geq 1,2$ g/kg/día de proteínas y limitar el uso de las emulsiones lipídicas de soja. En los pacientes con sepsis, la recomendación es comenzar con alimentación trófica y progresar lentamente después de transcurridas 24-48 horas desde la fase inicial de la sepsis hasta cubrir > 80 % del GE (20,22).

MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CRÍTICO POST-VMI

Los problemas de deglución y de disfagia en los pacientes que ya no requieren la VMI pueden presentarse hasta 3 semanas después de la extubación, limitando la ingesta de alimentos por vía oral, especialmente en los adultos mayores. En los pacientes con disfagia se debe considerar la modificación de la textura de los alimentos para disminuir el riesgo de aspiración, evitando las dietas líquidas (5). Incluso, la AuSPEN recomienda mantener la sonda de NE debido al prolongado tiempo de recuperación, y establecer protocolos de alimentación por vía oral mediante el uso de SNO en los pacientes tras la extubación (18).

No existen recomendaciones formales en cuanto al aporte energético y proteico de los pacientes supervivientes de la UCI; sin embargo, los estudios han observado que, durante esta etapa, el GE puede incrementarse hasta 1,7 veces sobre el GE de reposo ($\pm 0,2$, $p < 0,05$) (32), por lo que es recomendable asegurar al menos 35 kcal/kg/día para promover la rehabilitación nutricional y mejorar la calidad de vida de los pacientes que han salido de la UCI (5,15). En la figura 2 se resumen las recomendaciones nutricionales para el paciente críticamente enfermo con COVID-19.

CONCLUSIONES

El paciente hospitalizado críticamente enfermo con COVID-19 es un paciente con alto riesgo de desarrollar desnutrición debido a la respuesta metabólica y catabólica exacerbada durante la fase crítica de la enfermedad. El manejo del soporte nutricional adecuado es un componente integral y esencial que permite mejorar el pronóstico del paciente.

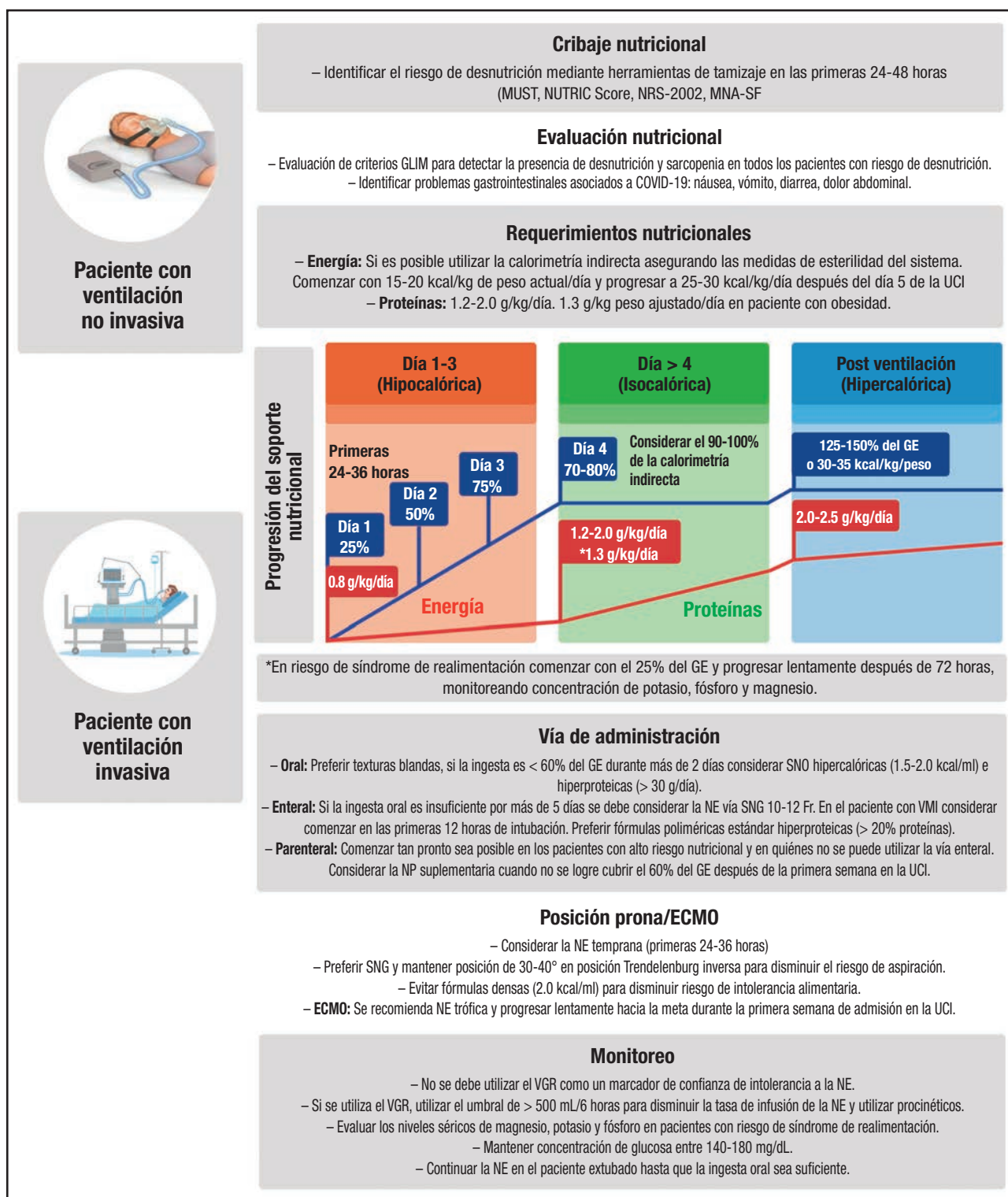


Figura 2.

Terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19. En esta figura se resumen las recomendaciones para este tipo de pacientes (UCI: unidad de cuidados intensivos; GE: gasto energético; SNO: suplementos nutricionales orales; NE: nutrición enteral; SNG: sonda nasogástrica; Fr: French; VMI: ventilación mecánica invasiva; NP: nutrición parenteral; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; VGR: volumen gástrico residual).

BIBLIOGRAFÍA

1. Petrilli C, Jones S, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
2. Bornstein S, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm B. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* 2020. DOI: 10.1038/s41574-020-0353-9
3. Gandhi R, Lynch J, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009249
4. Sattar N, McInnes I, McMurray J. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
5. Barazzoni R, Bischoff S, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020.
6. 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.
7. Zhang H, Penninger J, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
8. Scheffold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1(2):147-57.
9. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
10. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):E563.
11. Pieracci F, Eachempati S, Barie P. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In: *Infectious Diseases in Critical Care*. Springer. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2007. pp. 477-87.
12. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;4(20):131774.
13. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
14. Iapichino G, Radrizzani D, Armani S, Noto A, Spanu P, Mistràletti G. Metabolic treatment of critically ill patients: energy balance and substrate disposal. *Minerva Anestesiol* 2006;72(6):533-41.
15. Zanten AR, Waele E, Wischmeyer P. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post ICU, and long-term convalescence phases. *Crit care* 2019;23:368.
16. Laviano A, Koverech A ZM. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition* 2020;110834.
17. Weijs P, Looijaard W, Dekker I, Stapel S, Girbes A, Oudemans-van Straaten H, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit care* 2014;18(12).
18. Australasian Society of Parenteral and Enteral Nutrition A. Nutrition Management for Critically and Acutely Unwell Hospitalised Patients with COVID-19 in Australia and New Zealand. Version 1.0 06.04.2020; 2020.
19. Field LB, Hand RK. Differentiating Malnutrition Screening and Assessment: A Nutrition Care Process Perspective. *J Acad Nutr Diet* 2015;115(5):824-8.
20. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159-211.
21. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, Doig GS, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care* 2015;19:35.
22. Society of Critical Care Medicine. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care. Updated April 1, 2020; 2020.
23. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S et al. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(1):27-36.
24. Koekkoek W, van Setten C, Olthoff L, Kars J, van Zanten A. Timing of PRO-Tein intake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: the PROTINVENT retrospective. *Clin Nutr* 2019;38(2):883-90.
25. Koekkoek W, Zanten A. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pr* 2016;31(4):457-74.
26. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988.
27. Reeves A, White H, Sosnowski K, Tran K, Jones M, Palmer M. Energy and protein intakes of hospitalized patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. *Clin Nutr* 2014;33:1068-73.
28. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. Route of Nutrition Support in Patients Requiring NIV & CPAP During the COVID-19 Response. Published 17/04/2020; 2020.
29. Da Silva J, Seres D, Sabino K, Adams S, Berdahl J, Wolfe S, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pr* 2020;35(2):178-95.
30. Bear D, Smith E, Barret N. Nutrition support in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Nutr Clin Pr* 2018;33(6):738-46.
31. Ohbe H, Jo T, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Intensive Care Med* 2018;44(8):1258-65.
32. Uheara M, Plank L, Hill G. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 1999;27(7):1295-302.



