

Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE

Órgano Oficial

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

Editorial

- Dieta sin gluten: luces y sombras 643

Trabajos Originales

Paciente crítico

- Clinical conditions and complications associated with parenteral nutrition use in critically ill patients admitted to an intensive care unit of a general hospital 645

Nutrición artificial

- Nuestra experiencia de ocho años en nutrición parenteral domiciliaria de pacientes adultos 654
Feasibility, safety and outcome of endoscopic gastrostomy in patients with esophageal cancer 660
Control de calidad de la elaboración de nutriciones parenterales: control gravimétrico y de productos utilizados 667

Pediatria

- Validity and reproducibility of a semi-quantitative food frequency questionnaire in Spanish preschoolers — The SENDO project 672
Obesity and cardio-metabolic risk factors among children and adolescents with cerebral palsy 685
Ansiedad en presencia de alimentos en escolares de Baja California Sur 692
Real-world study in infants fed with an infant formula with two human milk oligosaccharides 698
Negative feelings and behaviour are associated with low nutritional level, unhealthy lifestyle, and cardiometabolic risk factors in Chilean schoolchildren.... 707

Nutrición en el anciano

- Use of structural equation models to evaluate the relationship between eating patterns and obesity for elderly people 715
Assessment of the risk of malnutrition due to aspiration pneumonia and oral feeding difficulty 723

Obesidad y síndrome metabólico

- Efecto antihipertensivo, antihiperglucemante y antioxidante de los extractos de *Stevia rebaudiana* Bertoni (variedad criolla INIFAP C01) en ratas Wistar con síndrome metabólico inducido 730
Efecto de una dieta de patrón mediterráneo en la respuesta metabólica secundaria a la pérdida de peso; papel del polimorfismo de un único nucleótido (rs16147) del gen del neuropéptido Y 742
Efectos del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y resolución de comorbilidades: resultados a 5 años 750

- ACYL-CoA synthetase long-chain 5 polymorphism is associated with weight loss and metabolic changes in response to a partial meal-replacement hypocaloric diet 757

- Effect of an aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* on the adiposity of Wistar rats fed a high-fat diet..... 763

- Efecto positivo de un suplemento de propóleo sobre el perfil lipídico, la glucemia y el estado antioxidante hepático en un modelo animal experimental..... 770

Valoración nutricional

- Population specificity affects prediction of appendicular lean tissues for diagnosed sarcopenia: a cross-sectional study..... 776
Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents 786
Body height and its estimation utilizing foot length measurements in Montenegrin adolescents: a national survey 794
Comparación del método CONUT con la VGS y el VEN para la predicción de complicaciones, estancia hospitalaria, readmisiones y mortalidad..... 799

Epidemiología y dietética

- Estilos de ingesta de estudiantes universitarios chilenos: ¿qué hay de nuevo? ... 807
A comparison of the nutritional profile and price of gluten-free products and their gluten-containing counterparts available in the Spanish market..... 814
Alimentación y migración: análisis descriptivo-comparativo del comportamiento alimentario entre chilenos y colombianos residentes en el norte y centro de Chile ... 823

Otros

- Educación alimentaria-nutricional en el Grado de Magisterio: un estudio sobre cambios de conocimientos y hábitos alimentarios 830
Método Delphi para consensuar metodologías educativas para promover la alimentación saludable en adolescentes..... 838
In vivo assessment of the protection conferred by β-glucans from *Pleurotus ostreatus* against the harmful effects of acrylamide intake (Part I) 850
Sarcopenia and inflammation in patients undergoing hemodialysis..... 855

Revisión

- Economic benefit of dietetic-nutritional treatment in the multidisciplinary primary care team..... 863

Artículo Especial

- Guías Clínicas ASPEN-FELANPE: Terapia Nutricional en Pacientes Adultos con Fistulas Enterocutáneas 875

Crítica de Libros

- 101 alimentos saludables para tener en tu casa 886

Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE

Órgano Oficial

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

© Copyright 2020. SENPE y © ARÁN EDICIONES, S.L.

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

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

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

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

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

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

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



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

Suscripciones

C/ Castelló, 128, 1.^o - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

e-mail: suscripc@grupoaran.com

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 19/05-R-CM.

ISSN (versión papel): 0212-1611. ISSN: (versión electrónica): 1699-5198

Depósito Legal: M-34.850-1982

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.^o - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

e-mail: nutricion@grupoaran.com

www.nutricionhospitalaria.org

www.grupoaran.com



www.nutricionhospitalaria.org

Nutrición Hospitalaria

SEÑPE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO

Órgano Oficial

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

Director

José Manuel Moreno Villares

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

Subdirector

Gabriel Olveira Fuster

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

Director Emérito

Jesús M. Culebras Fernández

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

Coordinadores del Comité de Redacción

Daniel de Luis Román

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

Miguel A. Martínez Olmos

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

M.º Dolores Mesa García

Universidad de Granada (Granada)
mdmesa@ugr.es

Consuelo Pedrón Giner

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

María Dolores Ruiz López

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

Francisco J. Sánchez-Muniz

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

Alfonso Vidal Casariego

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

Carmina Wandern-Berghé

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

Comité de Redacción

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

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

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

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

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

Miguel Ángel Cainzos Fernández (Univ. de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela)

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

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

José Antonio Casajús Mallén (Universidad de Zaragoza. Zaragoza)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gonzalo Martín Peña (Hospital de La Princesa. Madrid)

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

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

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

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

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

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

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

Carlos Ortiz Leyba (Hospital Virgen del Rocío. Sevilla)

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

Venancio Palacios Rubio (H. Miguel Servet. Zaragoza)

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

Antonio Pérez de la Cruz (Universidad de Granada. Granada)

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

Pilar Riobó Serván (Fundación Jiménez Díaz. Madrid)

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

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

Jesús Sánchez Nebra (Hospital Montecelo. Pontevedra)

Javier Sanz Valero (Universidad de Alicante. Alicante)

Ernesto Toscano Novella (Hospital Montecelo. Pontevedra)

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

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

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

Salvador Zamora Navarro (Universidad de Murcia. Murcia)

Consejo Editorial Iberoamericano

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

J. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

M. C. Falcao (Revista Brasileña de Nutrición Clínica. Brasil)

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

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

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

J. Klaasen (Revista Chilena de Nutrición. Chile)

G. Kliger (Hospital Universitario Austral. Argentina)

L. Mendoza (Asociación Paraguaya de Nutrición. Paraguay)

Luis A. Moreno (Universidad de Zaragoza. España)

S. Muzzo (Universidad de Chile. Chile)

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

F. J. A. Pérez-Cueto (Universidad de la Paz. Bolivia)

M. Perman (Universidad Nacional del Litoral. Argentina)

J. Sotomayor (Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

H. Vanuucchi (Archivos Latino Americanos de Nutrición. Brasil)

C. Velázquez Alva (Univ. Autónoma Metropolitana. Nutrición Clínica de México. México)

D. Waitberg (Universidad de São Paulo. Brasil)

N. Zavaleta (Universidad Nacional de Trujillo. Perú)

Coordinador
A. Gil Hernández

Univ. de Granada (España)

C. Angarita (Centro Colombiano de Nutrición Integral y Revista Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

E. Atalah (Universidad de Chile. Revista Chilena de Nutrición. Chile)

M. E. Camilo (Universidad de Lisboa. Portugal)

F. Carrasco (Asociación Chilena de Nutrición Clínica y Metabolismo. Universidad de Chile. Chile)

A. Crivell (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

Nutrición Hospitalaria



JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO

Presidencia

Dr. Miguel León Sanz

Vicepresidencia

Lluisa Bordejé Laguna

Secretaría

Rosa Burgos Peláez

Coordinador Comité Científico-Educacional

Cristina Cuerda Compés

Tesorera

M.ª José Sendrós Madroño

Vocales

Miguel Ángel Martínez Olmos
Carmina Wanden-Berghe Lozano
Alicia Moreno Borreguero
Samara Palma Milla

COMITÉ CIENTÍFICO-EDUCACIONAL

Coordinadora

Cristina Cuerda Compés

Secretaría

Pilar Matía Martín

Vocales

Laura Frías Soriano
María Dolores Ruiz López
Clara Vaquerizo Alonso
Pilar Gomis Muñoz
Cleofé Pérez-Portabella Maristany

Coordinador Grupos de Trabajo SENPE

Alfonso Vidal Casariego

Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE

Órgano Oficial

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

Sumario

Vol. 37 Julio-Agosto N.º 4

Editorial

- Dieta sin gluten: luces y sombras 643
R. Martín-Masot, V. M. Navas-López

Trabajos Originales

Paciente crítico

- Condiciones clínicas y complicaciones asociadas al uso de nutrición parenteral en pacientes con enfermedades críticas ingresados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital general
R. F. Silva, M. R. C. G. Novaes, D. B. Guilhem

645

Nutrición artificial

- Nuestra experiencia de ocho años en nutrición parenteral domiciliaria de pacientes adultos
M. Mejías Trueba, H. Rodríguez Ramallo, R. Seisdedos Elcuaz, J. L. Pérez Blanco, P. P. García Luna, P. Serrano Aguayo, A. J. Martínez Ortega, J. L. Pereira Cunill

654

- Viabilidad, seguridad y resultado de la gastrostomía endoscópica en pacientes con cáncer de esófago
A. Laranjo, M. Brito, G. Nunes, C. A. Santos, J. Fonseca

660

- Control de calidad de la elaboración de nutriciones parenterales: control gravimétrico y de productos utilizados
A. Melgarejo Ortúño, R. Romero Jiménez, C. Ortega Navarro, M. Fresno Flores, M. Sanjurjo Sáez

667

Pediatría

- Validación y reproducibilidad de un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo entre preescolares españoles: el proyecto SENDO

- I. Zazpe, S. Santiago, V. de la O, A. Romanos-Nanclares, A. Rico-Campà, N. Álvarez-Zallo, M. Á. Martínez-González, N. Martín-Calvo

672

- Obesidad y factores de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes con parálisis cerebral
S. Barja, C. Le Roy, C. Sepúlveda, M. L. Guzmán, M. Olivarez, M. J. Figueroa

685

- Ansiedad en presencia de alimentos en escolares de Baja California Sur
A. S. Álvarez-Villaseñor, U. Flores-Osuna, J. S. Torres-Barrera, R. Flores-Torrecillas, C. Fuentes Orozco, L. L. Reyes Aguirre, F. J. Barbosa Camacho, M. Chávez Tostado, B. G. Guzmán Ramírez, A. González Ojeda

692

- Estudio en condiciones reales de lactantes alimentados con una fórmula infantil con dos oligosacáridos de leche humana

- E. Román Riechmann, J. M. Moreno Villares, F. Domínguez Ortega, A. Carmona Martínez, L. Picó Sirvent, L. Santana Sandoval, J. Casas Rivero, A. Alshweiki, C. Cercamondi, S. Dahbane, M. L. Vidal-Guevara

698

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 37 Julio-Agosto N.º 4

sumario

Los sentimientos y comportamientos negativos están asociados al bajo nivel nutricional, el estilo de vida poco saludable y factores de riesgo cardiometaobólico en los escolares chilenos P. Delgado-Floody, F. Caamaño-Navarrete, I. P. Guzmán-Guzmán, D. Jerez-Mayorga, A. Cofré-Lizama, C. Álvarez.....	707
Nutrición en el anciano	
Eso de modelos de ecuaciones estructurales para evaluar la relación entre los patrones de alimentación y la obesidad en personas mayores J. E. Corrente, R. V. B. Trombacco, G. Fumes-Ghantous, S. J. Papini, P. M. F. Nunes.....	715
Evaluación del riesgo de desnutrición debido a neumonía por aspiración y dificultad para la alimentación oral S. Sato, H. Takahashi.....	723
Obesidad y síndrome metabólico	
Efecto antihipertensivo, antihiper glucemiantre y antioxidante de los extractos de <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni (variedad criolla INIFAP C01) en ratas Wistar con síndrome metabólico inducido A. Carrera-Lanestosa, J. J. Acevedo-Fernández, M. R. Segura-Campos, R. Velázquez-Martínez, Y. Moguel-Ordóñez.....	730
Efecto de una dieta de patrón mediterráneo en la respuesta metabólica secundaria a la pérdida de peso; papel del polimorfismo de un único nucleótido (rs16147) del gen del neuropéptido Y D. Primo, O. Izaola, J. J. López, E. Gómez, A. Ortolá, E. Delgado, G. Díaz, B. Torres, D. A. de Luis	742
Efectos del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y resolución de comorbilidades: resultados a 5 años S. Junquera Bañares, L. Ramírez Real, J. Camuñas Segovia, M. García-Almenta, K. Llanos Egüez, J. I. Botella Carretero.....	750
El polimorfismo de la ACYL-CoA-sintetasa de cadena larga 5 se asocia a pérdida de peso y cambios metabólicos en respuesta a una dieta hipocalórica parcial de reemplazo O. Izaola-Jáuregui, J. J. López-Gómez, D. Primo-Martín, B. Torres-Torres, E. Gómez-Hoyos, A. Ortolá-Buigues, E. Delgado, D. A. de Luis-Román	757
Efecto del extracto acuoso de <i>Chrysobalanus icaco</i> sobre la adiposidad de ratas Wistar alimentadas con una dieta alta en grasas H. H. P Portela-de-Sá, P. A. Freitas, K. A. Oliveira, Y. A. G. Vasconcelos, R. P. Vasconcelos, S. G. C. Fonseca, E. C. Santos, E. O. B. Pontes, C. S. C. Maia, A. N. Coelho-de-Souza, J. H. Leal-Cardoso, L. C. Brito, A. C. Oliveira	763
Efecto positivo de un suplemento de propóleo sobre el perfil lipídico, la glucemia y el estado antioxidant hepático en un modelo animal experimental M. J. Lisbona-González, C. Reyes-Botella, E. Muñoz-Soto, M. Vallecillo-Rivas, J. Moreno-Fernández, J. Díaz-Castro	770
Valoración nutricional	
La especificidad de la población impacta en la predicción de los tejidos magros apendiculares para la sarcopenia diagnosticada: un estudio transversal A. C. R. Venturini, P. P. Abdalla, A. P. Santos, T. C. Alves, A. S. Carvalho, J. A. P. S. Mota, J. A. G. Marini, F. G. Borges, D. R. L. Machado.....	776
Percentiles de referencia de circunferencia de la cintura, relación cintura-cadera y relación cintura-altura para la obesidad abdominal de los adolescentes macedonios D. Bojanic, M. Ljubojevic, D. Krivokapic, S. Gontarev	786

Nutrición Hospitalaria

Sumario

Vol. 37 Julio-Agosto N.º 4

sumario

Uso de la medida de la longitud del pie como estimación de la estatura en la Encuesta Nacional de Montenegro M. Vukotic	794
Comparación del método CONUT con la VGS y el VEN para la predicción de complicaciones, estancia hospitalaria, readmisiones y mortalidad M. N. García-Vázquez, S. Palma Milla, B. López-Plaza, M. Valero-Pérez, M. Morato-Martínez, C. Gómez-Candela	799
Epidemiología y dietética	
Estilos de ingesta de estudiantes universitarios chilenos: ¿qué hay de nuevo? J. Sánchez Bizama, C. Oda-Montecinos, F. Cova Solar, K. Hemmelmann Fuentes, I. Betancourt Peters, C. Beyle Sandoval	807
Comparación del perfil nutricional y del precio de los productos sin gluten y sus homólogos con gluten disponibles en el mercado español N. Babio, N. Lladó-Bellette, M. Besora-Moreno, G. Castillejo, N. Guillén, F. Martínez-Cerezo, E. Vilchez, E. Roger, P. Hernández-Alonso, J. Salas-Salvadó.....	814
Alimentación y migración: análisis descriptivo-comparativo del comportamiento alimentario entre chilenos y colombianos residentes en el norte y centro de Chile N. Hun, A. Urzúa, A. López-Espinoza.....	823
Otros	
Educación alimentaria-nutricional en el Grado de Magisterio: un estudio sobre cambios de conocimientos y hábitos alimentarios M. Rodrigo Vega, J. M. Ejeda Manzanera	830
Método Delphi para consensuar metodologías educativas para promover la alimentación saludable en adolescentes F. Vio, M. Olaya, A. Fuentes-García, L. Lera.....	838
<i>In vivo assessment of the protection conferred by β-glucans from <i>Pleurotus ostreatus</i> against the harmful effects of acrylamide intake (Part I)</i> B. R. Aguilar-Uscanga, A. Cavazos-Garduño, J. R. Solis-Pacheco, F. Sandoval-García, R. E. Navarro-Hernández, J. C. Serrano-Niño	850
Sarcopenia e inflamación en pacientes sometidos a hemodiálisis E. V. F. Hortegal, J. D. A. Alves, E. J. F. Santos, L. C. R. Nunes, J. C. Galvão, R. F. Nunes, D. A. Lula, S. C. R. Carvalho, A. K. T. C. França, E. M. Santos, A. M. Santos	855
Revisión	
Beneficio económico del tratamiento dietético-nutricional en el equipo multidisciplinario de atención primaria P. Casas-Agustench, I. Megias-Rangil, N. Babio; on behalf of the CODINUCAT Governing Board.....	863
Artículo Especial	
Guías Clínicas ASPEN-FELANPE: Terapia Nutricional en Pacientes Adultos con Fístulas Enterocutáneas J. I. Díaz-Pizarro Graf, V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, A. M. Hall, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler, C. W. Compher	875
Crítica de Libros	
101 alimentos saludables para tener en tu casa J. M. Moreno Villares.....	886

Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO
SENPE

Órgano Oficial

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

Summary

Vol. 37 July-August No. 4

Editorial

- Gluten-free diet: lights and shadows
R. Martín-Masot, V. M. Navas-López 643

Original Papers

Critical patient

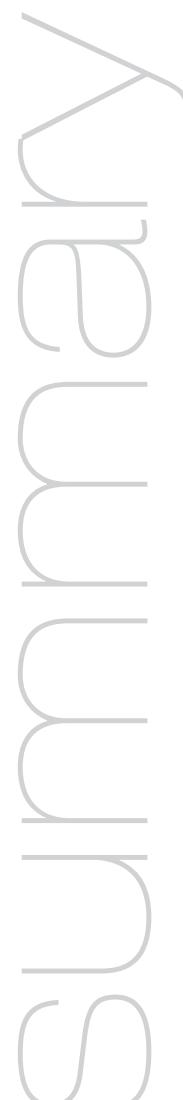
- Clinical conditions and complications associated with parenteral nutrition use in critically ill patients admitted to an intensive care unit of a general hospital
R. F. Silva, M. R. C. G. Novaes, D. B. Guilhem 645

Artificial nutrition

- Our eight-year experience in home parenteral nutrition for adult patients
M. Mejías Trueba, H. Rodríguez Ramallo, R. Seisdedos Elcuaz, J. L. Pérez Blanco, P. P. García Luna, P. Serrano Aguayo, A. J. Martínez Ortega, J. L. Pereira Cunill 654
- Feasibility, safety and outcome of endoscopic gastrostomy in patients with esophageal cancer
A. Larango, M. Brito, G. Nunes, C. A. Santos, J. Fonseca 660
- Quality control of parenteral nutrition compounding: gravimetric and component verification control
A. Melgarejo Ortúño, R. Romero Jiménez, C. Ortega Navarro, M. Fresno Flores, M. Sanjurjo Sáez 667

Pediatrics

- Validity and reproducibility of a semi-quantitative food frequency questionnaire in Spanish preschoolers — The SENDO project
I. Zazpe, S. Santiago, V. de la O, A. Romanos-Nanclares, A. Rico-Campà, N. Álvarez-Zallo, M. Á. Martínez-González, N. Martín-Calvo 672
- Obesity and cardio-metabolic risk factors among children and adolescents with cerebral palsy
S. Barja, C. Le Roy, C. Sepúlveda, M. L. Guzmán, M. Olivarez, M. J. Figueroa 685
- Anxiety in the presence of food in schoolchildren of Baja California Sur
A. S. Álvarez-Villaseñor, U. Flores-Osuna, J. S. Torres-Barrera, R. Flores-Torrecillas, C. Fuentes Orozco, L. L. Reyes Aguirre, F. J. Barbosa Camacho, M. Chávez Tostado, B. G. Guzmán Ramírez, A. González Ojeda 692
- Real-world study in infants fed with an infant formula with two human milk oligosaccharides
E. Román Riechmann, J. M. Moreno Villares, F. Domínguez Ortega, A. Carmona Martínez, L. Picó Sirvent, L. Santana Sandoval, J. Casas Rivero, A. Alshweki, C. Cercamondi, S. Dahbane, M. L. Vidal-Guevara 698



Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 37 July-August No. 4

Summary

Negative feelings and behaviour are associated with low nutritional level, unhealthy lifestyle, and cardiometabolic risk factors in Chilean schoolchildren P. Delgado-Floody, F. Caamaño-Navarrete, I. P. Guzmán-Guzmán, D. Jerez-Mayorga, A. Cofré-Lizama, C. Álvarez.....	707
Nutrition in the elderly	
Use of structural equation models to evaluate the relationship between eating patterns and obesity for elderly people J. E. Corrente, R. V. B. Trombacco, G. Fumes-Ghantous, S. J. Papini, P. M. F. Nunes.....	715
Assessment of the risk of malnutrition due to aspiration pneumonia and oral feeding difficulty S. Sato, H. Takahashi.....	723
Obesity and metabolic syndrome	
Antihypertensive, antihyperglycemic, and antioxidant effects of <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni (creole variety INIFAP C01) extracts on Wistar rats with induced metabolic syndrome A. Carrera-Lanestosa, J. J. Acevedo-Fernández, M. R. Segura-Campos, R. Velázquez-Martínez, Y. Moguel-Ordóñez.....	730
Effect of a Mediterranean-pattern diet on the metabolic response secondary to weight loss; role of the single nucleotide polymorphism (rs16147) of neuropeptide Y D. Primo, O. Izaola, J. J. López, E. Gómez, A. Ortolá, E. Delgado, G. Díaz, B. Torres, D. A. de Luis	742
Effects of gastric bypass on cardiovascular risk and resolution of comorbidities: results at 5 years S. Junquera Bañares, L. Ramírez Real, J. Camuñas Segovia, M. García-Almenta, K. Llanos Egüez, J. I. Botella Carretero.....	750
ACYL-CoA synthetase long-chain 5 polymorphism is associated with weight loss and metabolic changes in response to a partial meal-replacement hypocaloric diet O. Izaola-Jáuregui, J. J. López-Gómez, D. Primo-Martín, B. Torres-Torres, E. Gómez-Hoyos, A. Ortolá-Buigues, E. Delgado, D. A. de Luis-Román	757
Effect of an aqueous extract of <i>Chrysobalanus icaco</i> on the adiposity of Wistar rats fed a high-fat diet H. H. P Portela-de-Sá, P. A. Freitas, K. A. Oliveira, Y. A. G. Vasconcelos, R. P. Vasconcelos, S. G. C. Fonseca, E. C. Santos, E. O. B. Pontes, C. S. C. Maia, A. N. Coelho-de-Souza, J. H. Leal-Cardoso, L. C. Brito, A. C. Oliveira	763
Positive effect of a propolis supplement on lipid profile, glycemia, and hepatic antioxidant status in an experimental animal model M. J. Lisbona-González, C. Reyes-Botella, E. Muñoz-Soto, M. Vallecillo-Rivas, J. Moreno-Fernández, J. Díaz-Castro	770
Nutritional evaluation	
Population specificity affects prediction of appendicular lean tissues for diagnosed sarcopenia: a cross-sectional study A. C. R. Venturini, P. P. Abdalla, A. P. Santos, T. C. Alves, A. S. Carvalho, J. A. P. S. Mota, J. A. G. Marini, F. G. Borges, D. R. L. Machado	776
Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents D. Bojanic, M. Ljubojevic, D. Krivokapic, S. Gontarev	786
Body height and its estimation utilizing foot length measurements in Montenegrin adolescents: a national survey M. Vukotic	794

Nutrición Hospitalaria

Summary

Vol. 37 July-August No. 4

Summary

Comparison of the CONUT method with SGA and NSA for the prediction of complications, hospital stay, readmissions, and mortality M. N. García-Vázquez, S. Palma Milla, B. López-Plaza, M. Valero-Pérez, M. Morato-Martínez, C. Gómez-Candela	799
Epidemiology and dietetics	
Eating styles of Chilean university students: what's new? J. Sánchez Bizama, C. Oda-Montecinos, F. Cova Solar, K. Hemmelmann Fuentes, I. Betancourt Peters, C. Beyle Sandoval	807
A comparison of the nutritional profile and price of gluten-free products and their gluten-containing counterparts available in the Spanish market N. Babio, N. Lladó-Bellette, M. Besora-Moreno, G. Castillejo, N. Guillén, F. Martínez-Cerezo, E. Vilchez, E. Roger, P. Hernández-Alonso, J. Salas-Salvadó.....	814
Food and migration: a descriptive-comparative analysis of food behavior between Chileans and Colombians residing in the north and center of Chile N. Hun, A. Urzúa, A. López-Espinoza.....	823
Others	
Food/nutrition education in the teaching degree curriculum: a study on changes in knowledge and eating habits M. Rodrigo Vega, J. M. Ejeda Manzanera	830
Delphi method to reach consensus on education methods to promote healthy eating behaviors in adolescents F. Vio, M. Olaya, A. Fuentes-García, L. Lera	838
<i>In vivo</i> assessment of the protection conferred by β -glucans from <i>Pleurotus ostreatus</i> against the harmful effects of acrylamide intake (Part I) B. R. Aguilar-Uscanga, A. Cavazos-Garduño, J. R. Solis-Pacheco, F. Sandoval-García, R. E. Navarro-Hernández, J. C. Serrano-Niño	850
Sarcopenia and inflammation in patients undergoing hemodialysis E. V. F. Hortegal, J. D. A. Alves, E. J. F. Santos, L. C. R. Nunes, J. C. Galvão, R. F. Nunes, D. A. Lula, S. C. R. Carvalho, A. K. T. C. França, E. M. Santos, A. M. Santos	855
Review	
Economic benefit of dietetic-nutritional treatment in the multidisciplinary primary care team P. Casas-Agustench, I. Megías-Rangil, N. Babio; on behalf of the CODINUCAT Governing Board	863
Special Article	
ASPEN-FELANPE Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients with Enterocutaneous Fistula J. I. Díaz-Pizarro Graf, V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, A. M. Hall, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler, C. W. Compher	875
Book Review	
101 alimentos saludables para tener en tu casa J. M. Moreno Villares	886



Dieta sin gluten: luces y sombras

Gluten-free diet: lights and shadows

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad crónica y sistémica cuya incidencia está aumentando en los últimos años, situándose la prevalencia mundial de la enfermedad en torno al 1-3 % (1). Actualmente, el único tratamiento es un cambio en el estilo de vida mediante la instauración de una dieta sin gluten (DSG) estricta que, normalmente, en pocos días o semanas produce una mejoría clínica que precede a la normalización serológica y también a la desaparición de la atrofia vellositaria característica de la enfermedad (2). Actualmente hay en marcha multitud de estudios sobre el enfoque terapéutico de la enfermedad, tanto a nivel de la “cascada inmunológica” como a nivel de la barrera intestinal, los *triggers* ambientales o la inducción de tolerancia al gluten (3). No obstante, el hecho de que la DSG sea el único tratamiento disponible hace indispensable su correcta realización y un adecuado seguimiento, puesto que, aunque no es en términos generales de fácil cumplimiento (4), la falta de adherencia a la DSG puede dar lugar a la aparición de una enteropatía asociada al linfoma de células T, entre otras cosas (5).

En este número de la revista *Nutrición Hospitalaria* se publica un trabajo (6) sobre la CELIAC-BASE, la primera base de datos española sobre productos sin gluten (PSG), comparando su valor nutricional y el precio frente a los productos homólogos con gluten que hay en el mercado. Los autores destacan, por una parte, las diferencias en cuanto a la composición de macro y micronutrientes de los productos analizados, con un menor porcentaje de proteínas y, en algunos PSG, un mayor contenido de grasas y azúcar, y por otra parte, las diferencias respecto al precio de los PSG, siendo el precio hasta un 586 % mayor en algunos productos, como la pasta. En España, y según el “Informe de precios sobre productos sin gluten” (7) de la Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE), esto puede suponer un aumento de 910 euros anuales en la cesta de la compra para las familias con un enfermo celiaco.

Si bien la DSG es actualmente el único tratamiento para la EC, hay una moda creciente que consiste en hacer este tipo de dieta, debido en parte a la adopción de dicha dieta por *celebrities* o deportistas famosos, que no se fundamenta en razones científicas (8). No en vano, estudios de tendencias de búsquedas en *Google* sitúan la búsqueda de la DSG muy por encima de, por ejemplo, las búsquedas relacionadas con la dieta mediterránea (9), y otros trabajos señalan que en países como Estados Unidos, hasta el 20 % de la población consume una DSG (10).

Respecto a la composición de los PSG, otros estudios (11) también han descrito diferencias en cuanto a sus contrapartes con gluten, debido al intento de mejorar la textura y la palatabilidad (12) o a las características de los alimentos que se usan como sustitutos del gluten. Se han descrito diferencias en cuanto a cifras de sobrepeso y obesidad por exceso de grasas y azúcares simples (13). Si bien dicha afirmación es objeto de controversia (14), en la EC es fundamental no solo una monitorización estrecha del correcto cumplimiento de la dieta sino también un seguimiento nutricional adecuado de aquellos pacientes que realizan correctamente la DSG, sobre todo en relación con el diagnóstico.

Aunque un pequeño porcentaje de pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales puedan beneficiarse de una DSG, en parte debido a la reducción de los monosacáridos, oligosacáridos, disacáridos fermentables y

editorial

polioles (FODMAP) presentes en los PSG, no hay razón para seguir esta dieta salvo en la EC y, en ocasiones, en caso de sensibilidad al gluten no celiaca (8). Debido a los efectos nocivos y a los desbalances nutricionales que puede presentar una DSG mal cumplimentada, es necesario, por una parte, restringir la dieta únicamente a quien la necesita y, por otra, incorporar dietistas nutricionistas (15) al seguimiento de la EC, a fin de conseguir un mejor control dietético y un mejor balance de macro y micronutrientes a medio y largo plazo. Probablemente, la mayor demanda de PSG y la mayor concienciación social hagan que el precio de los PSG disminuya. Con todo esto, actualmente, la EC precisa de la luz de una DSG bien realizada, y es nuestra labor atenuar las sombras que dificultan su correcta adecuación o realización. Hasta el advenimiento de nuevos tratamientos, y debido al aumento en la incidencia de la enfermedad, es fundamental continuar diseñando iniciativas y estudios como el que en este número se presenta.

Rafael Martín-Masot y Víctor Manuel Navas-López

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno Infantil.

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Bibliografía

1. Kivelä L, Kurppa K. Screening for coeliac disease in children. *Acta Paediatr* 2018;107:1879-87. DOI: 10.1111/apa.14468
2. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004;79:669-73. DOI: 10.1093/ajcn/79.4.669
3. Hardy J, Lewis D, Newnham ED. Investigational drug therapies for coeliac disease – where to from here? *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:225-33. DOI: 10.1080/13543784.2018.1438407
4. Barratt SM, Leeds JS, Sanders DS. Quality of life in Coeliac Disease is determined by perceived degree of difficulty adhering to a gluten-free diet, not the level of dietary adherence ultimately achieved. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:241-5.
5. Silano M, Volta U, Vincenzi A De, Dessi M, Vincenzi M De, Gasbarrini G, et al. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:972-6. DOI: 10.1007/s10620-007-9952-8
6. Babio N, LLadó N, Besora-Moreno M, Castillejo G, Guillén N, Martínez-Cerezo F, et al. A comparison of the nutritional profile and price of gluten-free products and their gluten-containing counterparts available in the Spanish market. *Nutr Hosp* 2020;37(4):814-22. DOI: 10.20960/nh.03016
7. FACE. Informe de precios sobre productos sin gluten. 2020. Disponible en: www.celiacos.org.
8. Dieterich W, Zopf Y. Gluten and FODMAPS-sense of a restriction/when is restriction necessary? *Nutrients* 2019;11. DOI: 10.3390/nu11081957
9. Kamiński M, Skonieczna-Żydecka K, Nowak JK, Stachowska E. Global and local diet popularity rankings, their secular trends and seasonal variation in Google Trends data. *Nutrition* 2020;79-80:110759. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110759
10. Reilly NR. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. *J Pediatr* 2016;175:206-10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.014
11. Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Churruga I, Simon E. Nutritional Differences Between a Gluten-free Diet and a Diet Containing Equivalent Products with Gluten. *Plant Foods Hum Nutr* 2014;69:182-7. DOI: 10.1007/s11130-014-0410-4
12. Gallagher E, Gormley T, Arendt E. Recent advances in the formulation of gluten-free cereal-based products. *Trends Food Sci Technol* 2004;15:143-52. DOI: 10.3389/fnut.2018.00116
13. Więch P, Chmiel Z, Bazaliński D, Salacińska I, Bartosiewicz A, Mazur A, et al. The relationship between body composition and a gluten free diet in children with celiac disease. *Nutrients* 2018;10(11):1817. DOI: 10.3390/nu10111817
14. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: Clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:528-31. DOI: 10.1097/MPG.0b013e-3182276d5e
15. Fok CY, Holland KS, Gil-Zaragozano E, Paul SP. The role of nurses and dietitians in managing paediatric coeliac disease. *Br J Nurs* 2016;25:449-55. DOI: 10.12968/bjon.2016.25.8.449



Trabajo Original

Paciente crítico

Clinical conditions and complications associated with parenteral nutrition use in critically ill patients admitted to an intensive care unit of a general hospital *Condiciones clínicas y complicaciones asociadas al uso de nutrición parenteral en pacientes con enfermedades críticas ingresados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital general*

Renata Ferreira Silva¹, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes² and Dirce Bellezi Guilhem³

¹Department of Health. Distrito Federal. Brasília, Brazil. ²Health Sciences Graduate Program. Universidade de Brasília (UnB). College of Health Sciences, Health Sciences Education and Research Foundation – ESCS/Fepecs, Distrito Federal. Brasília, Brazil. ³Health Sciences and Nursing Graduate Program. Laboratory of Bioethics, Research Ethics and Scientific Integrity. Universidade de Brasília (UnB). Distrito Federal. Brasília, Brazil

Abstract

Objective: the aim of this study was to evaluate the clinical conditions, the existing complications, and the drug prescription profile of patients who received parenteral nutrition in the intensive care unit.