Nutrición Hospitalaria



Nota Clínica

¿Hay vida después de teduglutida?

Is there life after teduglutide?

Adela Leyre Martínez Martínez¹, Laura Araceli Calles Romero¹, Eider Etxeberria Martín¹, Oihana Monasterio Jiménez¹, Alba Zabalegui Eguinoa², Miguel Paja Fano¹, Andoni Monzón Mediolea¹, Aida Cadenas González³, José Luis Cabriada Nuno⁴ y Natalia Covadonga Iglesias Hernández¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Basurto. Bilbao. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ³Servicios de Endocrinología y Nutrición, y ⁴Aparato Digestivo. Hospital Universitario Galdakao. Galdakao, Bizkaia

Resumen

El fallo intestinal (FI) se define como una reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de nutrientes y que precisa suplementación intravenosa para mantener la salud y/o el crecimiento. La causa más frecuente es el síndrome de intestino corto (SIC). Aproximadamente el 50 % de los pacientes con SIC presenta FI y requiere soporte parenteral.

La teduglutida es un análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) humano aprobado para el tratamiento de pacientes con SIC. Los resultados de ensayos clínicos han probado su eficacia: se reducen el volumen y los días de administración de nutrición parenteral y fluidoterapia. Pocas publicaciones evalúan los efectos sobre la función intestinal a largo plazo en pacientes respondedores tras la suspensión de teduglutida.

Se describe un paciente con SIC tipo I (yeyunostomía terminal) debido a múltiples intervenciones quirúrgicas por enfermedad de Crohn, que recibió tratamiento con liraglutida un año y teduglutida secuencial durante 21 meses. Con el primero, se objetivó una reducción en la necesidad de aporte y débito por yeyunostomía. El análogo del GLP-2 consiguió una mayor reducción del desequilibrio hídrico que permitió suspender la sueroterapia nocturna, con ganancia ponderal y mantenimiento de parámetros nutricionales, situación mantenida dos años después de su suspensión.

Palabras clave:

Teduglutida. Fallo intestinal. Síndrome de intestino corto. Soporte parenteral.

Abstract

Intestinal failure (IF) is defined as a reduction in intestinal function below the minimum necessary for the absorption of nutrients, requiring intravenous supplementation to maintain health and/or growth. The most common cause is short bowel syndrome (SBS). Approximately 50 % of patients with SBS have IF and require parenteral support.

Teduglutide is a human glucagon-like peptide-2 analogue (GLP-2) approved for the treatment of patients with SBS. Clinical trial results have proven its efficacy by reducing volume and days of administration of parenteral nutrition and fluid therapy. Few publications evaluate the effects on long-term bowel function in respondent patients after teduglutide suspension.

A patient with type I SBS (terminal jejunostomy) due to multiple surgeries for Crohn's disease, who was treated with liraglutide for one year and sequential teduglutide for 21 months, is described. With the former, a reduction in the need for contribution and debit by jejunostomy was observed. The GLP-2 analogue achieved a greater reduction in the hydric disbalance that allowed the suspension of the nocturnal suerotherapy, with weight gain and maintenance of nutritional parameters; situation maintained two years after its suspension.

Keywords:

Teduglutide. Intestinal failure. Short bowel syndrome. Parenteral support.

Recibido: 19/02/2020 • Aceptado: 14/03/2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Martínez Martínez AL, Calles Romero LA, Etxeberria Martín E, Monasterio Jiménez O, Zabalegui Eguinoa A, Paja Fano M, Monzón Mediolea A, Cadenas González A, Cabriada Nuno JL, Iglesias Hernández NC. ¿Hay vida después de teduglutida? Nutr Hosp 2020;37(3):631-635

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03052>

Correspondencia:

Oihana Monasterio Jiménez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Basurto. Montevideo Etorb., 18, 48013 Bilbao, Bizkaia
e-mail: oihanamonasterio@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El fallo intestinal (FI) se define como una reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o de agua y electrolitos, de manera que se precise su suplementación intravenosa para mantener la salud y/o el crecimiento adecuados (1). La causa más frecuente de FI crónico es el síndrome de intestino corto (SIC), que ocurre cuando el intestino delgado remanente es inferior a 200 cm de longitud. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con SIC presenta FI y requiere tratamiento mantenido con nutrición parenteral y/o fluidoterapia (2).

La teduglutida es un análogo del péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) humano aprobado para el tratamiento de pacientes mayores de 1 año de edad con SIC que se encuentren estables tras el periodo de adaptación intestinal posquirúrgico y que reciben nutrición parenteral domiciliaria o fluidoterapia intravenosa. Los resultados de ensayos clínicos en fase III, estudios *post hoc* y experiencia de vida real, han probado su eficacia, reduciendo volumen y días de administración de nutrición parenteral y fluidoterapia cuando se administra diariamente. Sin embargo, son muy escasas las publicaciones que evalúan los efectos sobre la función intestinal a largo plazo en pacientes respondedores tras la suspensión de la teduglutida.

Se describe el caso de un paciente con SIC tipo I (yeyunostomía terminal) debido a múltiples intervenciones quirúrgicas por enfermedad de Crohn, que recibió tratamiento con liraglutida un año y teduglutida secuencial durante 21 meses. Se analiza su respuesta al tratamiento y su evolución 2 años tras la suspensión del análogo de GLP-2.

CASO CLÍNICO

Varón de 55 años, con hipertensión arterial en tratamiento dietético y enfermedad de Crohn desde 1994, de localización inicial ileocolónica, derivado a consulta en octubre de 2014 para evaluación nutricional. Debido al curso tórpido de su enfermedad, había sido intervenido de una ileocolectomía derecha en 1994, y entre los años 2001 y 2014 había precisado varias resecciones intestinales amplias por complicaciones secundarias a fístulas, abscesos y suboclusiones, la última en mayo de 2014. Tras estas intervenciones, la longitud del intestino delgado remanente, recogida en el informe de la última intervención, era de 130 cm, con una yeyunostomía terminal. Secundaria a su patología intestinal de base había desarrollado una enfermedad renal crónica (ERC) moderada.

Ante la existencia de un FI tipo III (FI crónico que por su gravedad requiere soporte parenteral (SP) durante meses o años) secundario a SIC, comenzó un estrecho seguimiento en nuestras consultas.

En su primera valoración nutricional, el paciente pesaba 72,1 kg (talla: 173 cm; IMC: 24,1 kg/m²), con leves edemas en piernas. Con entradas diarias de 3500-4000 ml de líquido, mantenía salidas estimadas en torno a 4000 ml y diuresis diaria

constante de 450-500 ml. Analíticamente mostraba normoalbuminemia, hipocolesterolemia, transferrina de 185 mg/dl y creatinina 1,10 mg/dl.

Desde octubre de 2014 mantuvo tratamiento con dieta para SIC sin colon, suplementos nutricionales peptídicos, 1 litro de suero fisiológico intravenoso nocturno y tratamiento farmacológico optimizado. Este último incluía antisecretores y antidiarreicos a dosis máximas (esomeprazol, loperamida y codeína), vitaminas y micronutrientes (cobalamina, retinol, tocoferol, calcio, magnesio, colecalfiferol y zinc), ajustados por analíticas secuenciales.

Durante el seguimiento se planteó el tratamiento con nutrición parenteral domiciliaria, pero optó por mantener fluidoterapia nocturna. En los primeros meses de control, ingresó varias veces por complicaciones relacionadas con el catéter venoso central (trombosis e infecciones) y episodios de deshidratación con rehidratación de su ERC.

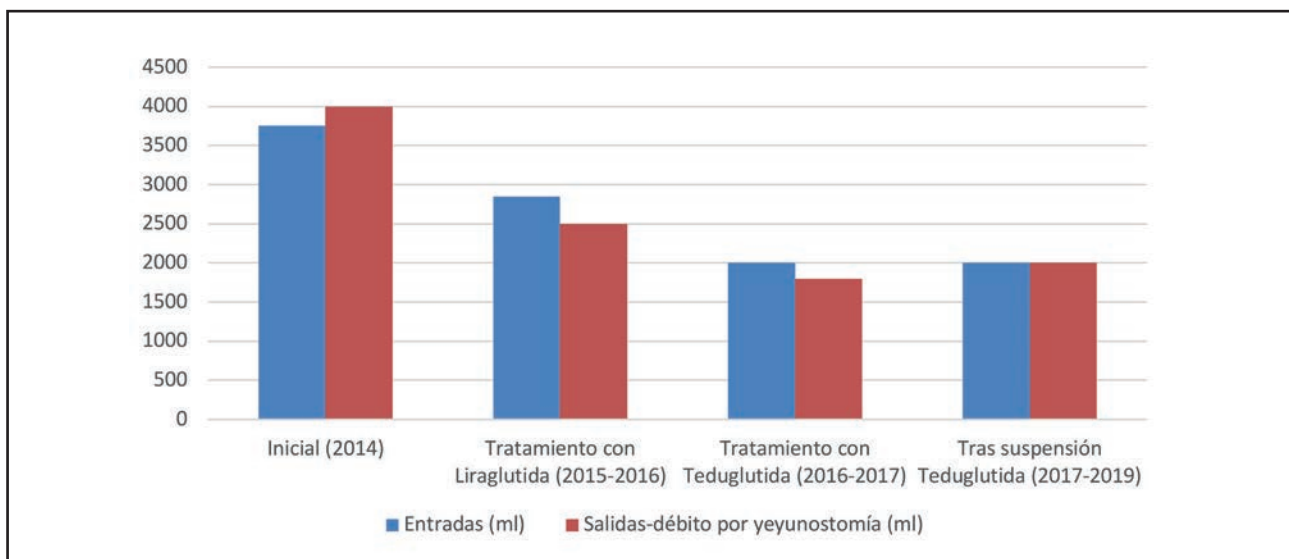
Antes de su derivación, se había barajado un tratamiento futuro con teduglutida. Aunque este fármaco estaba aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), no se encontraba disponible para su uso en España. Por ello, dada la analogía química parcial, se propuso liraglutida (análogo del péptido similar a glucagón tipo 1) como alternativa terapéutica (3).

En enero de 2015 se inició dicho tratamiento en dosis ascendente hasta 1,8 µg diarios y permaneció con esta terapia durante un año. En este intervalo mantuvo un peso medio de 73,2 kg, con ganancia media de 1 kg. Con liraglutida pudieron reducirse 1 litro las entradas y el débito por yeyunostomía disminuyó de 4000 ml a 2500 ml diarios (Fig. 1), sin cambios en la diuresis. Esto permitió una reducción de la sueroterapia nocturna a 1-1,5 litros semanales. Además, los parámetros nutricionales mejoraron globalmente respecto a la evaluación inicial (Fig. 2).

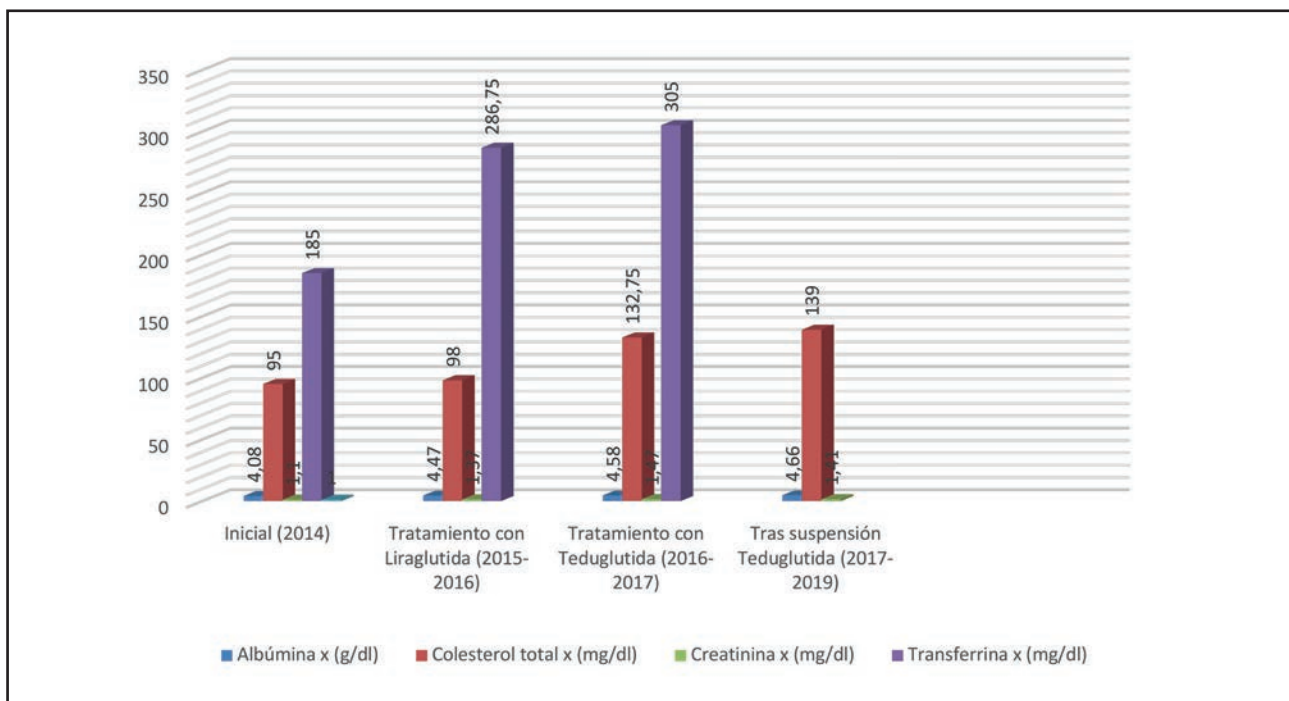
En enero 2016 se aprobó el tratamiento con teduglutida a través del Programa de Uso Compasivo, a dosis de 0,05 mg/kg/día (3,5 mg/día), mediante administración subcutánea diaria. Desde el primer mes de terapia se alcanzó un peso en torno a 79,4 kg, que se mantuvo estable durante el periodo de tratamiento, con ganancia ponderal media de 6,2 kg, respecto al alcanzado con el tratamiento previo. En relación al balance hídrico, las entradas se redujeron hasta 2000 ml y los débitos por yeyunostomía se estabilizaron en torno a 1800 ml diarios. Globalmente se consiguió una reducción media de 850 ml y 700 ml en las entradas y salidas, respectivamente, adicionales al efecto previo obtenido con liraglutida. Pudo suspenderse la sueroterapia nocturna intermitente sin modificaciones en la diuresis e interrumpir gran parte de la medicación sintomática. Los parámetros analíticos continuaron mejorando con teduglutida.