Material and methods: this retrospective, analytical cohort study was carried out among individuals admitted to a public general hospital ICU. For data collection, the electronic medical records for the entire period of inpatient treatment were analyzed.

Results: in total, 213 individuals who had received parenteral nutrition for a period greater than 48 hours were included in the study. Most participants were male and mean age was < 60 years; death occurred in 75 % of patients, and abdominal surgery was the main indication for parenteral nutrition. Hyperglycemia was the most common complication. The Mann-Whitney test showed that the individuals who died were using a higher number of medications. The increased use of medications correlated with use of PN and led to an increase in hospital length of stay and death rate (p-value < 0.001). There was a higher proportion of deaths among patients using standard parenteral nutrition solutions (76.9 %) as compared to the period when patients started receiving custom-made parenteral nutrition solutions (71.7 %). However, there was no statistical evidence of the association between type of nutrition and the outcome of death (p-value = 0.395).

Conclusions: custom-made parenteral nutrition may result in benefits for the patients, such as a decrease in the number of medications used. The relationship between type of nutrition and the outcome of death did not prove to be statistically significant.

Keywords:

Intensive care unit. Critical care. Complications. Parenteral nutrition. Hospital mortality.

Received: 16/01/2020 • Accepted: 17/02/2020

Author's contribution: MRCGN contributed to the planning, work group organization, analysis, data interpretation, critical reviewing, and final approval of the study. RFS contributed to the planning, analysis, data interpretation, critical reviewing, and final approval of the study. DBG contributed to the planning, analysis, data interpretation, critical reviewing, and final approval of the study.

The study project was approved by the Research Ethics Committee of the State Health Department of Brasilia, Brazil. Patient information collected during the study will remain confidential.

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

This article is part of the doctoral thesis of the first author.

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

Silva RF, Novaes MRCG, Guilhem DB. Clinical conditions and complications associated with parenteral nutrition use in critically ill patients admitted to an intensive care unit of a general hospital. Nutr Hosp 2020;37(4):645-653

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03004>

Correspondence:

Renata Ferreira Silva. Department of Health. Distrito Federal. Brasilia, Brazil
e-mail: enf.renatasilva@gmail.com

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio fue evaluar las condiciones clínicas, las complicaciones existentes y el perfil de prescripción de medicamentos de los pacientes que recibieron nutrición parenteral en la unidad de cuidados intensivos.

Material y métodos: este estudio de cohortes analítico y retrospectivo se llevó a cabo entre individuos ingresados en una UCI de un hospital público general. Para la recopilación de datos se analizaron los registros médicos electrónicos de todo el período de tratamiento hospitalario.

Resultados: en total se incluyeron en el estudio 213 individuos que habían recibido nutrición parenteral durante un período superior a 48 horas. La mayoría de los participantes eran hombres y la edad media era < 60 años; se produjo la muerte en el 75 % de los pacientes y la cirugía abdominal fue la principal indicación de la nutrición parenteral. La hiperglucemia fue la complicación más común. La prueba de Mann-Whitney mostró que las personas que murieron estaban usando una mayor cantidad de medicamentos. El aumento en el uso de medicamentos se correlacionó con el uso de la PN y condujo a un aumento de la duración de la estancia hospitalaria y de la mortalidad (valor $p < 0,001$). Hubo una mayor proporción de muertes entre los pacientes que usaron soluciones de nutrición parenteral estándar (76,9 %) en comparación con el período en que los pacientes comenzaron a recibir soluciones de nutrición parenteral hechas a medida (71,7 %). Sin embargo, no hubo evidencia estadística de la asociación entre el tipo de nutrición y el resultado de la muerte (valor $p = 0,395$).

Conclusiones: la nutrición parenteral hecha a medida puede generar beneficios para los pacientes, como una disminución de la cantidad de medicamentos utilizados. La relación entre el tipo de nutrición y el resultado de la muerte no resultó ser estadísticamente significativa.

Palabras clave:
 Unidad de cuidados intensivos.
 Cuidados críticos.
 Complicaciones.
 Nutrición parenteral.
 Mortalidad.
 Hospitalaria.

INTRODUCTION

The intensive care unit (ICU) is intended for critically ill individuals and those who require specialized, complex care and continuous monitoring. The technology, devices and equipment involved help health care professionals make quick decisions to benefit severely ill patients (1).

Despite all the technology available in ICUs, patients in specific health situations—such as trauma patients, patients with severe infections, or those in the postoperative period after major surgery—are more susceptible to failing to respond to treatment due to a high risk of malnutrition during inpatient management (2). This malnutrition may contribute to immunosuppression and increase the risk of reduction in nutrient absorption by the intestine, thus leading to several complications that range from susceptibility to pressure injury development to decreased muscle mobility (3).

Nutritional therapy is part of the treatment provided to hospitalized patients, and is essential for their recovery. When nutrient supply is lower than required by patients, their nutritional status may worsen, which may lead to malnutrition. Studies have shown that malnutrition in critically ill individuals is a risk factor for increased mortality, longer hospital length of stay, and even the occurrence of complications such as organ dysfunction (3-5).

Most patients admitted to an ICU are unable to receive oral nutrition. This may be due to their underlying pathology or orotracheal intubation, among other factors. When oral nutrition is impossible, patients must receive enteral or parenteral nutrition. Enteral nutrition (EN) is regulated by Resolution n. 63/2000 of the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA, from the Portuguese *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*) and is the most appropriate nutritional therapy for individuals whose ability to eat is severely compromised, as it maintains gastrointestinal tract function as the diet is administered through a nasoenteral or percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube or similar (3,5).

Parenteral nutrition (PN) is indicated when the patient is unable to receive food through the digestive system due to inaccessibility

or low functionality. PN may be administered as partial (PPN) or total (TPN) parenteral nutrition. Partial parenteral nutrition consists of amino acids, carbohydrates, minerals and vitamins. It is administered through a peripheral venous access due to its low osmolarity and shorter infusion period, when compared to TPN. TPN may have higher osmolarity and is more complete in caloric and nutritional terms for critically ill patients when compared to PPN, as it also includes lipids (3,6).

The disadvantage of using PN is a higher risk of bacterial translocation, mainly due to bowel disuse, and a higher risk of infectious complications, including central venous catheter-related bloodstream infections, as well as venous access-related mechanical problems and metabolic or electrolyte changes, dehydration and hyperglycemia (3,5-10). Parenteral nutrition is regulated by Administrative Rule n. 272/1998 of the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) (3).

PN may either consist of premixed/standard solutions or custom-made products made in the hospital or a specialized pharmacy, ready for immediate use. The standard PN obtained from different laboratories consists of amino acid solutions with or without electrolytes, and lipid solutions at 10 % or 20 %, always at fixed concentrations, with macro and micronutrients supplied in multi-chamber bags by the manufacturer (7,11).

The choice of a PN origin is associated with the assessment of benefits, associated safety-related risks (contamination and the possibility of infection), and costs to the patient and institution (7,12). Critically ill individuals admitted to intensive care units undergo invasive procedures, are exposed to polypharmacy, and have complex clinical pictures requiring the use of medications and parenteral nutrition, often jointly through a venous access with continuous infusion. The study of these conditions may increase the safety of hospital procedures that critically ill patients undergo (13).

The aim of this study was to perform a survey of the epidemiological aspects, and to evaluate the clinical conditions, existing complications and drug prescription profile of patients receiving parenteral nutrition in the intensive care unit of a general hospital in Brasília, Brazil.

METHODS

This was a retrospective, analytical cohort study, also considering epidemiological aspects, carried out among individuals admitted to a public general hospital ICU in Brasília, Brazil, from March 2010 to December 2016. All individuals who were hospitalized for more than 48 hours in the intensive care unit were included in the study. Electronic medical records were investigated to provide additional information and to check out existing data. Individuals whose electronic medical records could not be found, or were incomplete, due to errors in the recording of data at admission to hospital were excluded, causing a loss of 18 % of the potential participants.

To achieve the study objectives a data collection form was created, which contained the information related to the overall evaluation of the participants. During data collection, the information obtained consisted of medical and nursing progress notes and prescriptions. As PN use varied among the patients included in the study, the median prescription was established during the period of parenteral nutrition use. For the other variables, all information was considered regarding the hospitalization period during which the patient received PN.

The data collection tool was created using the following variables: a) sociodemographic characteristics: registration number, age, origin, outcome (discharge/transfer or death), associated syndromal and nosological diagnoses, and hospital length of stay; b) evaluation of the parenteral nutrition therapy prescription: indication, access route used for administration and type of parenteral nutrition (standard or custom-made PN); c) clinical situations at the time of nutritional therapy prescription: unstable hemodynamics, acute pulmonary edema, patients with anuria but who were not receiving dialysis, presence of severe electrolyte and metabolic disorders; d) complications due to nutritional therapy use: local or systemic secondary infection due to central venous access use, glycemic disorders, significant electrolyte losses, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis or cholestasis; e) drug interaction assessment of the PN-drug association: name of the prescribed drug, dosage, administration route, ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification of prescribed drugs, and prescription of drugs from clinical trials which were not registered in Brazil at that time.

A description of the variables and their distribution over time was undertaken for the statistical analysis. For that purpose, qualitative variables were expressed as frequency distribution and percentage (relative frequency). Quantitative variables were

expressed as mean and standard error of the mean. The Shapiro-Wilk test was applied to quantitative variables to verify whether the data had a normal distribution. The associations between qualitative variables were verified by the chi-squared test, and for the quantitative variables their correlation was analyzed. As the normality of the data was not assumed, Spearman's correlation was used, while the non-parametric Mann-Whitney test was used for comparisons between groups.

Finally, the graphical representation was carried out using box-plots as a complement for the comparative analyses between groups. The Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) software, version 23.0, and Microsoft Excel® 2013 were used to analyze the data. Analyses with a p-value < 0.05 were considered significant. The study project was approved by the Research Ethics Committee of the Department of Health of Brasília, Brazil, ensuring the confidentiality of the information collected.

RESULTS

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS

The study included 213 subjects who received parenteral nutrition for a period > 48 hours. The sample consisted of 121 (57 %) individuals under 60 years of age and 92 (43 %) over 60 years of age, of whom 118 were males (55.4 %) and 95 (44.6 %) females (Table I).

Of all the years analyzed, 2011 had the highest number of patients included in the study, when almost one-third of the subjects were assessed. A total of 17 (8 %) individuals were assessed in 2010, 64 (30 %) in 2011, 10 (4.7 %) in 2012, 30 (14.1 %) in 2013, 38 (17.8 %) in 2014, 36 (16.9 %) in 2015, and finally 18 (8.5 %) in 2016.

Regarding the diagnoses, 1,229 medical diagnoses were found, of which each patient had at least two. Diagnoses found in the ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th edition), Chapter XI, representing digestive tract diseases, were identified 363 times, followed by diagnoses from Chapter X, diseases of the respiratory system, which were identified 268 times.

Hospitalization time was divided into 5-day intervals, and the interval with the highest prevalence was that from 11 to 15 days in 37 individuals (17.4 %), followed by 6 to 10 days in 36 (16.9 %). There were 16 cases (7.5 %) with a hospital length of stay > 60 days (Table I).

Table I. Critically ill patients' age, length of in-hospital stay, number of diagnoses, and total medications/year, represented by mean ± standard error of the mean. Brasília, 2010-16

Year	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Age	60 ± 5	50 ± 2	58 ± 7	55 ± 3	63 ± 2	55 ± 3	58 ± 4
Length of in-hospital stay	39 ± 10	23 ± 2	28 ± 8	31 ± 7	32 ± 3	25 ± 3	23 ± 3
Number of diagnoses	5 ± 0	6 ± 0	7 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0
Total medications	16 ± 1	15 ± 1	16 ± 1	17 ± 1	14 ± 0	13 ± 0	12 ± 0

Inpatient hospitalizations are controlled by the Department of Health of the Federal District (SES/DF) Intensive Care Unit (ICU) bed regulation center. Patients may be from the hospital itself, the hospitals of the public health network of the Federal District, or from the private network contracted by the SES/DF. The hospital emergency unit was responsible for 52 (24.4 %) of the referred patients, followed by the surgical center in 48 cases (22.5 %), and the in-patient wards, with a total of 33 (15.4 %) from the hospital itself. There were 71 (33.4 %) individuals from public hospitals located in Brasília and the Federal District, and 9 (4.2 %) individuals from private hospitals.

For the purposes of analysis, outcome was differentiated as discharged (discharge to the ward or transfer to another ICU) or death. On average, approximately three-quarters of the individuals died, but this proportion varied from year to year, as shown in table II: all individuals analyzed in 2012 died, whereas there was a mortality rate of 50 % in 2015. In 2010, there were 2 (11.8 %) discharges and 15 (88.2 %) deaths; in 2011, 17 (26.6 %) discharges and 47 (73.4 %) deaths; in 2012 all individuals ($n = 10$) died; in 2013, there were 9 (30 %) discharges and 21 (70 %) deaths; in 2014 there were 4 (10.5 %) discharges and 34 (89.5 %) deaths; in 2015, there were 18 discharges (50 %) and 18 (50 %) deaths, and finally in 2016 there were 4 (22.2 %) discharges and 14 (77.8 %) deaths.

EVALUATION OF THE PARENTERAL NUTRITION THERAPY PRESCRIPTION

Regarding the indication of nutritional therapy prescription, the main indication was abdominal surgery with 94 indications,

intolerance to enteral nutrition in 48 cases, and peritonitis in 47 cases. The other indications were related to pancreatitis, abdominal distension, surgery in the cervical region, upper digestive bleeding, high gastric residual volumes through the nasogastric tube, persistent diarrhea, increase in calorie intake, intestinal obstruction, vomiting, reduced intestinal transit to promote wound healing, enteric fistula, abdominal trauma, tracheal fistula, and megaesophagus. Of all individuals assessed, 27 (13 %) had PN indicated for more than one reason.

The access route used for TPN administration in 171 (80.3 %) individuals was the subclavian vein, followed by the internal jugular vein in 27 (12.7 %), and the femoral vein in 15 (7 %) individuals. The catheter used in 100 % of the cases was a double-lumen catheter, which is the standard type used by the public health network of the Federal District. The type of parenteral nutrition provided to patients was selected according to the current supply contract: the standard parenteral nutrition was supplied from 2010 to 2013 and the custom-made parenteral nutrition, supplied by an outsourced company, was provided from 2014 on, and was still being supplied when the study ended in 2016. Thus, a total of 121 (56.8 %) individuals received standard parenteral nutrition and 92 (43.2 %) received custom-made parenteral nutrition.

CLINICAL SITUATIONS AT THE TIME OF NUTRITIONAL THERAPY PRESCRIPTION

Regarding the clinical situations at the time of parenteral nutrition use, there were 73 (34 %) individuals with severe electrolyte and metabolic disorders; 56 individuals (27 %) with hemodynamic instability; 17 (8 %) were anuric; and a mere 4 individuals (2 %)

Table II. p-value test for some variables, and outcome in critically ill individuals.
Brasília, 2010-16

	Outcome				p-value	
	Discharge / Transfer (n = 54)		Death (n = 159)			
	Freq.	%	Freq.	%		
Sex	Male	35	29.7 %	83	70.3 %	0.107
	Female	19	20.0 %	76	80.0 %	
Was the patient anuric?	Yes	1	5.9 %	16	94.1 %	0.054
	No	53	27.0 %	146	73.0 %	
Was the patient undergoing hemodialysis?	Yes	1	7.1 %	13	92.9 %	0.105
	No	53	27.0 %	146	73.0 %	
Did the patient have any severe electrolyte and metabolic disorders?	Yes	11	15.1 %	62	84.9 %	0.013
	No	43	30.7 %	97	69.3 %	
Was there local or systemic secondary infection due to venous access use?	Yes	3	21.4 %	11	78.6 %	0.727
	No	51	25.6 %	148	74.4 %	
Were there glycemic disorders?	Yes	25	16.9 %	123	83.1 %	0.000
	No	29	44.6 %	36	55.4 %	

were receiving hemodialysis. There were no cases of acute pulmonary edema.

COMPLICATIONS DUE TO NUTRITIONAL THERAPY USE

Regarding the possible complications due to nutritional therapy use, there were no cases of significant electrolyte loss, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis or cholestasis among the individuals who received parenteral nutrition. Secondary infections related to central venous access use were mentioned in the medical records in only 14 cases (7 %), although the authors suspect under-reporting. Glycemic disorders were the complications found most frequently, with 148 (69 %) cases, and consisted of hyperglycemia, hypoglycemia, or both.

PATIENT'S PRESCRIPTION ASSESSMENT

The drugs prescribed to the individuals were classified according to the ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification. No drugs from clinical trials not listed by the Department of Health of the Federal District were identified. The mean number of prescribed drugs was calculated separately per year, as shown in table I.

A total of 3,156 drugs was prescribed during the study period. Regarding the type of medication used, the most frequently prescribed classes of medication were for the digestive tract and metabolism, with 31.62 % (ATC classification = A), followed by drugs for the nervous system class with 18.85 % (ATC classifi-

cation = N), and thirdly the antimicrobial class for systemic use, with 17.68 % (ATC classification = J) of the total drugs prescribed.

There were some associations between variables and an individual's clinical outcome (discharge or death). Despite the higher death rate observed in women (80 % vs. 70.3 % in men), there was no correlation between outcome and sex. Since five variables did not show any cases (acute pulmonary edema, drug not listed by SES-DF, significant electrolyte losses, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis, and cholestasis), the chi-squared test was not performed.