En junio de 2016, por restricciones en la financiación del fármaco, se cambió la posología a días alternos hasta su suspensión definitiva en octubre de 2017. Desde entonces hasta la actualidad, el paciente ha mantenido un peso en torno a 80 kg, sin cambios en el balance hídrico, en la diuresis ni en la bioquímica, con una gran mejoría en la calidad de vida.

En las figuras 1, 2 y 3 se muestra la evolución de los parámetros antropométricos, nutricionales y el balance hídrico durante las etapas de tratamiento.

**Figura 1.**

Balance hídrico.

**Figura 2.**

Parámetros nutricionales.

DISCUSIÓN

Teduglutida fue aprobado por la FDA en 2012 en base a resultados de ensayos clínicos en fase III (Teduglutide 004 y STEPS). En el estudio STEPS se constató que el 63 % de los pacientes con FI

que precisaban SP > 3 veces/semana durante más de 12 meses, tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida 0,05 mg/kg/día lograban una reducción significativa (superior al 20 %) del volumen del SP frente al 30 % de los tratados con placebo (4,5). Se comprobó que aquellos pacientes con exposición más duradera

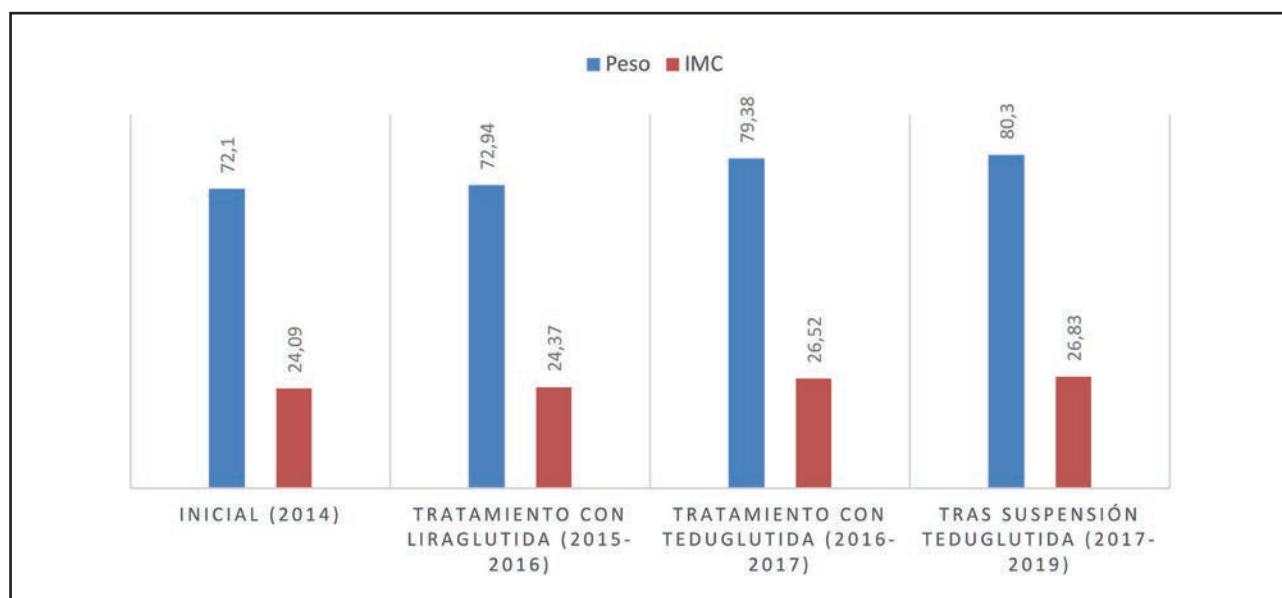


Figura 3.

Datos antropométricos.

a teduglutida presentaban mayores reducciones en SP (6). Estos ensayos se han complementado con estudios de práctica clínica recientemente recopilados (7). El paciente presentado cumplía criterios de FI tipo III por SIC sin colon en continuidad y recibía sueroterapia nocturna diariamente para mantener una hidratación adecuada, lo que le convertía en un candidato idóneo para esta terapia.

No se han logrado identificar las características predictoras de respuesta al tratamiento en cuanto a reducción del volumen de SP con teduglutida, ya que se ha observado beneficio terapéutico en pacientes con diferentes enfermedades de base y anatomía intestinal remanente. Según un subanálisis del STEPS, a las 24 semanas de tratamiento con teduglutida se observaron beneficios en pacientes con SIC, independientemente de la longitud intestinal remanente, así como de la presencia o ausencia de colon en continuidad (4,8).

En estudios *post hoc* con el mismo objetivo, se ha constatado la correlación entre la reducción absoluta de volumen de SP por efecto de teduglutida y los requerimientos basales de SP. Las reducciones de volumen han sido mayores en aquellos pacientes con más necesidades iniciales (6,9). Asimismo, se analizó la relación entre la reducción de SP y la etiología subyacente de la resección intestinal, y se obtuvieron mayores respuestas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que recibieron tratamiento teduglutida frente a otras etiologías (9,10).

En referencia a la anatomía intestinal, las reducciones absolutas del débito intestinal con el fármaco fueron mayores en los portadores de yeyunostomías e ileostomías en comparación tanto con placebo como con los pacientes que tenían > 50 % de colon en continuidad y ausencia de ostomías. Se ha postulado que esta circunstancia pudiera deberse a la mayor respuesta al teduglutida

en pacientes con resecciones intestinales que incluyen las células secretoras de GLP-2, como ocurre en pacientes con yeyunostomías o ileostomías (10,11).

Tampoco se han establecido factores predictores para lograr la independencia de SP con el análogo de GLP-2 (4,5). En el ensayo STEPS, una gran variedad de pacientes lograron desligarse del SP con el fármaco, pero el número fue insuficiente para correlacionarlo con algún factor predictivo. El análisis global de ensayos en fase III mostró que los que lo lograban tenían en común la presencia de colon en continuidad o menores requerimientos basales de SP (4,5,8,12). Una revisión reciente concluye que el 12 % de los pacientes alcanzaron independencia completa del SP tras una mediana de 5 años de tratamiento parenteral y 89 semanas con teduglutida (6).