All individuals who were hemodynamically unstable died; accordingly, this variable is associated with outcome ($p\text{-value} < 0.000$). Individuals with severe metabolic disorders were more likely to die than those without them. This association between severe electrolyte and metabolic disorders and outcome was also significant ($p\text{-value} = 0.013$). Glycemic disorder was also associated with outcome ($p\text{-value} < 0.000$).

In the case of patients who were anuric, were receiving hemodialysis, or had a secondary infection due to the use of a venous access, although the descriptive analysis showed a greater probability of death, there was no significant association with outcome ($p\text{-value} = 0.054$, $p\text{-value} = 0.105$, and $p\text{-value} = 727$, respectively, as shown in table II).

The normality test showed that a normal distribution could not be assumed for the following variables: length of hospital stay, number of diagnoses, and total number of medications. As a Gaussian distribution was assumed only for the variable of age, it was not possible to use parametric tests. Hence, nonparametric tests were applied to the analyses, as well as the nonparametric Spearman's correlation.

Spearman's nonparametric correlation (Spearman's rho) was applied to identify the associations between quantitative variables,

Table III. Correlations according to Spearman's rho for the variables age, total number of medications, number of diagnoses, and hospital length of stay

Correlations					
		Age	Total number of medications	Number of diagnoses	Hospital length of stay
Age	Spearman's rho	1.000	-0.159	-0.052	0.009
	p-value	.	0.020	0.449	0.901
	n	213	213	213	213
Total number of medications	Spearman's rho	-0.159	1.000	0.059	0.186*
	p-value	0.020	.	0.389	0.006
	n	213	213	213	213
Number of diagnoses	Spearman's rho	-0.052	0.059	1.000	0.195*
	p-value	0.449	0.389	.	0.004
	n	213	213	213	213
Hospital length of stay	Spearman's rho	0.009	0.186*	0.195*	1.000
	p-value	0.901	0.006	0.004	.
	n	213	213	213	213

*Significant correlations at the 0.01 level.

as a normal distribution of these variables could not be assumed. When analyzing the correlations between quantitative variables, it was observed that age had an inversely proportional association with the total number of medications used by the patient. The strength of this association, however, although significant, is weak. There is no significant correlation between age and number of diagnoses or hospital length of stay.

In addition to the inversely proportional association with age, the total number of medications is also correlated with hospital length of stay. The variables are directly proportional, as the higher the number of medications, the longer the hospital length of stay tends to be. The intensity of this correlation is weak. Regarding the number of diagnoses, it is associated only with hospital length of stay. The two variables are directly proportional, that is, the higher the number of diagnoses, the longer hospital length of stay tends to be, but the intensity of the correlation is weak, as shown in table III.

Although the individuals who died had an older mean age than those who were discharged or transferred (56.97 and 52.56, respectively), this difference was not significant (p -value = 0.118). This comparison was carried out using Student's t-test for the comparison of means, and equal variances were assumed between the groups (Levene's test was not significant, with a p -value = 0.665).

The Mann-Whitney test revealed a significant difference in the total number of medications between the individuals who died and those who were discharged or transferred (p -value = 0.018). Those who died used a higher number of medications. A similar situation occurs when we analyze the number of diagnoses, as those who died had a higher number of diagnosed comorbidities. This difference between groups was also significant (p -value < 0.000).

Figure 1 shows that the individuals who died were mostly among those who received the highest number of medications.

One can observe from the above graph that the highest number of deaths was among the individuals being prescribed the

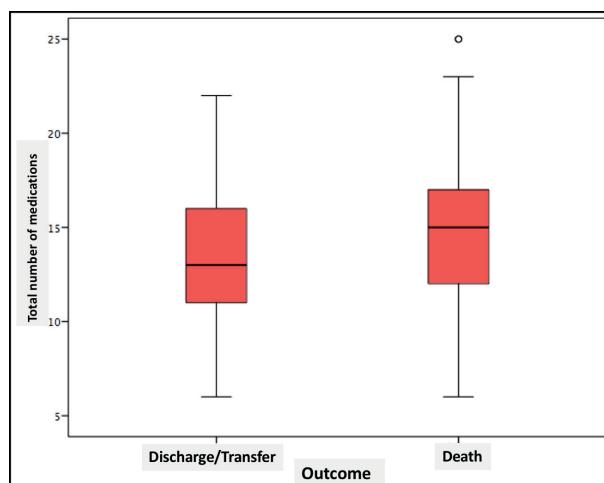


Figure 1.

Boxplot chart displaying total number of medications and outcome in critically ill individuals. Brasília, 2010-16.

most medications. The Mann-Whitney test showed there was a significant difference between the number of drugs prescribed to the individuals who died and to those who were discharged or transferred (p -value = 0.018). Those who died used a larger number of drugs. A similar situation is found when one analyzes the number of diagnoses; those who died had a larger number of comorbidities diagnosed. This difference between the groups was also significant (p -value < 0.000).

A higher number of deaths was observed in the individuals who received standard parenteral nutrition. In 2014, when the custom-made TPN began to be used, there was a 5 % decrease in mortality. Despite this difference, the chi-squared test did not show any association between type of nutrition and outcome (p -value = 0.395), as may be seen in tables IV and V.

Table IV. Frequency of type of nutrition according to outcome in critically ill individuals. Brasília, 2010-16

		Outcome		Total
		Discharge/Transfer	Death	
Type of parenteral nutrition	Standard TPN	28 (23.1 %)	93 (76.9 %)	121
	Custom-made TPN	26 (28.2 %)	66 (71.7 %)	92
Total		54	159	213

Table V. Ranks associating total number of medications and type of parenteral nutrition used by critically ill individuals. Brasília, 2010-16

Ranks				
	Type of parenteral nutrition	n	Mean Rank	Sum of ranks
Total number of medications	Standard TPN	121	121.57	14,710.50
	Custom-made TPN	92	87.83	8,080.50
	Total	213		

A higher number of deaths was observed in the individuals who received standard parenteral nutrition. In 2014, when the custom-made TPN started being used, there was a 5 % decrease in mortality. Despite this difference, the chi-squared test did not show any association between type of nutrition and outcome (p -value = 0.395). Figure 2 shows the number of diagnoses and the outcome (discharge/transfer or death) in individuals, and a higher number of deaths was observed in individuals with more diagnoses.

Figure 3 shows that the total number of medications was lower when custom-made parenteral nutrition began to be supplied by an outsourced company.

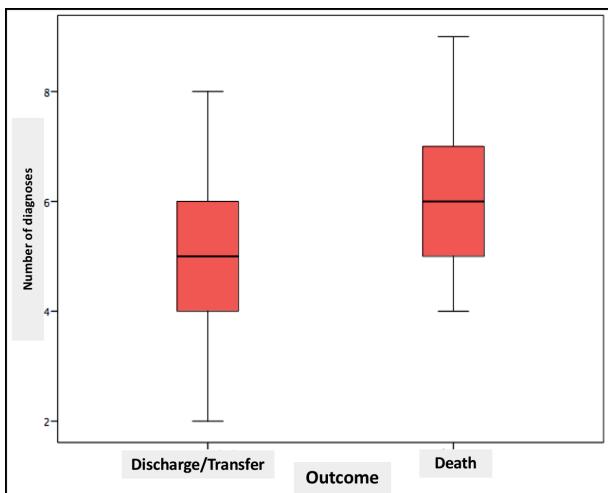


Figure 2.

Boxplot chart showing number of diagnoses and outcome in critically ill individuals. Brasília, 2010-16.

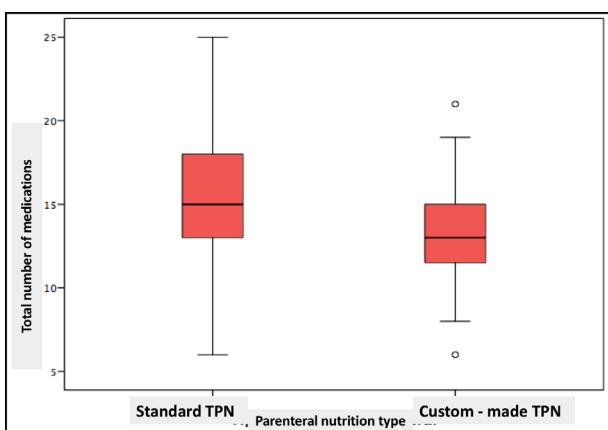


Figure 3.

Boxplot chart displaying total number of medications and parenteral nutrition type in critically ill individuals. Brasília, 2010-16.

DISCUSSION

If patients are to avoid complications resulting from the use of parenteral nutrition, its provision has to be a central element of the care provided by the entire multiprofessional team. In order to be able to prevent or mitigate the effects of PN therapy, it is important to know the patient's clinical situation, the risks and benefits posed by PN, and what possible complications may occur.

The present study showed a prevalence of patients under 60 years of age (57 %) with a mean \pm standard deviation age ranging from 50 ± 2 years in 2011 up to a maximum mean of 63 ± 2 years in 2014. There is no significant correlation between age and number of diagnoses or hospital length of stay. The older the patient, the greater the number of drugs administered tended to be. Corroborating this study, the literature presents a mean age ranging from 54 to 65 years in the patients who receive TPN (14-18).

It was found that the majority of participants in the present study were male, a profile similar to that of other studies (14,16,17); only in one study were most participants female (52 %) (15).

A higher number of diagnoses was directly associated with longer hospital length of stay; the patients who died had been diagnosed with a higher number of comorbidities.

This difference between groups was also significant (p -value < 0.000). Only one study carried out a survey of the diagnoses of patients receiving TPN, with enterocutaneous fistula being found in 31 %, in addition to short bowel syndrome, pancreatic fistula, and sepsis, among others (15). Thus, it may be observed that gastrointestinal disorders are the main factor responsible for the use of parenteral nutrition.

The most frequent hospital length of stay found in this study was 11 to 15 days, observed in 17.4 % of the individuals included in the study, with a mean that varied according to the year in which the study was undertaken, with the lowest mean of 12 days in 2016 and the highest mean of 17 days in 2013. The literature shows greater variations regarding hospital length of stay when compared to the present study, ranging from 28 days (16), 29.3 ± 10.6 days of hospitalization (17), to a mean hospital length of stay of 42.2 days (14). The statistical analysis of the present study showed that the higher the number of medications, the longer the hospital length of stay tended to be (p -value < 0.000).

Approximately three quarters of the individuals included in the study died, thus representing 75 % of deaths and 25 % of discharges. Student's t test showed there was no significant difference between age and outcome. The literature assessed shows a much lower death rate than that found in this study, such as 9.6 % of deaths (16), up to a total mortality rate of 16.9 % (17). There have been no studies that analyzed patient outcome (discharge, death or transfer) with TPN use.

Several surgical and some clinical pathologies were the reasons for TPN indication and, in this study, the most common indication was abdominal surgery, followed by intolerance to enteral nutrition and peritonitis. Other studies corroborate abdominal surgery as the main indication for parenteral nutrition (14,18), in addition to

indications such as gastrointestinal tract alterations or obstruction (16), and short bowel syndrome in 68 % of cases (19).

In 80.3 % of cases, the access route used for TPN infusion was the subclavian vein; the internal jugular vein was used in 27 (12.7 %), and the least commonly used route was the femoral vein, in 15 (7 %) of the study subjects. The literature shows different results, with a predominance of central venous access in the internal jugular vein, with the subclavian vein being used less often (10,14,17-20).

Central venous catheter location is a risk factor for catheter-related bloodstream infections in patients receiving TPN (14,20), and studies have shown that the use of the jugular vein was a risk factor for the development of infections (10,18,19). Catheter use duration also influences the development of central venous catheter-related bloodstream infections in patients receiving TPN (15,18).

The type of catheter used in all patients in this study was the double lumen type. In the study by O'Connor (2013), the triple lumen catheter was the most frequently used type in 69 %, followed by the double lumen type in 20 %. Another study showed that the double lumen catheter was the one used most often, in 42 % of cases (18).

Central venous catheters are crucial in the treatment of critically ill individuals, as they are used in different ICU scenarios with several indications for their use, such as medication administration, procedures such as hemodialysis, and even hemodynamic monitoring (7).

In the case of individuals with electrolyte or metabolic disorders, and of those with glycemic disorders, there was a statistical correlation with the outcome of death. Likewise, all patients who were hemodynamically unstable also died. The fact that a patient was anuric or undergoing hemodialysis or had a central venous access-related secondary infection was associated with a higher probability of death, but the association was not significant. No study was found that assessed patient status at the time of TPN prescription.

The analysis of a patient's clinical situation when parenteral nutrition is prescribed should be undertaken by a multidisciplinary team involving physicians, nurses, nutritionists and pharmacists, so that a broad analysis of the case can be carried out and the prescription can benefit the patient (7).

Complications that may occur due to the use of TPN include electrolyte alterations, changes in hydration, and hyperglycemia, which are classified as metabolic complications. Among the most severe complications are hepatic steatosis, cholestasis, gallstones, and even changes in bone metabolism (7). The present study found no evidence of metabolic complications caused by TPN use in terms of severe electrolyte or metabolic disorders, hypertriglyceridemia, hepatic steatosis, or cholestasis.

Regarding glycemic disorders (hyperglycemia, hypoglycemia, or both), these were identified in 69 % of the individuals included in the study throughout the period of TPN use. The presence of a glycemic disorder had a statistical correlation with the outcome of death (p -value < 0.000).

When hyperglycemia occurs in critically ill individuals, it can aggravate the clinical picture and lead to severe infections,

organ and system dysfunctions, and even death (7,21). Because TPN involves a glucose-rich medium, it can lead to persistent hyperglycemia. As a result, it becomes a favorable medium for microorganism growth and the development of infections in these patients (16).

Central venous access-related secondary infection was found in 7 % of cases, a lower rate than that found in the literature, with positive blood cultures (catheter-related bloodstream infections) showing results ranging from 11.2 % (10) to 12 % (20), 14.2 % (14), 19 % (15), and 21.4 % (7), reaching an incidence of 56 % (19). There is evidence that one in every six patients who received TPN developed a bloodstream infection (16). Infectious complications are responsible for a mortality rate ranging from 20 % to 35 %, a hospital length of stay prolonged by around 7 days, and an increase in costs related to hospitalization (20).

As for the medications prescribed to the patients receiving TPN, 3,156 drugs were prescribed, with those for the digestive tract and metabolism being the most frequent ones with 31.62 % of prescriptions. Individuals who died were prescribed a greater number of medications when compared to those who were discharged. A p -value < 0.000 was found in the correlation between number of diagnoses and death. It was observed that death occurred more frequently in individuals receiving a higher number of medications.

Mortality decreased when custom-made TPN was used, although there was no statistical association between type of nutrition and outcome (p -value = 0.395). The use of custom-made TPN was also associated with a reduction in the total number of medications. When TPN is used with multi-chamber bags, the chances of metabolic complications, infections, and administration errors increase, due to an increase in the manipulation of the intravenous system (21). The literature search showed that no studies assessing the type of parenteral nutrition that would be best for patients (custom-made or standard type) had been carried out without the support of the pharmaceutical industry.

As limitations, this study had a low number of participants despite taking place over a six-year period, as the study ICU mainly treats patients with conditions related to internal medicine, surgical patients being a minority. The low number of studies on the same topic did not allow a broader discussion of the results found.

CONCLUSION

This study assessed the conditions and clinical course of patients receiving parenteral nutrition in an intensive care unit. The number of patients who died was high, at three quarters of the individuals studied; the most commonly found site of central venous access was the subclavian vein, which in the literature has been shown to pose fewer infection risks than the jugular vein. Although the literature shows that the most common complication is bloodstream infection related to the use of a central venous access for TPN infusion, this study found that the most common complications related to the use of parenteral nutrition were glycemic disorders, followed by infections related to the central venous catheter. Glycemic control was shown to be important in

this profile of patients, as high blood glucose levels increase the likelihood of the development of microorganisms responsible for infections and even organ failure—for which reason this is an important factor in worsening mortality rates.

The most commonly used medications are related to the gastrointestinal tract, as these treat disorders that are common among patients who receive parenteral nutrition. These patients are prescribed, on average, more than ten medications, reflecting the polypharmacy to which these patients are exposed. The number of medications and medical diagnoses associated with the patient influence hospital length of stay. There was also an association between the number of patients who died and the number of medications used. Regarding the type of parenteral nutrition used, a higher proportion of deaths was observed in patients receiving standard parenteral nutrition (76.9 %), and when custom-made parenteral nutrition started being used in 2014 mortality rates decreased (71.7 %). Although a small improvement in mortality was found in this study, there is no definite statistical evidence that it was the result of administering bespoke TPN rather than standard feeding regimens, given that the chi-squared test did not show any association between type of nutrition and outcome (p -value = 0.395). Custom-made parenteral nutrition showed benefits to the patients, as the number of medications used by them was found to have decreased among those receiving custom-made parenteral nutrition.

A deeper understanding of patient progress and of the risks faced by patients receiving parenteral nutrition may allow the development of evidence-based clinical protocols for the entire multidisciplinary team, so that necessary measures may be implemented for the benefit of patients.