Sobre la evolución tras la suspensión del análogo de GLP-2, un ensayo clínico objetivó un aumento en los requerimientos de volumen de soporte nutricional al mes de la suspensión de un tratamiento de 52 semanas con teduglutida (13). Según Jeppesen y cols. (8), hay evidencia de que, cuando se suspende el tratamiento, algunos pacientes requieren un aumento inmediato en su SP, mientras otros mantienen las reducciones logradas hasta 1 año. A este respecto, los resultados de los estudios *post hoc* muestran aumento en los requerimientos tras la finalización del tratamiento en la mitad de los pacientes que han respondido al fármaco, con una reducción > 20 % en el volumen de SP. Comparado con los respondedores que mantuvieron o disminuyeron el volumen SP tras acabar la terapia, aquellos que precisaron aumento de SP tenían un intestino delgado remanente más corto y no tenían colon en continuidad, pero ninguna de estas diferencias obtuvo significación estadística (2,12). Aunque los resultados obtenidos tras la interrupción del tratamiento son limitados, se plantea que

los efectos del fármaco sean reversibles y que puedan necesitarse indefinidamente (8,12,14,15).

En el caso presentado, con el análogo del GLP-1 se objetivó una drástica reducción en la necesidad de aporte y en el débito por la yeyunostomía. Posteriormente, el análogo del GLP-2 consiguió mayor reducción en el desequilibrio hídrico que permitió suspender la sueroterapia nocturna, con una llamativa ganancia ponderal. Los parámetros nutricionales evolucionaron favorablemente y de forma adicional con ambas terapias. Liraglutida se había iniciado 7 meses tras la última resección intestinal y teduglutida a los 19 meses, por lo que no podemos obviar que la evolución favorable puede estar en parte justificada por el proceso de adaptación intestinal, que puede durar hasta más de 2 años tras la resección intestinal. Una limitación importante para diferenciar estos efectos es la ausencia de biopsias intestinales seriadas, excusable por la situación clínica del paciente.

El tratamiento con análogos de GLP-1 para el tratamiento de FI por SIC ha sido evaluado en diversos estudios (3). Pese a que la evidencia científica obtenida para recomendar su uso es de menor calidad que aquella con teduglutida, es factible que este fármaco se considere una alternativa terapéutica más barata a los análogos de GLP-2 o como un potenciador del efecto demostrado por la teduglutida (16).

La posología recomendada del análogo de GLP-2 es de 0,05 mg/kg/día. En nuestro caso, la indicación fue por uso compasivo, por lo que, cuando finalizó la financiación, se mantuvo el tratamiento durante días alternos antes de su suspensión definitiva tras un breve periodo de tiempo. El fármaco mantuvo su eficacia pese a la posología inadecuada y, tras su cese definitivo, el paciente se ha mantenido clínica y analíticamente estable, en contraste con la evolución habitual descrita en casos similares.

En conclusión, el presente caso evidencia y confirma la eficacia de teduglutida para conseguir reducción en el volumen y/o en los días de infusión de soporte parenteral en el SIC. En consonancia con estudios previos, la espectacular respuesta en la reducción del volumen de SP coincide con altos requerimientos basales debido a la yeyunostomía, y pudiera tener un papel la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal como etiología subyacente. Destaca el efecto sostenido superior a dos años tras su finalización en la respuesta a poco más de un año de teduglutida,

y el posible papel adyuvante o potenciador del tratamiento previo con liraglutida. Estos aspectos merecen una evaluación de forma sistematizada ante la creciente prevalencia de estos pacientes, cuyo manejo es complejo y requiere abordaje multidisciplinar en centros con experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015;34(2):171-80.
2. Vippera K, O'Keefe SJ. Targeted therapy of short-bowel syndrome with teduglutide: the new kid on the block. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:489-95.
3. Hvistendahl M, Brandt CF, Tribler S, et al. Effect of Liraglutide Treatment on Jejunostomy Output in Patients with Short Bowel Syndrome: An Open-Label Pilot Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42(1):112-21.
4. Burgos Peláez R, Cuerda Compés MC, García-Luna PP, et al. Teduglutida: revisión de su uso en el síndrome de intestino corto. *Nutr Hosp* 2016;33(4): 400.
5. Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(5): 603-9.
6. Kochar B, Herfarth HH. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome-a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(7):733-9.
7. Pironi L. Translation of Evidence into Practice with Teduglutide in the Management of Adults with Intestinal Failure due to Short-Bowel Syndrome: A Review of Recent Literature. *J Parenter Enteral Nutr* 2019. DOI: 10.1002/jpen.1757
8. McKeage K. Teduglutide: a guide to its use in short bowel syndrome. *Clin Drug Investig* 2015;35(5):335-40.
9. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, et al. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients with Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology* 2018;154(4):874-85.
10. Joly F, Seguy D, Nuzzo A, et al. Six-month outcomes of teduglutide treatment in adult patients with short bowel syndrome with chronic intestinal failure: A real-world French observational cohort study. *Clin Nutr* 2019. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.12.019.
11. Billiauws L, Joly F. Emerging treatments for short bowel syndrome in adult patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(3):241-6.
12. Lier KR, Kunecki M, Boullata JL, et al. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment with Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(6):946-51.
13. Naberhuis JK, Tappenden KA. Teduglutide for Safe Reduction of Parenteral Nutrient and/or Fluid Requirements in Adults: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(8):1096-105.
14. Kim ES, Keam SJ. Teduglutide: A Review in Short Bowel Syndrome. *Drugs* 2017;77(3):345-52.
15. Billiauws L, Bataille J, Boehm V, et al. Teduglutide for treatment of adult patients with short bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(5):623-32.
16. Jeppesen PB. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(1):14-20.



Nota Clínica

Perforación de vena yugular por un catéter venoso central de inserción periférica *Jugular vein perforation by a peripherally inserted central catheter*

Ana Aparicio Serrano¹, Ángel González Galilea¹, José Manuel Miras Ríos², María Dolores Alcántara Laguna³
y Alfonso Calañas Continente³

Unidades de ¹Gestión Clínica de Aparato Digestivo, ²Radiodiagnóstico y Cáncer de Mama y de ³Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Palabras clave:

Catéter central de inserción periférica. Complicaciones mecánicas. Acceso venoso central. Masa cervical. Nutrición parenteral.

Resumen

Los catéteres venosos centrales de inserción periférica (PICC) son cada vez más utilizados en pacientes que requieren un acceso intravenoso durante un tiempo prolongado. Presentamos un paciente de 53 años de edad con cáncer de esófago distal avanzado que sufrió una complicación mecánica potencialmente grave tras la inserción de un PICC.

Keywords:

Peripherally Inserted Central Catheter. Mechanical complications. Central venous catheters. Cervical mass. Parenteral nutrition.

Abstract

Peripherally inserted central catheters (PICC) are increasingly used in patients who require intravenous access for a long time. We present a 53-year-old male patient with an advanced distal esophageal cancer who suffered a potentially serious mechanical complication after insertion of a PICC.

Recibido: 07/03/2020 • Aceptado: 08/04/2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Aparicio Serrano A, González Galilea Á, Miras Ríos JM, Alcántara Laguna MD, Calañas Continente A. Perforación de vena yugular por un catéter venoso central de inserción periférica. Nutr Hosp 2020;37(3):636-640

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03074>

Correspondencia:

Alfonso Calañas Continente. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba
e-mail: contentine@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El uso de los catéteres venosos centrales de inserción periférica (PICC: *peripherally inserted central catheter*) se ha convertido en un procedimiento cada vez más utilizado en pacientes que requieren un acceso intravenoso durante un tiempo prolongado. Dado que estos catéteres permiten la infusión parenteral de todo tipo de soluciones y la toma de muestras sanguíneas sin dolor y de forma segura, su empleo se ha incrementado en los últimos años tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Su principal finalidad es preservar el capital venoso del paciente gravemente enfermo.

Los PICC son catéteres venosos que se insertan periféricamente, habitualmente a través de las venas basilica, cefálica o braquial del miembro superior. Se recomienda que su extremo distal finalice en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha (1,2). Al ser dispositivos no tunelizados que terminan en venas centrales, los PICC deben considerarse como catéteres venosos centrales (CVC). Sin embargo, poseen numerosas ventajas en comparación a estos: fácil colocación y manejo, menor riesgo de infección, menos complicaciones por punción directa de vena central (neumotórax, hemotórax...), así como fácil retirada si existen complicaciones. Además, los PICC permiten infusiones de cualquier osmolaridad y pH y son menos costosos (3).

Aun así, como se demuestra en el caso que presentamos a continuación, los PICC no están exentos de riesgos. Muchos estudios han descrito las posibles complicaciones de estos accesos venosos cada vez más populares, por lo que conocerlas para poder actuar en consecuencia se convierte en algo prioritario.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 53 años con antecedente de cáncer de esófago distal de estadio IV, pendiente de iniciar tratamiento quimioterápico con intención paliativa y con necesidad de nutrición enteral total por sonda nasointestinal. En este contexto presenta una hemorragia digestiva en forma de melenas, por lo que se interrumpe la nutrición enteral y se decide su traslado a la Unidad de Sangrantes de nuestro hospital.

Ante la necesidad de expansión de volumen y la posibilidad de tener que comenzar con nutrición parenteral, se canaliza PICC antecubital izquierdo bajo control ecográfico por personal de enfermería cualificado, adoptando las medidas asépticas generales habituales, además de la preparación de la piel a nivel de la zona de inserción con clorhexidina. No hubo dificultad para su colocación ni incidencias inmediatas. Se solicitó una radiografía antero-posterior de tórax en supino de control, como es de rutina tras la colocación del catéter antes de empezar cualquier infusión.

Pocos minutos después, el paciente refiere aparición de tumoración en la parte anterior de la base del cuello, a la altura de las articulaciones esternoclaviculares (Fig. 1). El paciente siente molestias faríngeas y sensación de cuerpo extraño con la deglución, pero se encuentra eupneico en reposo, sin ortopnea. A la exploración física se apreciaba una masa cervical indolora blanda,



Figura 1.

Aspecto macroscópico de la tumoración espontánea (flecha).

de superficie regular, ligeramente fluctuante, que no se desplazaba ni crepitaba y que no parecía depender de la glándula tiroidea. No se palpaba *thrill* ni se auscultaba soplo.

Se solicitó de manera urgente tomografía computarizada (TC) de cuello con contraste, que evidenció mal posicionamiento del PICC izquierdo con extremo distal localizado en tejido celular subcutáneo supraclavicular, adyacente al músculo esternocleidomastoideo izquierdo, perforando la vena yugular externa ipsilateral (Fig. 2). Asimismo, y de manera adyacente al extremo del catéter, se observaban algunas burbujas aéreas y marcado edema del tejido celular subcutáneo, de predominio supraclavicular izquierdo (Fig. 3).

Ante esos hallazgos se contactó con el Servicio de Cirugía Cardiovascular de guardia, que recomendó la retirada del PICC y compresión externa. El paciente permaneció estable hemodinámicamente en todo momento. Se realizaron estudios de imagen y hemogramas de control sin que se objetivaran nuevas imágenes sugestivas de complicación o anemia. El paciente presentó una mejoría paulatina de la sensación de tumoración cervical y no necesitó más días de hospitalización por esta complicación.

DISCUSIÓN

Las características especiales de los PICC hacen de ellos una opción cada vez más popular para los tratamientos intravenosos a corto, medio y largo plazo. Actualmente, los PICC se sitúan en

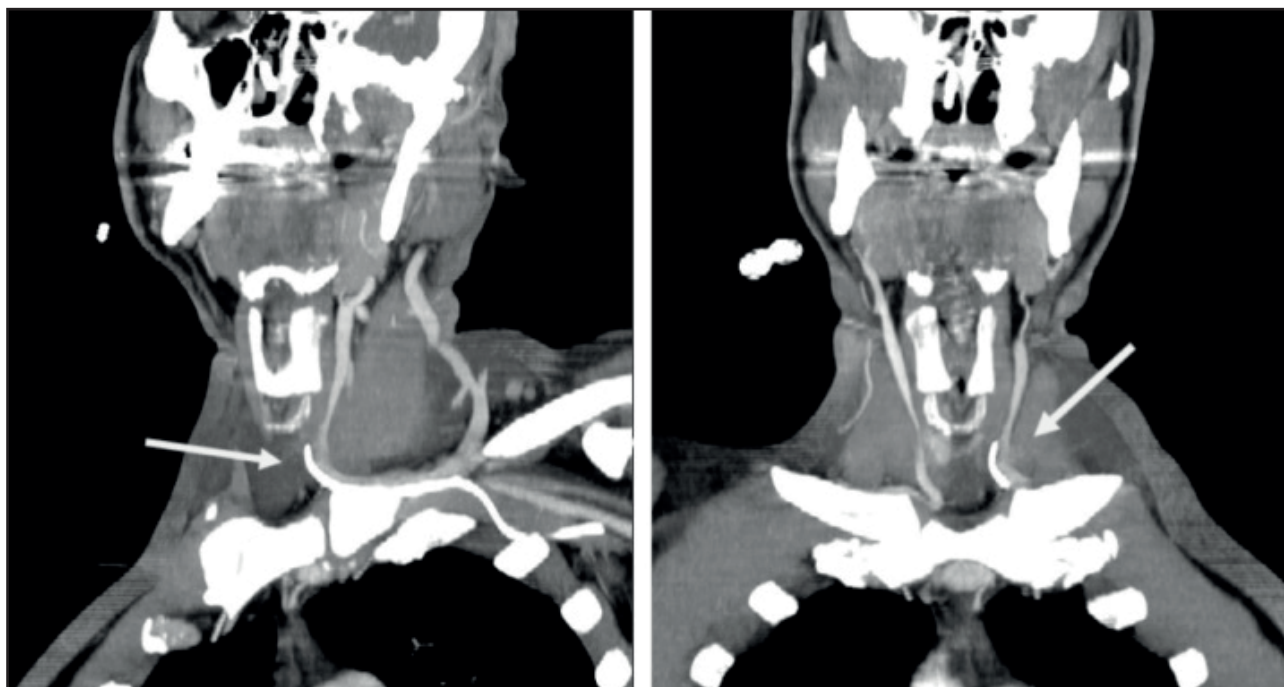


Figura 2.

Cortes coronales de la TC de cuello con contraste urgente. Se observa el recorrido del catéter PICC izquierdo hasta acabar perforando la vena yugular externa ipsilateral (flechas) (TC: tomografía computarizada; PICC: catéter central de inserción periférica).