REFERENCES

1. Rodriguez AH, Bub MBC, Perão OF, Zandonadi G, Rodriguez MJH. Epidemiological characteristics and causes of deaths in hospitalized patients under intensive care. *Rev Bras Enferm* 2016;69(2):229-34. DOI: 10.1590/0034-7167.2016690204i
2. Leite HP, Carvalho WB, Meneses JFS. Atuação da equipe multidisciplinar na terapia nutricional de pacientes sob cuidados intensivos. *Rev Nutr* 2005. DOI: 10.1590/S1415-52732005000600008
3. Silva RF, Novaes MRCG, Magalhães DMS. Conhecimento dos profissionais de saúde sobre procedimentos e interações medicamentosas em terapia nutricional. *Com Ciências Saúde* 2014;24(3):231-8.
4. Costa CA, Tonial CT, Garcia PC. Association between nutritional status and outcomes in critically-ill pediatric patients - a systematic review. *J Pediatr* 2016;92(3):223-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.005
5. Williams NC. Evaluation of parenteral nutrition management in a hospital without a formal nutrition support team. *Hospital Pharmacy* 2007;42(10):921-30.
6. Guimarães DRS, Ferreira GA, Costa AKM, Romeu GA, Nobre ACL, de Matos VC. Avaliação das prescrições de nutrição parenteral dos usuários de um hospital público de Fortaleza. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 2012;3(2):25-9.
7. Cotogni P. Management of parenteral nutrition in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 2017;6(1):13-20. DOI: 10.5492/wjccm.v6.i1.13
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de terapia nutricional na atenção especializada hospitalar no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde 2016, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde.
9. Kurihayashi AY, Caruso L, Soriano FG. Terapia nutricional parenteral em UTI: aplicação dos indicadores de qualidade. *O Mundo da Saúde* 2009;33(4):480-7.
10. O'Connor A, Hanly AM, Francis E, Keane N, McNamara DA. Catheter associated blood stream infections in patients receiving parenteral nutrition: a prospective study of 850 patients. *J Clin Med Res* 2013;5:18-21. DOI: 10.4021/jocmr1032w
11. Singh A, Rauch D. Commercial premixed parenteral nutrition and its potential role in pediatrics. *Hospital Pediatrics* 2016;6(1):34-6. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0147
12. Pounds T, Lovett A, Eng S, Iqbal K, Orja I, Chmielewski J. Evaluation of efficacy and safety of premixed parenteral nutrition versus customized parenteral nutrition in a large teaching hospital. *Advances in Pharmacology and Pharmacy* 2013;1(2):68-73. DOI: 10.13189/app.2013.010204
13. Reis AMM, Cassiani SHB. Adverse drug events in an intensive care of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:625-32. DOI: 10.1007/s00228-010-0987-y
14. Bréton MJO, Martínez ABM, Navarro ALM, García BG, Orna JAG. Factores de riesgo de aparición de bacteriemia asociada al catéter en pacientes no críticos con nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 2013;28(3):878-83. DOI: 10.3305/nh.2013.28.3.6445
15. Parra-Flores M, Souza-Gallardo LM, García-Correa GA, Centellas-Hinojosa S. Incidencia de infección asociada a catéter venoso central y factores de riesgo relacionados en pacientes con nutrición parenteral total en un hospital de tercer nivel. *Cir Cir* 2017;85(2):104-8. DOI: 10.1016/j.circir.2016.05.013
16. Townell N, McDougall D, Playford EG. Parenteral nutrition associated bloodstream infection in an Australian teaching hospital – An 8 year retrospective study of over 11,000 PN-day. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2014;46(5):361-7. DOI: 10.3109/00365548.2014.880185
17. Vizcaíno MJA, Zanuy MAV, Martín CG, Muñoz PG, Villares JMM, Sanz ML. Incidencia de infección asociada a catéter y factores de riesgo relacionados en pacientes hospitalizados con nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2012;27(3):889-93. DOI: 10.3305/nh.2012.27.3.5748
18. Dimick JB, Swoboda S, Talamini MA, Pelz RK, Hendriz CW, Lipsett PA. Risk of colonization of central venous catheter: catheters for total parenteral nutrition vs others catheters. *American Journal of Critical Care* 2003;12(4):328-35.
19. Machado JDC, Suen VMM, Figueiredo JFC, Marchini JS. Pacientes assintomáticos apresentam infecção relacionada ao cateter venoso utilizado para terapia nutricional parenteral. *Rev Nutr Campinas* 2009;22(6):787-93. DOI: 10.1590/S1415-52732009000600001
20. Elcuaz RS, García MCC, Monedero JJ, Agredos AGMV, Gámez JCV, Fuentes MDF. Infecciones relacionadas con el cateter venoso central en pacientes con nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 2012;27:775-80. DOI: 10.3305/nh.2012.27.3.5729
21. Singer P, Berger MM, Berghe GV, Biolo G, Calder P, Forbes A, et. al. (2009) ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clinical Nutrition* 2009;28(4):387-400. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024



Trabajo Original

Nutrición artificial

Nuestra experiencia de ocho años en nutrición parenteral domiciliaria de pacientes adultos

Our eight-year experience in home parenteral nutrition for adult patients

Marta Mejías Trueba¹, Héctor Rodríguez Ramallo¹, Rosa Seisdedos Elcuaz¹, José Luis Pérez Blanco¹, Pedro Pablo García Luna², Pilar Serrano Aguayo², Antonio Jesús Martínez Ortega² y José Luis Pereira Cunill²

¹UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ²UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Resumen

Introducción: la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) es una técnica que permite incrementar la supervivencia de los pacientes con fallo intestinal.

Objetivos: estudiar la evolución de la NPD en los últimos 8 años en nuestro centro.

Métodos: estudio retrospectivo de pacientes adultos con NPD entre 2011 y 2019. Las variables se expresan como frecuencias y media ± DE (rango). Se realizaron pruebas paramétricas, no paramétricas y análisis de la supervivencia ($p < 0,05$).

Resultados: el uso de NPD mostró un sustancial incremento (hasta un 154 %). Un total de 76 pacientes recibieron NPD, el 76,32 % tenían patología oncológica y, en consecuencia, la principal indicación fue la obstrucción intestinal (56,58 %). La duración media fue de $11,12 \pm 23,38$ meses (0,17-139,17). El 44,74 % experimentaron una o varias complicaciones, siendo las principales la bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) (27,63 %) y las metabólicas (40,79 %), fundamentalmente de tipo hepático. La tasa de BRC fue de 2,25/1000 días de NPD. La principal causa de muerte fue la enfermedad de base. La supervivencia global en caso de patología benigna a los 1, 3 y 5 años fue del 65,5 %, 53,6 % y 40,2 %, respectivamente. En caso de patología maligna, la supervivencia global a los 3 meses fue del 55,1 %, a los 6 meses del 28,7 %, y al año del 19,1 %.

Palabras clave:

Nutrición parenteral domiciliaria.
Fallo intestinal.
Supervivencia.

Conclusiones: la enfermedad oncológica fue la principal patología que motivó la indicación en nuestro centro. Es la patología de base la que determina el pronóstico, lo que debe tenerse en cuenta en la selección de pacientes. La tasa de BRC obtenida es susceptible de mejora, por lo que es fundamental reforzar la educación sanitaria y la técnica correcta.

Abstract

Background: home parenteral nutrition (HPN) is a technique that allows increasing the survival of patients with intestinal failure.

Aim: to study the evolution of home parenteral nutrition over the last 8 years in our center.

Methods: a retrospective study of adult patients receiving HPN between 2011 and 2019. Study variables are expressed as frequency and mean ± SD (range). Parametric, non-parametric tests, and a survival analysis ($p < 0.05$) were applied.

Results: the use of HPN showed a substantial increase (up to 154 %). A total of 76 patients received HPN, 76.32 % had an oncological pathology, and consequently the main indication was intestinal obstruction (56.58 %). Average duration was 11.12 ± 23.38 months (0.17-139.17). In all, 44.74 % experienced one or several complications, primarily catheter-related bacteremia (CRB) (27.63 %), and metabolic disorders (40.79 %), mainly of hepatic type. CRB rate was 2.25/1,000 days of HPN. The main cause of death was the underlying disease. Overall survival in case of benign conditions at 1, 3, and 5 years was 65.5 %, 53.6 %, and 40.2 %, respectively. In case of malignancy overall survival at 3 months was 55.1 %, at 6 months 28.7 %, and at 1 years 19.1 %.

Keywords:

Home parenteral nutrition. Intestinal failure. Survival.

Conclusions: oncological disease was the primary condition that led to an indication in our center. It is the underlying pathology what determines prognosis, which must be taken into account at the time of selecting patients. The BRC rate obtained is susceptible to improvement, so it is essential that health education and a correct technique be encouraged.

Recibido: 17/01/2020 • Aceptado: 19/03/2020

Conflictos de intereses: Este estudio no ha recibido ninguna subvención específica de agencias de financiación de los sectores públicos o privados. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Mejías Trueba M, Rodríguez Ramallo H, Seisdedos Elcuaz R, Pérez Blanco JL, García Luna PP, Serrano Aguayo P, Martínez Ortega AJ, Pereira Cunill JL. Nuestra experiencia de ocho años en nutrición parenteral domiciliaria de pacientes adultos. Nutr Hosp 2020;37(4):654-659

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03008>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Rosa Seisdedos Elcuaz. UGC Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla
e-mail: rosaseisdedos@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) consiste en la administración de nutrientes a través de un acceso venoso de larga duración en aquellas situaciones en las que no es posible el uso de la nutrición por vía oral/enteral o esta es insuficiente, todo ello en el propio domicilio del paciente. De esta forma se logra incrementar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con fallo intestinal que precisan nutrirse por vía parenteral, reduciendo a la vez la estancia hospitalaria y, por tanto, los costes y complicaciones asociados al tiempo que aumenta la calidad de vida del enfermo (1). La administración de NPD puede ser temporal o permanente, dependiendo de la patología primaria o la longitud del intestino remanente.

Esta técnica de soporte nutricional especializado supone un proceso de logística complejo donde intervienen un equipo multidisciplinar especializado, el propio paciente y su familia (2). Además, aunque se considera una terapia segura y eficiente, puede presentar una serie de complicaciones importantes, clasificadas clásicamente en mecánicas, infecciosas y metabólicas (3).

Las patologías que pueden conducir a un fallo intestinal son diversas y, en general, pueden dividirse en oncológicas y no oncológicas. El fallo intestinal por síndrome del intestino corto (SIC), por su prevalencia, se considera una enfermedad poco frecuente (4). Estas indicaciones, así como la prevalencia y las complicaciones, han ido variando a lo largo de los años y así, por ejemplo, se ha evidenciado un claro aumento de la prevalencia en los diferentes registros y estudios desde los inicios de esta técnica (1,5-7).

En el año 1992 se crea el grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), con el objetivo de crear y mantener un registro de pacientes tratados con nutrición artificial domiciliaria, tanto enteral como parenteral. Este registro se elabora a partir de los datos comunicados de manera voluntaria por los profesionales dedicados a la NPD y ha permitido obtener información sobre prevalencias y complicaciones. Según sus últimos datos publicados, la prevalencia se situaría en 6,61 pacientes/millón de habitantes en el año 2017 (8). Sin embargo, a tenor de la comparación con los datos de otros estudios y debido al carácter voluntario, parece que estos datos podrían estar afectados por un sesgo de selección que nos haría dudar de su fiabilidad (9).

Si bien la indicación más aceptada de la NPD es la del fallo intestinal sin enfermedad maligna de base, en los últimos años ha habido un incremento del número de pacientes con enfermedad oncológica avanzada. Así, los datos obtenidos por el grupo NADYA muestran que la NPD en el paciente oncológico en España ha tenido una evolución ascendente según los datos publicados por dicho grupo (8).

Este estudio surge con el objetivo de analizar la evolución de la NPD en los últimos años en nuestro centro mediante un análisis de la prevalencia, las indicaciones, las complicaciones y los resultados asociados a la NPD.

MATERIAL Y MÉTODOS

COHORTE DE ESTUDIO

Este fue un estudio longitudinal retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) que recibieron NPD en los últimos ocho años (desde enero de 2011 hasta diciembre de 2018) en un hospital regional universitario. Se consideró como criterio de exclusión el no disponer de datos clínicos suficientes.

RECOGIDA DE DATOS

Se revisaron los registros de los pacientes en los programas informáticos empleados en el área de nutrición del Servicio de Farmacia (Multicomp® y Kabisoft®), así como los datos recogidos por parte de la Unidad de Endocrinología y Nutrición para la elaboración del informe NADYA-SENPE. Además se consultó la historia clínica digital de cada uno de los pacientes. La base de datos se elaboró empleando el programa Microsoft Office Excel 2010®. Se cumplió en todo momento con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como con el Reglamento (UE) 2016/679 del parlamento europeo y del Consejo.

VARIABLES MEDIDAS

Las variables registradas fueron: sexo, fecha de nacimiento, edad al inicio de la NPD, patología de base, indicación de la nutrición parenteral, tipo de acceso venoso, método y pauta de administración, fecha de inicio y fecha de fin de la NPD, motivo de la suspensión, tipo de nutrición parenteral (personalizada o estandarizada), complicaciones de la NPD, tratamiento concomitante con tedeglutida (sí/no) y fecha y causa del fallecimiento del paciente, si procediese.

Los pacientes se agruparon en función de su patología primaria, que se dividió en oncológica y no oncológica. La principal indicación de la NPD se definió como el fallo intestinal de los pacientes, que hacía necesario su empleo. En caso de presentar más de una indicación de NPD, el paciente se clasificó en "varias indicaciones".

Con el objetivo de analizar el uso de los diferentes tipos de nutrición parenteral, las nutriciones se clasificaron en función de si se trataba de una nutrición parenteral personalizada (aquella elaborada desde sus componentes en el servicio de farmacia) o de una nutrición parenteral estandarizada (nutriciones comerciales tricamerales a las que se añadieron vitaminas, oligoelementos y fármacos como la insulina).

El tipo de catéter venoso central (CVC) se clasificó de la siguiente forma: catéteres centrales de inserción periférica de larga duración (PICC en terminología anglosajona), catéteres tunelizados (Hickman®, Broviac®, etc.) o catéteres implantados (reservorios subcutáneos).

Respecto a las complicaciones, se registraron todas aquellas documentadas en la historia clínica y se clasificaron en función

de su tipología en bacteriemias relacionadas con el catéter (BRC), complicaciones metabólicas y complicaciones mecánicas (2). Las BRC se definieron con el número de BRC que presentó el paciente durante el periodo de estudio, y se dividieron en dos subgrupos: < 5 episodios o ≥ 5 episodios. El diagnóstico de las BRC se basó en el aislamiento microbiológico en hemocultivos o cultivos del catéter. Para la determinación de las complicaciones metabólicas se respaldó el diagnóstico de las mismas en la revisión de las distintas analíticas disponibles y de la historia clínica. Por último, las complicaciones mecánicas se diagnosticaron a través de distintas pruebas de imagen y del criterio médico.

A la hora de analizar la supervivencia global de los pacientes, estos se dividieron en función de su patología de base en oncológicos o no oncológicos. En los no oncológicos, la supervivencia se evaluó a los 1, 3 y 5 años, mientras que en los pacientes oncológicos se midió a los 3, 6 y 12 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas continuas se expresaron como medias con desviación estándar y rango. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias y población total. El análisis descriptivo se realizó con el total de los pacientes y con todas las variables incluidas en el estudio. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba “t” para los valores continuos y la prueba del chi cuadrado para los valores categóricos. Para calcular la probabilidad de desarrollar complicaciones en función de la duración de la NPD se empleó la U de Mann-Whitney.

Para analizar la supervivencia se efectuó una curva de Kaplan-Meier y se empleó la prueba del rango logarítmico para identificar diferencias significativas entre los pacientes con patología no oncológica y los pacientes con patología oncológica (se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$).

Para el análisis de los datos se empleó el software estadístico R®.

RESULTADOS

La evolución del uso de la NPD a lo largo de los ocho años de estudio mostró un sustancial aumento (Fig. 1), especialmente a partir del año 2014, llegando a alcanzarse un incremento de hasta el 154 %.

Todas las nutriciones parenterales fueron elaboradas y distribuidas por el servicio de farmacia del centro. Durante este tiempo, para todo el programa de NPD (que incluía 8 pacientes pediátricos), se elaboraron un total de 18.826 NPD, representando el 76,29 % las fórmulas personalizadas frente al 23,71 % restante, formado por las estandarizadas. En 2011, la prescripción de NP estandarizadas representaba un 2,37 % del total, mientras que en 2018 constituía el 22 %, logrando un incremento de 19 puntos porcentuales. Las NPD personalizadas se prepararon utilizando la emulsión lipídica Smoflipid® (aceite de soja refinado, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva refinado y aceite de pescado).

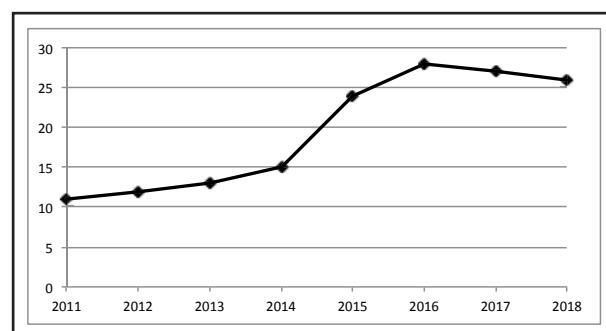


Figura 1.

Evolución del número de pacientes con NPD.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Durante el periodo de estudio, un total de 76 pacientes recibieron NPD. El 68,40 % fueron mujeres y la edad de inicio se distribuyó en torno a una media de $54,47 \pm 11,60$ años (18,63-81-83). No se excluyó a ningún paciente por falta de datos.

Las principales patologías e indicaciones se encuentran recogidas en la tabla I. Cabe destacar que uno de los pacientes que

Tabla I. Patologías e indicaciones de la NPD

Patologías	
Oncológicas:	76,32 % (n = 58)
Cáncer de ovario	23,68 % (n = 18)
Cáncer de colon/recto/sigma	23,68 % (n = 18)
Cáncer de páncreas	6,58 % (n = 5)
Cáncer gástrico	13,17 % (n = 10)
Otros	9,21 % (n = 7)
No oncológicas:	23,68 % (n = 18)
Enfermedad de Crohn	5,26 % (n = 4)
Enfermedades isquémicas	7,89 % (n = 6)
Peritonitis	2,63 % (n = 2)
Resección intestinal masiva	2,63 % (n = 2)
Síndrome de malabsorción	2,63 % (n = 2)
Linfangiectasia intestinal	1,32 % (n = 1)
Inmunodeficiencia común variable	1,32 % (n = 1)
Indicaciones	
Obstrucción intestinal	56,58 % (n = 43)
Síndrome del intestino corto	22,37 % (n = 17)
Fístulas	7,89 % (n = 6)
Síndrome emético	3,95 % (n = 3)
Desnutrición/deshidratación	3,95 % (n = 3)
Enteropatía	1,32 % (n = 1)
Varias indicaciones	3,95 % (n = 3)

estaba en tratamiento con NPD padecía enfermedad de Crohn y además una enfermedad oncológica, pero se le incluyó en el primer grupo por ser dicha patología la principal causa de la indicación de la NPD.

Tres pacientes se categorizaron en "varias indicaciones" en el análisis estadístico. De esos tres, dos presentaban obstrucción intestinal junto con fistulas, y el restante, obstrucción intestinal y SIC.

La duración media de la NPD por paciente fue de $11,12 \pm 23,38$ meses (0,17-139,17). De los 58 pacientes adultos que presentaban patología de base oncológica, 48 (82,75 %) recibieron NPD por un tiempo superior a un mes. En el grupo de pacientes oncológicos la duración media de la NPD fue de $7,88 \pm 18,59$ meses (0,17-96,23).

Respecto al tratamiento concomitante con tedeglatida, ninguno de nuestros pacientes recibió este fármaco durante el periodo de estudio.

TIPO DE CATÉTER Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE LA NPD

En el 88,16 % de los pacientes ($n = 67$) la administración de la nutrición fue cíclica, mientras que en el 11,84 % restante ($n = 9$) la administración tuvo que ser continua, fundamentalmente por presentar obstrucción intestinal completa con necesidad de aspiración gástrica. Un 89,47 % de los pacientes recibieron la NPD de forma diaria. Del resto, un 9,21 % la recibieron en días alternos y un 1,31 % durante 5 días a la semana.

En cuanto al tipo de acceso venoso empleado, en el 32,89 % de los pacientes ($n = 25$) este fue de tipo PICC y en el 52,63 % ($n = 40$) se utilizaron catéteres tunelizados o implantados de larga duración. Respecto a estos últimos, el 13,16 % ($n = 10$) eran tunelizados (todos ellos de tipo Hickman®) y el 39,47 % ($n = 30$) restante reservorios subcutáneos. En el 14,47 % ($n = 11$) de los pacientes se emplearon distintos tipos de catéteres a lo largo del tratamiento con NPD.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA NPD

La distribución de las complicaciones se recoge en la tabla II. Del total de la población, un 55,26 % ($n = 42$) no presentó ningún tipo de complicación asociada a la NPD, mientras que el otro 44,74 % ($n = 34$) experimentó una o varias complicaciones asociadas al tratamiento.

El número total de episodios de bacteriemia relacionados con el catéter (BRC) fue de 57, que corresponde a una tasa de complicaciones infecciosas de 2,25/1.000 días de NPD. Del total, el 72,37 % ($n = 55$) no tuvo ningún diagnóstico de BRC.

La duración media con NPD en aquellos pacientes que desarrollaron alteraciones hepáticas, fundamentalmente hipertransaminasemia, fue de $19,17 \pm 24,78$ meses. Los pacientes que experimentaron BRC tuvieron una duración media de $25,5 \pm 35,96$ meses, encontrándose una relación positiva con

Tabla II. Incidencia de complicaciones por NPD

Complicaciones	
<i>BRC</i>	27,63 % ($n = 21$)
– < 5 episodios	18,42 % ($n = 14$)
– ≥ 5 episodios	9,21 % ($n = 7$)
<i>Mecánicas</i>	6,58 % ($n = 5$)
<i>Metabólicas</i>	40,79 % ($n = 31$)
– Hepáticas	21,05 % ($n = 16$)
– Osteoporosis	2,63 % ($n = 2$)
– Hiper/hipoglucemias	15,79 % ($n = 12$)
– Hipertrigliceridemia	1,32 % ($n = 1$)

diferencia significativa en la probabilidad de desarrollar dicha complicación en función de la duración de la NPD.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En relación a la variable supervivencia, con fecha de 31 de marzo de 2019 (día en que tuvo lugar la finalización de la recogida de datos), un total de 55 pacientes (72,37 %) habían fallecido.

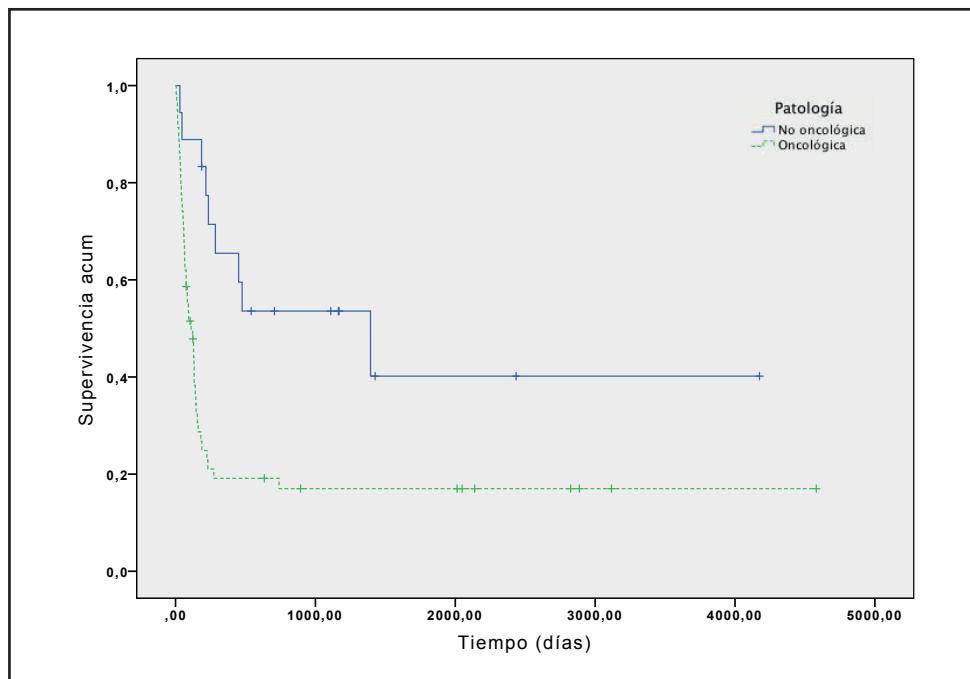
De los 55 pacientes que habían fallecido al finalizar el estudio, 9 presentaban una patología de base no oncológica (16,36 %) y los 46 restantes una patología oncológica avanzada (83,64 %). De esta forma, el padecer cáncer supone un valor de OR = 3,83. La figura 2 muestra la curva de supervivencia de los pacientes incluidos.

La supervivencia global de los pacientes con patología benigna a los 1, 3 y 5 años fue del 65,5 %, 53,6 % y 40,2 %, respectivamente. En cuanto a los pacientes con patología maligna, la supervivencia global a los 3 meses fue del 55,1 %, a los 6 meses del 28,7 % y al año del 19,1 %.

Tras el análisis conjunto de los resultados, se puede determinar que existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre los pacientes oncológicos y los no oncológicos ($p = 0,001$).

De los 55 pacientes que fallecieron, el 87,27 % ($n = 48$) de los casos lo hicieron como consecuencia de su patología de base, el 5,45 % ($n = 3$) debido a neumonía o parada respiratoria y el 1,82 % ($n = 1$) debido a alguna neoplasia no relacionada con su enfermedad de base; en el 5,45 % ($n = 3$) de los casos no se encontró registrada la causa del fallecimiento.

En cuanto a los motivos de la finalización de la NPD en la población estudiada, el principal fue por fallecimiento de los pacientes, constituyendo el 83,33 % ($n = 55$). El segundo motivo de finalización fue la mejoría del estado general o la resolución de los síntomas, con un valor del 6,06 % ($n = 4$), seguido por un 4,55 % ($n = 3$) de los pacientes, a los que se les realizó una reconstrucción quirúrgica del tránsito o una ileostomía, y un 1,52 % ($n = 1$), que consiguió tolerar la vía oral. Por tanto, el grupo de pacientes que lograron la conversión a la vía oral o enteral estaría

**Figura 2.**

Curva de supervivencia de los pacientes.

constituido por la suma de las tres últimas razones, lo que se traduce en un valor del 12,13 %. El 4,55 % ($n = 3$) de los casos fueron pacientes que se trasladaron de hospital, por lo que se perdió su seguimiento.

DISCUSIÓN

El centro hospitalario en el que se ha llevado a cabo el estudio constituye uno de los hospitales con mayor número de pacientes en tratamiento con NPD a nivel nacional, por lo que consideramos que los resultados obtenidos podrían ser extrapolables a otros hospitales españoles y permitirían, a su vez, comparar el perfil de nuestros pacientes con los del resto de los estudios publicados recientemente en diferentes países.

Es cierto que el número de pacientes incluidos ($n = 76$) no es excesivamente grande si se compara con el de otros estudios que aportan 545 (10), 125 (11) o 508 (12), pero es una cifra reseñable, teniendo en cuenta que nuestro estudio solo ha incorporado a los pacientes adultos en tratamiento durante los últimos ocho años.

La NPD comenzó a usarse en nuestro centro en el año 1994, aunque la inclusión de pacientes era reducida, alrededor de 2 o 3 al año hasta 2008, habiendo un primer salto cuantitativo a partir de ese año y, posteriormente, otro en torno al año 2014. Este gran incremento observado en el uso de la NPD podría atribuirse a los avances médico-quirúrgicos, especialmente en el campo

de la patología oncológica, y al desarrollo de la hospitalización domiciliaria en los últimos años.

En relación con las variables demográficas, la edad de inicio (54,5 años) tiene un valor muy similar a la calculada en otros estudios semejantes: 55,5 y 53,9 años (13,12). Así mismo, la proporción de hombres y de mujeres se asemeja mucho a la del estudio español realizado en el 2014 (14).

Es destacable que la mayoría de nuestros pacientes (76,32 %) presentan una patología de base oncológica, fundamentalmente cáncer de ovario y colorrectal, y una minoría tienen alguna enfermedad benigna, dentro de la cual existe una gran variabilidad sin distinguirse ninguna como mayoritaria (Crohn, enfermedades isquémicas, afectaciones anatómicas, etc.). En consecuencia, la principal indicación encontrada de la NPD es la obstrucción intestinal con una cifra del 56,58 %, puesto que es muy frecuente que los pacientes oncológicos desarrollen dicha complicación.

Comparando los porcentajes de pacientes no oncológicos y oncológicos con lo descrito en otras publicaciones, tan solo el estudio realizado por Spiliotis y cols. (13) presenta una distribución similar a la nuestra, siendo lo predominante una mayor proporción de pacientes no oncológicos (10,12,15,16), o porcentajes similares entre ambas patologías (11,14). Este hecho realza la necesidad de estandarizar los criterios de prescripción de NPD para lograr que esta técnica llegue de manera igualitaria a todos los pacientes. En nuestro caso, la inclusión de un paciente oncológico en el programa de NPD es revisada por la Unidad de

Endocrinología y Nutrición, debiendo cumplir una serie de criterios mínimos en relación a la expectativa de vida o al soporte de familiares o allegados, entre otros.

En cuanto a las complicaciones desarrolladas, las principales fueron la BRC (27,63 %) y las metabólicas (40,79 %), concretamente las de tipo hepático, generalmente hipertransaminasemia (21,05 %), ampliamente estudiada en estos pacientes. Es cierto que algunos estudios aportan la incidencia de complicaciones metabólicas obtenidas en sus cohortes de pacientes, pero en numerosas ocasiones no se especifican los subtipos que estas comprenden, por lo que es difícil comparar estos resultados sin tener claro si solo se incluyen las de tipo hepático o si se engloban las mismas que hemos recogido nosotros. La tasa de BRC de nuestro estudio (2,25/1.000 días de NPD) es similar a la recogida en otra publicación con características parecidas y realizada en nuestro país (14); sin embargo, es algo superior a los datos reportados en otros países (17). Esto podría deberse a que un alto número de esos procesos infecciosos ($n = 17$) se concentraron en dos pacientes, lo que probablemente indica un cuidado y un mantenimiento deficientes en relación con la técnica de la NPD. Dada la tasa de BRC obtenida, consideramos fundamental continuar reforzando la educación sanitaria y la correcta técnica para así disminuir esta complicación.

Abordando los resultados obtenidos sobre la supervivencia global, como se ha comentado con anterioridad, se analizaron por separado los pacientes oncológicos y los no oncológicos, ya que está comprobado que la supervivencia se encuentra estrechamente relacionada con la patología de base que presentan los sujetos. De este modo, la supervivencia global al año de los pacientes con patologías malignas fue del 19,1 %, valor considerablemente más elevado que el calculado en el estudio de Vafa y cols. (11), realizado en Bélgica. Este hecho podría deberse a que los criterios de indicación de la NPD son distintos en los diferentes países. Por otro lado, la supervivencia global de los pacientes con patología benigna se calculó en distintos tiempos (1, 3 y 5 años) pero no se pudo analizar a los 10, como se hace en otras publicaciones similares, debido a que la duración del estudio ha sido inferior.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que nuestro tamaño muestral es bastante elevado, teniendo en cuenta que solo se han incluido los ocho últimos años. En cuanto a las principales limitaciones, estas son aquellas que son propias de un estudio retrospectivo, como los posibles sesgos de selección a la hora de incluir a los pacientes, la calidad de los registros (historia clínica) y la imposibilidad de obtener determinadas variables debido al diseño como, por ejemplo, la supervivencia a los 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Aguilera B, Olveira G, García-Luna PP, Pereira Cunill JL, Luengo LM, Perezde la Cruz A, et al. Documento de consenso de expertos de Andalucía y Extremadura sobre la nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2017;34:784-91. DOI: 10.20960/nh.881
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid: Grupo de Trabajo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADY) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud; 2009.
3. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteralnutrition. *Gastroenterology* 2003;124:1651-61. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00326-3
4. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Burgos R, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015;34(2):171-80. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017
5. Russo H, Arendt BM, Teterina A, Jeejeebhoy KN, Gramlich LM, Whittaker S, et al. Changes in home parenteral nutrition practice based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Patient Registry. *JPNEN* 2016;20(10):1-7.
6. Brandt CF, Hvistendahl M, Naimi RM, Tribler S, Staun M, Brøbech P, et al. Home parenteral nutrition in adult patients with chronic intestinal failure: The evolution over four decades in a tertiary referral center. *JPNEN* 2016;20(10):1-10.
7. Brown SK, Davies N, Smyth E, Heather N, Cole C, Keys SC, et al. Intestinal failure: the evolving demographic and patient outcomes on home parenteral nutrition. *Acta Paediatr* 2018;107(12):2207-11. DOI: 10.1111/apa.14401
8. Wanden-Berghe C, Pereira Cunill JL, Cuerda Compes C, Ramos Boluda E, Maiz Jiménez MI, Gómez Candela C, et al. Grupo NADY-SENPE. Nutrición parenteral domiciliaria en España 2017. Informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADY. *Nutr Hosp* 2018;35(6):1491-6.
9. Juana-Roa J, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. La realidad de la nutrición parenteral domiciliaria en España. *Nutr Hosp* 2011;26(2):364-8.
10. Dibb M, Soop M, Teubner A, Shaffer J, Abraham A, Carlson G, 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. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.028
11. Vafa H, Ballarin A, Arvanitakis M, Vereecken S, Dutat F, Lagasse C, et al. Lessons from a 20 year experience of Home Parenteral Nutrition in adult patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73(4):451-6.
12. Brandt CF, Hvistendahl M, Naimi RM, Tribler S, Staun M, Brøbech P. Home Parenteral Nutrition in adult patients with chronic intestinal failure: the evolution over 4 decades in a tertiary referral center. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(7):1178-87. DOI: 10.1177/0148607116655449
13. Spiliotis J, Kopanakis N, Prodromidou A, Terras A, Polichronaki A, Koutikova C. Survival and nutritional factors on home parenteral nutrition (HPN): our initial experience. *JBUON* 2018;23(1):244-7.
14. Higuera I, García-Peris P, Cambor M, Bretón I, Velasco C, Romero R, 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.
15. Hallum NS, Tan LB, Baxter JP, McKee RF. Home parenteral nutrition: outcome and seven year prospective follow up in a nationwide adult population. *e-SPEN J* 2012;7:e30-4. DOI: 10.1016/j.eclnm.2011.12.003
16. Simó Servat A, López Urdiales R, Planas-Vilaseca A, García-Sancho de la Jordana P, Fernández Álvarez M, Leiva Baldosa E, et al. Programa de nutrición parenteral domiciliaria: 32 años de experiencia clínica. *Nutr Hosp* 2019;36(5):1011-8.
17. Tribler S, Brandt CF, Fuglsang KA, Staun M, Broebech P, Moser CE, et al. Catheter-related bloodstream infections in patients with intestinal failure receiving home parenteral support: risks related to a catheter-salvage strategy. *Am J Clin Nutr* 2018;107(5):743-53. DOI: 10.1093/ajcn/nqy010



Trabajo Original

Nutrición artificial

Feasibility, safety and outcome of endoscopic gastrostomy in patients with esophageal cancer

Viabilidad, seguridad y resultado de la gastrostomía endoscópica en pacientes con cáncer de esófago

Ana Laranjo^{1,2}, Mariana Brito², Gonçalo Nunes², Carla Adriana Santos² and Jorge Fonseca^{2,3}

¹Hospital Espírito Santo de Évora. Évora, Portugal. ²Gastroenterology Department, GENE – Artificial Feeding Team. Hospital Garcia de Orta. Almada, Portugal. ³CiiEM – Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz. Monte da Caparica, Portugal

Abstract

Background and aims: esophageal cancer (EC) is an important health problem worldwide with high morbidity and mortality. EC patients are likely to develop malnutrition. The aim of this study was to assess the feasibility and safety of endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in EC cancer, and to identify risk factors associated with poor prognosis.