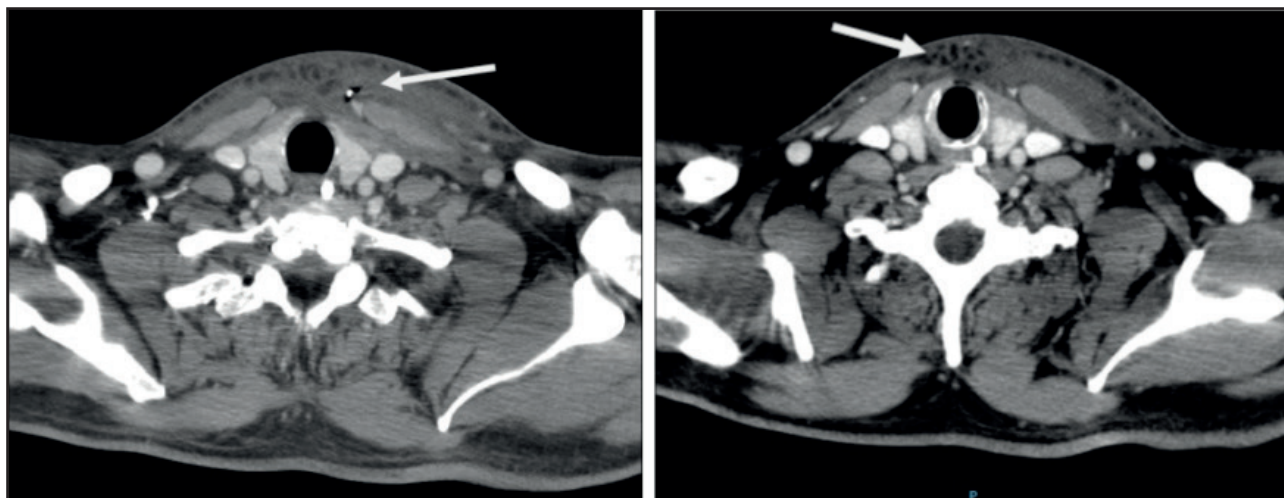


Figura 3.

Cortes axiales de la TC de cuello con contraste urgente. Se objetiva extremo distal del PICC localizado en tejido celular subcutáneo supraclavicular junto a algunas burbujas aéreas y marcado edema de la zona (flechas) (TC: tomografía computarizada; PICC: catéter central de inserción periférica).

las venas más profundas del tercio medio del brazo superior, evitando la zona de flexión del miembro, para lo que el control ecográfico ha supuesto un importante avance. Gracias a ello, aproximadamente un 95-99 % de las canalizaciones que se realizan actualmente son exitosas (4), con un descenso sustancial de

las complicaciones precoces y tardías. Aún así, los PICC poseen riesgos que todo profesional sanitario debe conocer para detectarlos y solventarlos precozmente.

La situación ideal del extremo distal del PICC en la unión cavoatrial no asegura la ausencia de migración del catéter. Algunos

estudios han documentado un desplazamiento del extremo de hasta 9 mm con los movimientos respiratorios y de incluso 21 mm con la abducción y la aducción del brazo (5). Si el extremo distal se sitúa en las cavidades cardíacas, aumenta el riesgo de aparición de arritmia, perforación y taponamiento; si se queda en las zonas más proximales de la vena cava superior, aumenta la probabilidad de trombosis (6).

En este paciente, la verificación de la posición del extremo distal del PICC se hizo mediante radiografía de tórax. Actualmente son preferibles los métodos intraprocedimentales, como el registro electrocardiográfico endocavitario. Es un método cómodo, inocuo, coste-efectivo, seguro y preciso para guiar la colocación adecuada del catéter, y evita riesgos, demoras, costes de reposicionamiento posterior y la exposición a radiaciones ionizantes. Además, es útil en situaciones clínicas en las que la verificación radiológica está contraindicada o es logísticamente difícil (7,8).

El riesgo de complicaciones de los PICC es variable: depende de las características del paciente y del catéter. En un estudio prospectivo de 2002 en el que se analizó lo observado durante 4349 días de uso del PICC, se demostró que las complicaciones más frecuentes fueron la flebitis, la malposición y la migración de la punta, y menos prevalentes, la trombosis local o la bacteriemia (9). Esta proporción podría explicarse teniendo en cuenta que un PICC consiste en un catéter relativamente grueso con un trayecto largo y que discurre a través de un vaso de escaso grosor (generalmente, la vena basilíca o cefálica).

Otros estudios han registrado una proporción similar de complicaciones. Estas solían ocurrir en la primera semana de utilización del PICC y no parecieron estar influidas por factores como la edad del paciente, el profesional de enfermería o la localización de la inserción. Sin embargo, estudios más recientes muestran que en los casos de trombosis venosa local deben considerarse factores como el número de luces y de punciones, el tipo de solución infundida y las características del paciente (antecedentes de cáncer, de tromboembolismo, hipercoagulabilidad...) a la hora de medir el riesgo (10). En los últimos años también se ha visto que la bacteriemia relacionada con catéter es más frecuente en aquellos pacientes que requieren cuidados intensivos (11). La cuarta parte de los casos se deben a la nutrición parenteral total.

Otra complicación posible, aunque mucho menos frecuente, es la perforación, que puede asociarse o no a mediastinitis (12). Además de un posible origen traumático en relación con la canalización, la perforación también se ha visto favorecida por la migración de la punta del PICC. En este sentido, varios estudios han intentado determinar qué brazo es el de elección por su facilidad de acceso o menor riesgo de eventos adversos. Si bien ninguno ha conseguido demostrar una superioridad de un lado sobre el otro, hay autores que refieren una mayor probabilidad de complicaciones cuando se canaliza el brazo izquierdo, como fue nuestro caso. Esto podría deberse a la existencia de una variante de la vena ácigos en algunos pacientes, que aumentaría el riesgo de migración a ese nivel (13). En un caso clínico reportado en Estados Unidos (14), el lugar de perforación fue también la

vena yugular interna izquierda. Sin embargo, aquella se produjo por migración después de varios días desde su colocación y en una paciente con antecedente de mastectomía y linfadenectomía de ese lado. De hecho, alteraciones locales, como la infección de la piel, quemaduras graves o historia reciente de vaciamiento ganglionar, contraindican la inserción de los PICC. Existen otros factores potencialmente implicados en el aumento del riesgo de perforación, como la orientación del catéter respecto a la pared del vaso (debe estar paralelo y no descansar de manera oblicua o perpendicular), la manipulación del PICC mediante el corte del extremo antes de su inserción (hay autores que recomiendan evitarlo si quiere acortarse el catéter) o el tipo de material (la silicona o el poliuretano son más seguros y, por tanto, más utilizados que el polietileno) (15).

En nuestro medio son numerosos los estudios que describen las ya mencionadas complicaciones más frecuentemente encontradas: sospecha de infección, migración de la punta, etc. Sin embargo, no existen apenas casos reportados de perforación venosa por PICC (16). En comparación con los estudios que evalúan los CVC, pocos trabajos han examinado los patrones de uso y el riesgo de complicaciones asociados a los PICC.

Es un hecho que se trata de dispositivos cada vez más presentes en nuestra práctica clínica diaria, por lo que su uso debe ir de la mano de la generación de evidencia científica que permita establecer indicaciones claras y perfiles de pacientes que potencialmente puedan beneficiarse o no de su colocación.

CONCLUSIONES

Los PICC son dispositivos cada vez más utilizados, con un perfil de riesgos y complicaciones muy bajo. Aún así, no están exentos de efectos adversos, entre los que la perforación es uno poco frecuente, pero potencialmente grave y letal. Por ello, es de vital importancia revisar siempre las radiografías de tórax de control antes de comenzar a utilizar el catéter. Los PICC que se insertan en el lado izquierdo pueden tener más tendencia a migrar y perforarse.

Ante el desarrollo rápido de una tumoración en el trayecto del PICC tras su colocación, debe confirmarse rápidamente la presencia o no de perforación mediante un escáner urgente y consultar de manera inmediata a Cirugía Vascular para actuar según su indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Food and Drug Administration. Precautions necessary with central venous catheters. FDA Task Force. FDA Drug Bulletin 1989;15-6.
2. Pallejà-Gutiérrez E, López-Carranza M, Jiménez-Vilches PL. Catéteres venosos de inserción periférica (PICC): un avance en las terapias intravenosas de larga permanencia. *Nutr Clin Med* 2017;XI(2):114-27.
3. Calaña-Continente A. Catéteres venosos centrales en nutrición parenteral total: puesta al día. *Nutr Clin Med* 2017;XI(2):74-95.
4. Nichols I, Humphrey JP. The efficacy of upper arm placement of micro-introducer technique. *J Infus Nurs* 2008;31(3):165-76.