Methods: a retrospective observational study was performed using records from EC patients referred for PEG. Age, gender, cancer histologic subtype, indication for gastrostomy, and mortality data were recorded. NRS 2002, body mass index (BMI), hemoglobin, serum albumin, transferrin and total cholesterol were collected at the day of PEG. An association between anthropometric, clinical and laboratorial data with patient survival was assessed.

Results: data were obtained for forty-one EC patients (36 men and 5 women) aged 39-88 years (mean, 62 years). Gastrostomy was possible in all patients referred to PEG (27 patients selected for curative treatment and 14 patients for palliative nutrition). No major complications occurred. Mean survival after PEG was 18.1 months, and mortality rate at 3 months was 31.7 %. Most patients (34; 82.9 %) died under PEG feeding. Mean BMI was 21.3 kg/m² and 14 patients (34.1 %) patients had low BMI. Serum albumin, transferrin and total cholesterol were low in 10 (24.4 %), 20 (48.8 %) and 18 (43.9 %) patients, respectively. Higher BMI ($R = 0.30$), serum albumin ($R = 0.41$) and transferrin ($R = 0.47$) tended to be positively correlated with survival ($p < 0.005$).

Conclusions: PEG is a feasible and safe technique for enteral feeding in EC patients. Higher BMI, serum albumin and transferrin levels at admission predict a better outcome. Enteral feeding through PEG should be considered early in EC patients due to their higher risk of malnutrition, which is associated with shorter survival.

Resumen

Introducción y objetivos: el cáncer de esófago (EC) es un importante problema de salud en todo el mundo, con elevada morbilidad y mortalidad. Los pacientes con EC presentan una elevada probabilidad de desarrollar desnutrición. El objetivo de este estudio fue evaluar la viabilidad y seguridad de la alimentación por gastrostomía endoscópica (PEG) en los EC e identificar los factores de riesgo asociados con un peor pronóstico.

Métodos: se realizó un estudio observacional retrospectivo utilizando registros de pacientes con EC remitidos para PEG. Se registraron la edad, el género, el subtipo histológico del cáncer, la indicación de gastrostomía y los datos de mortalidad. El NRS 2002, el índice de masa corporal (IMC), la hemoglobina, la albúmina sérica, la transferrina y el colesterol total se recogieron el día de la PEG. Se evaluó la asociación de los datos antropométricos, clínicos y de laboratorio con la supervivencia del paciente.

Resultados: se obtuvieron datos de cuarenta y un pacientes con EC (36 hombres y 5 mujeres), con edades entre 39 y 88 años (media 62 años). La gastrostomía fue posible en todos los pacientes remitidos a PEG (27 pacientes seleccionados para tratamiento curativo y 14 pacientes para nutrición paliativa). No ocurrieron complicaciones mayores. La supervivencia media después de la PEG fue de 18,1 meses y la tasa de mortalidad a los 3 meses fue del 31,7 %. La mayoría de los pacientes (34; 82,9 %) murieron bajo alimentación con PEG. El IMC medio fue de 21,3 kg/m² y 14 pacientes (34,1 %) pacientes presentaron un IMC bajo. La albúmina sérica, la transferrina y el colesterol total fueron bajos en 10 (24,4 %), 20 (48,8 %) y 18 (43,9 %) pacientes, respectivamente. El IMC alto ($R = 0,30$), la albúmina sérica ($R = 0,41$) y la transferrina ($R = 0,47$) tienden a correlacionarse positivamente con la supervivencia ($p < 0,005$).

Conclusiones: la PEG es una técnica factible y segura para la alimentación enteral de los pacientes con EC. Los niveles más altos de IMC, albúmina sérica y transferrina al ingreso predicen un mejor resultado. La alimentación enteral a través de PEG debe considerarse temprano en los pacientes con EC debido al mayor riesgo de desnutrición, que se asocia a una supervivencia más corta.

Keywords:

Esophageal cancer.
Percutaneous
endoscopic
gastrostomy.
Nutritional support.

Palabras clave:

Cáncer de esófago.
Gastrostomía
endoscópica
percutánea. Apoyo
nutricional.

Received: 01/02/2020 • Accepted: 05/03/2020

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

Laranjo A, Brito M, Nunes G, Santos CA, Fonseca J. Feasibility, safety and outcome of endoscopic gastrostomy in patients with esophageal cancer. Nutr Hosp 2020;37(4):660-666

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03024>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Ana Laranjo. Department of Gastroenterology. Hospital Espírito Santo de Évora. Largo Senhor da Pobreza, 7000-811 Évora, Portugal
e-mail: anamlaranjo@gmail.com

INTRODUCTION

Esophageal cancer (EC) is one of the most frequently reported malignancies and the sixth leading cause of death from cancer in the world (1). Unfortunately, EC has a poor prognosis with a total 5-year overall survival rate of 18 %, and therefore there is worldwide concern regarding its increasing incidence (2,3).

The primary therapy for EC is dependent upon tumor stage, location, histological type, and patient medical condition. Curative therapeutic options include surgical resection of the primary tumor, chemotherapy and radiotherapy. Frequently, it is useful to combine therapies (4).

Efforts have been made to identify the main risk factors for EC in order to perform the diagnosis in an early stage and decrease mortality. However, a majority of patients are asymptomatic until advanced stages of the disease, when EC is most frequently diagnosed. This precludes curative treatment and makes palliation the only suitable option for most EC patients (5). For advanced tumors, palliative treatment includes brachytherapy, chemotherapy, and endoscopic palliation techniques such as esophageal dilatation, intraluminal stents, laser therapy, photodynamic therapy, and gastrostomy (4).

Dysphagia is the main symptom, either caused by obstruction or by compromised oral intake during treatment (6). During therapy most patients experience a worsening of dysphagia due to side effects such as esophagitis and oral mucositis (4). Hence, patients with EC are more likely to develop weight loss and malnutrition (7). Besides the insufficient nutritional intake due to dysphagia, anorexia and increased metabolic demands related to tumor burden also play an important role in the deterioration of nutritional status (8).

Malnutrition has been recognized as an important prognostic factor in cancer patients as it reduces quality of life, increases treatment-related adverse events, and decreases overall survival (7,9). Therefore, nutrition support is essential for EC management, and enteral nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) may be important (8).

According to some recommendations (4,10,11), enteral tube feeding of EC patients should be indicated in the following situations:

1. Patients undergoing chemotherapy or chemoradiation therapy who are suffering from dysphagia.
2. Patients with upper esophageal stenosis (even if not severe) who are candidate to curative treatment, because difficult long-term oral intake is expected due to mucositis and esophagitis during the treatment.
3. In palliative treatment, in patients with EC involving the upper esophageal sphincter, or in proximal esophageal tumors where stents are poorly tolerated.
4. Patients with refractory stenosis after a stent or palliative radiation therapy, where endoscopic dilation has failed.

However, there is limited data regarding indications for PEG feeding in EC patients. Most of the studies have examined the usefulness of PEG for aerodigestive cancer (4,12,13), and there are more reports of head and neck cancer patients than of esophageal cancer patients (14-17). This is clinically relevant because the therapeutic alternatives are different.

Therefore, the present study aims to evaluate PEG feeding for nutritional support in EC patients through a retrospective review of the experience of our Artificial Feeding Team.

We intended to:

1. Demonstrate the feasibility and safety of PEG and its low complication rate in EC patients.
2. Characterize the nutritional status of EC patients when they are referred and undergo a gastrostomy procedure.
3. Assess the survival of PEG-fed, EC patients.
4. Evaluate the association of EC patient status when referred for PEG with clinical outcome, in order to identify risk factors associated with poor prognosis.

MATERIALS AND METHODS

A single center, observational, longitudinal and retrospective study was performed in a large hospital setting. This study was approved by the ethics committee of our institution.

PATIENTS

A retrospective analysis of a prospectively collected database was performed in consecutive patients with EC cancer that were referred to the Artificial Feeding Team (GENE) of the Gastroenterology Department at Hospital García de Orta for 11 years (from 2008 until 2018), who underwent endoscopic gastrostomy to improve nutritional support and were followed in the Artificial Nutrition Outpatient Clinic. All gastrostomies were performed using a Pentax slim gastroscope with a 9.0-mm diameter.

All patients or their representatives were informed about the PEG procedure and the feeding protocol evaluation, and gave their informed consent. Patients underwent PEG after fasting for 12 hours. Antithrombotic therapy was managed according to guidelines (18). Defects in coagulation were corrected prior to the procedure. All patients had to be stable before PEG. Unstable patients were refused or postponed.

Two gastroenterologists performed all procedures with patients under deep sedation with propofol, midazolam, fentanyl, and/or droperidol. During the procedure, oxygen saturation, heart rate, and electrocardiographic signs were monitored. The "pull" method was used in palliative patients. The "push" method with gastropexy was applied routinely in patients undergoing curative treatment in order to avoid ostomy metastasis. This approach avoids the passage of the tube through the mouth, pharynx and esophagus, allowing a safe procedure without risk of seeding cancer cells in the gastrostomy tract (19,20).

The eligibility criterion for the study was a histologically confirmed carcinoma of the esophagus, regardless of histological type.

The indications for gastrostomy were one of the following situations:

1. Dysphagia or malnutrition in patients selected for chemotherapy or chemoradiation therapy with curative intent.

2. Stenosis of upper esophagus before chemotherapy or chemoradiation therapy.
3. EC located in upper esophagus when stents are poorly tolerated, PEG being the definitive nutritional palliation.
4. Refractory stenosis after palliative radiation therapy or stent.

The study's exclusion criteria included patients with surgical gastrostomy, where PEG was not feasible because of diaphanoscopy of the stomach was not achieved or, most commonly, due to complete obstruction that precluded gastroscopy.

NUTRITIONAL RISK SCREENING 2002

A NRS 2002 was performed in every patient as part of a systematic hospital routine.

ANTHROPOMETRIC EVALUATION

The anthropometric evaluation was performed using BMI and MUAC on the day of the gastrostomy procedure or the day before. Three consecutive MUAC measurements were obtained; the value recorded in the clinical file represents the mean of those three measurements.

- Body mass index (BMI): BMI was obtained in most patients using the equation weight / height². If patients were unable to stand up for weight and height evaluation, BMI was estimated using the mid-upper arm circumference (MUAC) and regression equations described by Powell-Tuck and Hennessy (21). This method has been previously used and proven to provide a reliable BMI estimation in PEG patients (22).
- MUAC was measured in centimeters using a flexible measuring tape wrapped around the mid-upper arm, halfway between the olecranon process and the acromion process.

Patients were classified according to their age as having low weight if BMI was < 18.5 kg/m² for patients < 65 years, or BMI < 22 kg/m² for patients 65 years or older. Patients above those limits were considered to have a normal BMI.

The diagnosis of malnutrition (23) was based on:

- Low BMI (< 18.5 kg/m²)
- OR
- Unintentional weight loss (> 10 % over an indefinite amount of time or > 5 % over the last 3 months) and BMI < 20 kg/m² if over 70 years of age, or < 22 kg/m² for patients 70 years or older.

LABORATORY EVALUATION

A blood sample was obtained just before the PEG procedure. Serum albumin, transferrin, total cholesterol and hemoglobin were measured as part of patient global nutritional evaluation. Hemoglobin levels < 12 g/dL allowed the diagnosis of anemia.

Albumin < 3.5 g/dL and transferrin < 200 mg/dL were considered low values, suggestive of malnutrition and/or poor prognosis.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS® Inc., Chicago, IL, USA), version 21, and Microsoft Office Excel Professional 2017®. Normality was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median ± interquartile range, and categorical variables as percentage. The demographic variables analyzed in every patient were age, gender, time span from diagnosis to PEG, survival after diagnosis until death (or until December 31st, 2018), and survival after PEG until death (or until December 31st 2018).

The anthropometric and laboratory variables considered were BMI, hemoglobin, serum albumin, transferrin, and total cholesterol levels.

After a descriptive analysis of all variables, we used Spearman's test to assess the correlation between those markers and patient survival. Inferential tests were performed at the 5 % level of statistical significance.

RESULTS

PATIENTS

We evaluated 41 EC patients, 36 men (87.8 %) and 5 women (12.2 %) with ages ranging from 39 to 88 years (mean: 62 years; median 61 years) who underwent PEG for nutritional support. Twenty-four patients were younger than 65 years. The demographic data of our sample are listed in table I.

Regarding histology, 37 patients (90.2 %) were diagnosed with squamous cell carcinoma, (6 of them (14.6 %) with hypopharynx invasion), and 4 patients (9.8 %) with adenocarcinoma.

PEG PROCEDURE AND COMPLICATIONS

It was possible to perform PEG in all referred patients. A PEG tube was placed for palliative nutritional support in 11 patients (26.8 %) with EC located in the upper esophagus, 2 (4.9 %) with stenosis after radiotherapy, and 1 (2.4 %) after stent failure because of persistent dysphagia and low nutritional intake. Gastrostomy was performed in 20 (48.8 %) patients with dysphagia or malnutrition undergoing chemoradiation therapy or chemotherapy, and in 7 (17.1 %) with upper esophageal stenosis selected for curative treatment.

The time span from EC diagnosis to gastrostomy ranged from less than one month to 97 months (median, 1 month). A total of 27 patients (65.9 %) underwent PEG during the first month after diagnosis. The patient who underwent gastrostomy after 97 months from diagnosis presented without dysphagia and with adequate oral intake at the time of diagnosis. He refused surgery

Table I. Baseline patient characteristics according to age

		< 65 years	≥ 65 years	Total
Male		22 (54 %)	14 (34 %)	36 (88 %)
Female		2 (5 %)	3 (7 %)	5 (12 %)
NRS 2002 ≥ 3		24 (59 %)	17 (41 %)	41 (100 %)
n = 40	Low BMI	7 (17.5 %)	7 (17.5 %)	14 (35 %)
	Normal BMI	17 (42.5 %)	9 (22.5 %)	26 (65 %)
n = 34	Low hemoglobin	7 (20.5 %)	7 (20.5 %)	14 (41 %)
	Normal hemoglobin	14 (41 %)	6 (18 %)	20 (59 %)
n = 39	Low albumin	4 (10 %)	6 (15 %)	10 (25 %)
	Normal albumin	20 (51 %)	9 (23 %)	29 (74 %)
n = 38	Low transferrin	12 (32 %)	8 (21 %)	20 (53 %)
	Normal transferrin	12 (32 %)	6 (16 %)	18 (47 %)
n = 38	Low total cholesterol	9 (23.5 %)	9 (23.5 %)	18 (47 %)
	High/Normal cholesterol	14 (37 %)	6 (16 %)	20 (53 %)

but underwent chemoradiotherapy without weight loss. After 10 years of follow-up with an adequate nutritional status, the patient has an EC recurrence or a *de novo* cancer in the same location, with dysphagia and stenosis, and was then subjected to gastrostomy.

During follow-up, minor complications occurred in 2 patients with local infection around the PEG tube, that was treated with dressings and antibiotics. There were no major complications, namely buried bumper syndrome or complications needing surgery. There was no procedure-related mortality.

NUTRITIONAL RISK SCREENING 2002

All patients presented with NRS 2002 ≥ 3, signaling their nutritional risk.

ANTHROPOMETRY

Regarding the 41 patients included in this study, we recorded BMIs from 40 patients at admission. In 33 patients BMI was assessed using the equation weight / height², and in the remaining 7 patients it was estimated using the Powell-Tuck and Hennessy regression equations. At admission, BMI ranged from 15 to 33 (mean: 21.3; median: 22). Adjusting to age, 14 patients (35 %) displayed a low BMI. Overall, 14 patients (66 %) were considered malnourished.

Patients with low and normal BMI had a mean survival of 11.2 and 22.5 months, respectively. There was a positive correlation between BMI and survival ($R = 0.304$), with statistical significance ($p = 0.02$).