5. Roldan CJ, Paniagua L. Central venous catheter intravascular malpositioning: causes, prevention, diagnosis, and correction. *West J Emerg Med* 2015;16(5):658-64.
6. Maneval RE, Clemence BJ. Risk factors associated with catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with peripherally inserted central catheters: a prospective study: part 2. *J Infus Nurs* 2014;37(4):260-8.
7. Pittiruti M, la Greca A, Scoppettuolo G. The electrocardiographic method for positioning the tip of central venous catheters. *J Vasc Access* 2011;12(4):280-91.
8. Bloemen A, Daniels AM, Samyn MG, et al. Electrocardiographic-guided tip positioning technique for peripherally inserted central catheters in a Dutch teaching hospital: Feasibility and cost-effectiveness analysis in a prospective cohort study. *J Vasc Access* 2018;19(6):578-84.
9. Loewenthal MR, Dobson PM, Starkey RE, et al. The peripherally inserted central catheter (PICC): a prospective study of its natural history after cubital fossa insertion. *Anaesth Intensive Care* 2002;30(1):21-4.
10. Chopra V, Anand SA, Krein SL, et al. Blood stream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Am J Med* 2012;125(8):733-41.
11. Ajenjo MC, Morley JC, Russo AJ, et al. Peripherally inserted central venous catheter-associated bloodstream infections in hospitalized adult patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(2):125-30.
12. Sposato LA, Yap CH, Powar N, et al. Acute mediastinitis secondary to venous perforation by a peripherally inserted central venous catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23(5):672-4.
13. Fernando R, Lee YJ, Khan N, et al. Delayed migration of a peripherally inserted central venous catheter to the azygos vein with subsequent perforation. *BJR Case Rep* 2016;2(2):20150315.
14. Oliver JJ, Connor RE, Powell JR, et al. Delayed migration and perforation of the jugular vein by a peripherally inserted central catheter. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2017;1(4):384-6.
15. Seckold T, Walker S, Dwyer T. A comparison of silicone and polyurethane PICC lines and postinsertion complication rates: a systematic review. *J Vasc Access* 2015;16(3):167-77.
16. Álvarez-Baena L, Duque P, Ramos R, et al. Derrame pleural unilateral tras perforación vascular por catéter venoso central de inserción periférica: utilidad del verde de indocianina en el diagnóstico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2016;63(1):54-7.



Carta al Director

COMENTARIO AL ARTÍCULO: “CUESTIONARIO PARA MEDIR CONDUCTAS ALIMENTARIAS DE RIESGO DE MALNUTRICIÓN POR EXCESO EN ADOLESCENTES”

Sr. Director:

En el número 1 del volumen 37 de la revista *Nutrición Hospitalaria*, el artículo “Cuestionario para medir conductas alimentarias de riesgo de malnutrición por exceso en adolescentes” (1) es relevante porque, como argumentan sus autores, se ha estudiado que las conductas alimentarias constituyen un factor modificable para prevenir la obesidad. A través de la aplicación de este instrumento podrían identificarse patrones de riesgo oportunamente y planear procesos de prevención para esta población.

Sin embargo, existen algunas debilidades metodológicas que deben ser atendidas con el fin de mejorar la rigurosidad del estudio.

En primer lugar, no se ha reportado el proceso de construcción del instrumento sobre sus especificaciones, solo se han señalado las dimensiones, el número de ítems y la escala de respuesta. No se precisan cuáles han sido los indicadores de cada dimensión. Tampoco se reportan los requerimientos de aplicación del instrumento de medida (soporte de administración y tipo de aplicación, entre otros), no se presentan especificaciones e instrucciones en la entrega del material y aspectos relacionados con su seguridad ni se han evidenciado los requerimientos cognitivos, de vocabulario y de accesibilidad de los participantes, y las medidas a emplear para el control de los sesgos de las respuestas (2).

En segundo lugar, respecto a las evidencias de la validez basada en el contenido, se establece que se recurrió a 11 jueces; sin embargo, no se precisa cómo se ha procedido a encontrar dicha evidencia ni proporcionan información sobre qué coeficiente de validez utilizaron para procesar los datos. Al respecto, este tipo de evidencias de validez se caracterizan porque, independientemente del análisis cualitativo de los expertos, es fundamental la valoración cuantitativa de los ítems. Por tanto, considerar solamente la opinión sobre la calidad y la pertinencia de los ítems no aporta información para el proceso de validación, por lo que es imprescindible la aplicación de métodos empíricos para cuantificar este grado de acuerdo (3).

En tercer lugar, la aplicación del estudio piloto se realizó solo en 12 adolescentes; no obstante, la literatura científica sugiere

que sean un mínimo de entre 30 y 50 (4). Este tamaño muestral reducido probablemente influya sobre la calidad, sobre todo cuando el objetivo del estudio piloto es examinar el funcionamiento general del instrumento para detectar, evitar y corregir posibles errores, así como efectuar una primera comprobación de su funcionamiento (2).

En cuarto lugar, se menciona que se seleccionaron submuestras aleatorias, pero no se indica cuál fue el tipo de muestreo que se utilizó ni los criterios de inclusión/exclusión que se emplearon respecto a la muestra original del estudio.

A pesar de haber identificado debilidades metodológicas en el reporte, es relevante destacar que el estudio representa una aproximación valiosa sobre las conductas alimentarias en adolescentes que tienen sobrepeso y que sirve de base para otros estudios que puedan replicarse en Latinoamérica. Además, muchos de los comportamientos que se asocian a enfermedades no transmisibles, como el sobrepeso y la obesidad, se establecen durante la adolescencia (5), de tal manera que la detección precoz de conductas alimentarias no adecuadas y su pronto abordaje ayudarían a frenar la creciente epidemia de este tipo de enfermedades.

Cecilia Salgado-Lévano¹, Hugo González Aguilar²
y Gracia Bueno Salgado³

¹Universidad Marcelino Champagnat. Santiago de Surco, Perú.

²Universidad Autónoma del Perú. Lima, Perú. ³Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrasco-Marín F, Pérez-Villalobos C, Cruzat-Mandich C. Cuestionario para medir conductas alimentarias de riesgo de malnutrición por exceso en adolescentes. *Nutr Hosp* 2020;37(1):37-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02666>
2. Muñiz J, Fonseca-Pedrero E. Diez pasos para la construcción de un test. *Psicothema* 2019;31(1):7-16. DOI: [10.7334/psicothema2018.291](https://doi.org/10.7334/psicothema2018.291)
3. Pedrosa I, Suárez-Álvarez J, García-Cueto E. Evidencias sobre la validez de contenido: avances teóricos y métodos para su estimación. *Acción Psicol* 2013;10:3-20. DOI: [10.5944/ap.10.2.11820](https://doi.org/10.5944/ap.10.2.11820)
4. García-García J, Reding-Bernal A, López-Alvarenga J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación. *Investigación en Educación Médica* 2013;2(8):217-24. DOI: [10.1016/S2007-5057\(13\)72715-7](https://doi.org/10.1016/S2007-5057(13)72715-7)
5. Morales J, Gutiérrez C, Bernui I. Hábitos alimenticios en adolescentes del distrito Mi Perú, Región Callao. *Health Care & Global Health* 2017;1(1):10-7. DOI: [10.22258/hgh.2017.4](https://doi.org/10.22258/hgh.2017.4)