Table II. Distribution of patients according to indication for PEG tube placement

Curative treatment	Dysphagia or malnutrition undergoing chemoradiation therapy or chemotherapy	20 (48.8 %)
	Upper esophageal stenosis	7 (17.1 %)
Palliative treatment	EC located in the upper esophagus	11 (26.8 %)
	Stenosis after radiotherapy	2 (4.9 %)
	Stenosis after stent failure	1 (2.4 %)

CLINICAL OUTCOME

No patient was lost to follow-up. By the end of 2018, of the 41 included patients, 36 (87.8 %) had died and 5 (12.2 %) survived. Survival after PEG ranged from less than one month (3 patients) to a maximum of 105 months. Mean survival after PEG was 18.1 months (median: 6 months). Mortality rate at three months was 31.7 %. Mean survival after EC diagnosis was 24.1 months. A survival analysis after endoscopic gastrostomy using the Kaplan-Meier method is shown in figure 1.

Amongst all the 27 patients selected for curative treatment, the PEG tube was removed in 7 patients (25.9 %) (2 patients died after removing the PEG tube from unrelated causes, and 5 patients were alive by the end of the study). The time span from gastrostomy to removal ranged from 3 months to 38 months (mean: 15.6 months).

Mean survival in patients selected for curative and palliative treatment was 25.1 and 4.8 months, respectively.

Patient age presented a poor correlation with survival after EC diagnosis ($R = -0.4$, $p = 0.02$) and survival after PEG ($R = -0.4$; $p = 0.01$).

LABORATORY ASSESSMENT

At admission, Hb was recorded in 34 patients, 30 men and 4 women. Overall, the mean value of Hb was 12.8 g/dL (minimum: 7.6 g/dL; maximum: 18 g/dL). Regarding gender, 14 male patients and 3 female patients presented with anemia. Male patients presented the highest Hb levels when compared with female patients ($p = 0.01$), with a mean level of 13.2 g/dL and 10.1 g/dL in men and women, respectively.

Serum albumin, transferrin, and total cholesterol levels were also recorded at admission in 39, 38, and 38 patients, respectively. Serum albumin, transferrin, and total cholesterol were low in 10, 20, and 18 patients, respectively.

Data from Spearman's correlation test showed that higher serum albumin ($R = 0.41$, $p = 0.02$) and transferrin concentrations were positively correlated with longer survival ($R = 0.47$, $p = 0.006$). Cholesterol also showed a positive correlation with survival ($R = 0.02$) without reaching statistical significance ($p = 0.89$).

DISCUSSION

EC is an important health problem worldwide with a high mortality rate (2). Patients with EC have a poor prognosis and often suffer from dysphagia, weight loss and malnutrition (5). Nutritional support is essential in the management of these patients and enteral nutrition by PEG is an option, either when patients are selected for curative or palliative treatment (24).

Regarding histology, there are two major types of EC: squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. In the 1960s, squamous cell carcinoma was the more prevalent subtype, but in the past 50 years in Western countries there has been a markedly increasing incidence of adenocarcinoma, and adenocarcinoma has overtaken squamous cell carcinoma as the most common histologic subtype (24,25). Interestingly, in this study squamous cell carcinoma was the prevalent histologic subtype. This fact can be related to the main risk factors for squamous cell carcinoma—alcohol and tobacco smoking. In this study, risk factors were not evaluated, but male gender was prevalent and, in our population, men more often smoke and drink when compared to women.

Gastrostomy should be performed as early as possible: in advanced stages because the stenosis of the esophagus is less pronounced than in later stages; in patients with dysphagia selected for curative treatment because it is mandatory to improve

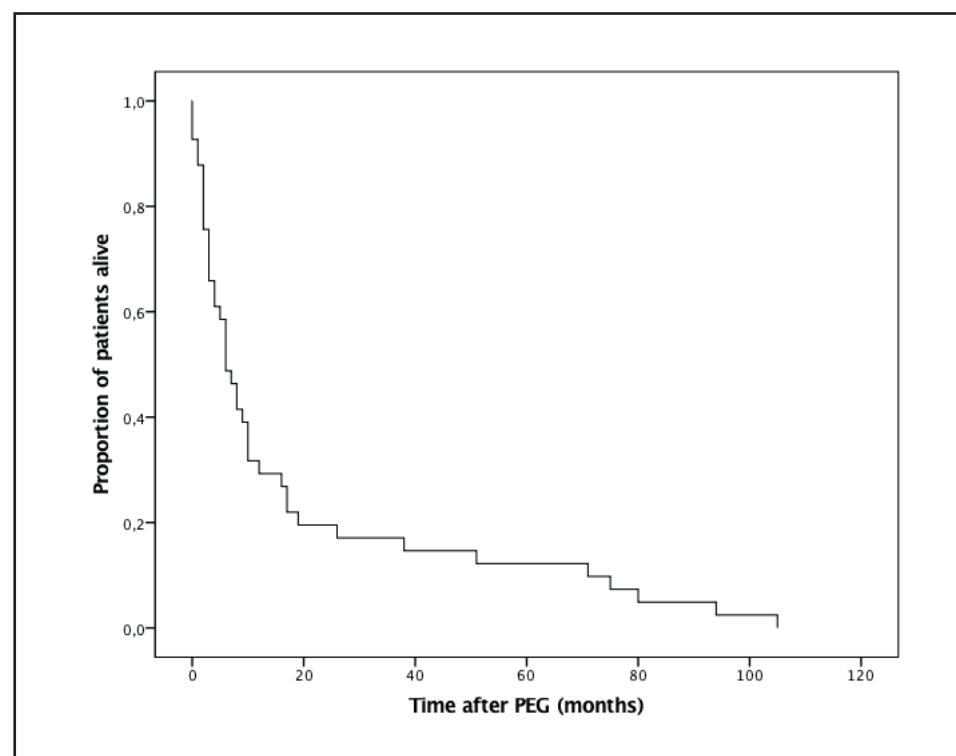


Figure 1.

Kaplan-Meier curve of patient survival after percutaneous endoscopic gastrostomy (survival analysis). The graphic shows that more than 50 % of patients are alive within the first 6 months after PEG tube placement.

nutritional support for therapy (24,26). In this study, most gastrostomies (65.9 %) were performed within one month. However, one patient only underwent PEG tube placement after 97 months from diagnosis. This patient had no weight loss or dysphagia during 10 years of follow-up. Only after this time had he a clear indication for gastrostomy due to EC recurrence. Probably, this was a *de novo* lesion (a new EC), but this was not demonstrated.

No procedure complications were observed in this study, confirming that, despite its minimally invasive nature, PEG is a safe procedure in these patients. In fact, only 2 patients had minor complications that were easily treated, such as local infections.

A clinical and nutritional evaluation was performed at the time of gastrostomy in order to characterize the nutritional status of the EC patients referred to receive the PEG procedure.

EC patients are more likely to experience weight loss and have a higher risk of malnutrition than patients with other cancer locations (27). Interestingly, in this study the majority of the patients had a normal BMI and only 34.1 % presented with a low BMI. One possible reason is that only 14 patients presented with advanced tumor and were referred for palliative treatment, and these patients are often at higher risk of malnutrition. In addition, PEG was performed very soon after the diagnosis. However, according to the newer criteria for malnutrition diagnosis (23), most of these patients could be considered malnourished.

EC has a poor prognosis and 5-year survival rates range from 15 % to 25 % (28). In the present study, the mean survival time after PEG was 18.1 months, and the mortality rate at three months was 31.7 %. In patients selected for curative treatment dysphagia may worsen due to side effects, and this may exacerbate a poor nutritional status (6). Hence, PEG tube placement is indicated in these patients (4). In this study, all patients underwent gastrostomy before aggressive treatment. It was possible to remove the PEG tube in 7 patients, and 5 of them were still alive after PEG tube removal at the end of the study. Considering the poor prognosis of malnourished patients and their potential failure to tolerate treatment, these numbers demonstrate the importance of nutritional support for survival. In fact, these patients showed a mean survival after PEG of 25.1 months.

In palliative treatment, there are many studies showing advantages for enteral nutrition by PEG as compared to nasogastric tubes. Besides, a nasogastric tube interferes more with a patient's life than a well-functioning PEG (8,29). In all 14 patients with advanced EC proposed for gastrostomy the procedure was performed. Guidelines do not recommend PEG in palliative patients with an unfavorable prognosis if expected survival is in the range of few to several weeks (10). However, in our study mean survival time was 4.8 months.

In the present study, clinical and laboratory evaluations were performed at the time of gastrostomy in order to identify factors related with longer survival. Our data demonstrate that patients with a low BMI had shorter mean survival when compared to patients with normal BMI, with a positive correlation between BMI and longer survival.

Regarding laboratory values, serum albumin, transferrin, and total cholesterol are known as biomarkers of prognosis, and of

nutritional and inflammatory status. Data showed that higher levels of albumin and transferrin were correlated with longer survival.

This study has some limitations. This is a retrospective study and therefore collected data are dependent on the accuracy of clinical files. In addition, individuals were not randomized and there was no control group to compare survival between patients who underwent gastrostomy and those who did not. Lastly, serum albumin, transferrin, and total cholesterol levels may also be influenced by multiple factors besides nutrition, as they are negative acute phase reactants.

Our results show that established malnutrition prior to gastrostomy is associated with poor survival in patients with EC. In spite of the limited data regarding EC patients and that a majority of studies have examined the usefulness of PEG for aerodigestive cancer (4,10,11), including head and neck cancer (14-17), our experience demonstrates that whether EC patients are selected for curative or palliative treatment, PEG should always be considered to improve nutritional status since these patients have a significant survival expectancy.

CONCLUSION

Patients with EC have a poor prognosis and high mortality rates. In our experience, survival after endoscopic gastrostomy is substantial, and PEG is a feasible and safe procedure in this clinical setting. A better nutritional status at admission with a higher BMI, and higher serum albumin and transferrin levels, predicts a better outcome. Based on our results we recommend early enteral feeding through PEG for EC patients undergoing curative treatment and also in the palliative setting when esophageal stents cannot be placed or are insufficient to maintain nutritional status.

REFERENCES

1. Wong MCS, Hamilton W, Whiteman DC, Yang JY, Qiao Y, Fung FDH, et al. Global Incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries. *Sci Rep* 2018;8(1):4522. DOI: 10.1038/s41598-018-19819-8
2. Yousefi M, Sharifi-Esfahani M, Pourgholam-Amiji N, Afshar M, Sadeghi-Gandomi H, Oroshti O, et al. Esophageal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors. *Biomed Res Ther* 2018;5(7):2504-17. DOI: 10.15419/bmrat.v5i7.460
3. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* 2018;41(3):210-5. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005
4. Ogino H, Akiho H. Usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy for supportive therapy of advanced aerodigestive cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013;4(4):119-25. DOI: 10.4291/wjgp.v4.i4.119
5. Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2014;(10):CD005048. DOI: 10.1002/14651858.CD005048.pub4
6. Min YW, Jang EY, Jung JH, Lee H, Min BH, Lee JH, et al. Comparison between gastrostomy feeding and self-expandable metal stent insertion for patients with esophageal cancer and dysphagia. *PLoS One* 2017;12(6):e0179522. DOI: 10.1371/journal.pone.0179522
7. Bozzetti F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support care cancer. Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2009;17(3):279-84. DOI: 10.1007/s00520-008-0476-3

8. Lorimer PD, Motz BM, Watson M, Trufan SJ, Prabhu RS, Hill JS, et al. Enteral Feeding Access Has an Impact on Outcomes for Patients with Esophageal Cancer Undergoing Esophagectomy: An Analysis of SEER-Medicare. *Ann Surg Oncol* 2019;26(5):1311-9. DOI: 10.1245/s10434-019-07230-0
9. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009;28(4):445-54. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.011
10. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
11. Nunes G, Fonseca J, Barata AT, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Nutritional Support of Cancer Patients without Oral Feeding: How to Select the Most Effective Technique? *GE - Port J Gastroenterol* 2019;1:1-13. DOI: 10.1159/000502981
12. Yagishita A, Kakushima N, Tanaka M, Takizawa K, Yamaguchi Y, Matsubayashi H, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy using the direct method for aerodigestive cancer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(1):77-81. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834dfd67
13. Rabie AS. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in cancer patients; technique, indications and complications. *Gulf J Oncol* 2010;7(7):37-41.
14. Foster JM, Filocamo P, Nava H, Schiff M, Hicks W, Rigual N, et al. The introducer technique is the optimal method for placing percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in head and neck cancer patients. *Surg Endosc* 2007;21(6):897-901. DOI: 10.1007/s00464-006-9068-9
15. Lang K, ElShafie RA, Akbabia S, Koschny R, Bougatt N, Bernhardt D, et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Placement in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Radiotherapy. *Cancer Manag Res* 2020;12:127-36. DOI: 10.2147/CMAR.S218432
16. Sieron HL, Eberle F, Gress TM, Mahnken AH, Wiegand S. Safety of Prophylactic Gastrostomy Tube Placement and Gastrostomy Tube Usage in Patients Treated by Radio(chemo)therapy for Head and Neck Cancer. *Anticancer Res* 2020;40(2):1167-73. DOI: 10.21873/anticancerres.14059
17. Zurcher BF, Grosjean P, Monnier P. Percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck cancer patients: indications, techniques, complications and results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(4):623-9. DOI: 10.1007/s00405-010-1412-y
18. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith LA, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, includ-
- ing direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48(4):c1. DOI: 10.1055/s-0042-122686
19. Dormann AJ, Wejda B, Kahl S, Huchzermeyer H, Ebert MP, Malfertheiner P. Long-term results with a new introducer method with gastropexy for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol* 2006;101(6):1229-34. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00541.x
20. Fonseca J, Adriana C, Frois-Borges M, Meira T, Oliveira G, Santos JC. Ostomy metastasis after pull endoscopic gastrostomy: a unique favorable outcome. *Nutr Hosp* 2015;31(4):1879-81. DOI: 10.3305/nh.2015.31.4.8262
21. Powell-Tuck J, Hennessy EM. A comparison of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients. *Clin Nutr* 2003;22(3):307-12.
22. Barosa R, Roque Ramos L, Santos CA, Pereira M, Fonseca J. Mid upper arm circumference and Powell-Tuck and Hennessy's equation correlate with body mass index and can be used sequentially in gastrostomy fed patients. *Clin Nutr* 2018;37(5):1584-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.011
23. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34(3):335-40. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.03.001
24. Miller KR, Bozeman MC. Nutrition therapy issues in esophageal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14(4):356-66. DOI: 10.1007/s11894-012-0272-6
25. Xie S-H, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;36-37:3-8. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.11.008
26. Grilo A, Santos CA, Fonseca J. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutritional palliation of upper esophageal cancer unsuitable for esophageal stenting. *Arq Gastroenterol* 2012;49(3):227-31.
27. Anandavadielam P, Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(3):185-98. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.200
28. Gupta B, Kumar N. Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(2):107-18. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000249
29. Park RH, Allison MC, Lang J, Spence E, Morris AJ, Danesh BJ, et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *BMJ* 1992;304(6839):1406-9. DOI: 10.1136/bmj.304.6839.1406



Trabajo Original

Nutrición artificial

Control de calidad de la elaboración de nutriciones parenterales: control gravimétrico y de productos utilizados

Quality control of parenteral nutrition compounding: gravimetric and component verification control

Alejandra Melgarejo Ortúño, Rosa Romero Jiménez, Cristina Ortega Navarro, Mar Fresno Flores y María Sanjurjo Sáez

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). Madrid

Resumen

Introducción: la elaboración de nutriciones parenterales (NP) es un proceso complejo y con alta probabilidad de aparición de errores.

Objetivo: analizar los errores detectados en el control gravimétrico (CG) y de productos (CP) utilizados realizado en las NP elaboradas.

Métodos: se realizó un análisis prospectivo en el que durante tres años (enero de 2016 a diciembre de 2018) se pesaron las NP elaboradas. Se utilizó el programa informático MedicalOne Parenteral®, que calcula el peso teórico teniendo en cuenta la densidad y el volumen. Cada NP elaborada se pesaba para obtener el peso real. El error gravimétrico (%) ($EG = (\text{peso real} - \text{peso teórico}) \times 100 / \text{peso teórico}$) se consideró correcto dentro del intervalo de $\pm 5\%$. El CP consistía en la comprobación de los productos y los volúmenes utilizados con la hoja de elaboración.

Palabras clave:

Nutrición parenteral.
Control de calidad.
Seguridad. Calidad.
Control gravimétrico.

Resultados: se realizó el control de 28.761 NP. Se pesaron 20.612 NP de adultos (NPA), siendo incorrectas 124 (0,6 %). De las 1203 NP de pacientes pediátricos no neonatos (NPP), 15 (1,25 %) fueron incorrectas, y de las 6946 de neonatos (NPN), 164 (2,96 %). Respecto al CP se detectaron 71 errores en las NPA (0,70 %), 6 (1,34 %) en las NPP y 5 (0,21 %) en las NPN. Los errores fueron: añadir más volumen de un componente [38 (46,34 %)], añadir menos volumen [17 (20,73 %)] y producto erróneo [27 (32,93 %)].

Conclusiones: el control de calidad realizado permitió detectar errores producidos durante la elaboración y evitó que llegaran al paciente. Se detectaron en el CG más NP incorrectas entre las NPN. Con el CP, el error mayoritario fue añadir más volumen de un componente.

Abstract

Introduction: parenteral nutrition (PN) compounding is a process with a high probability of errors.

Objective: to analyze PN compounding errors detected using a gravimetric control (GC) and a component verification control (CVC).

Methods: a prospective analysis was carried out during a three-year period (January 2016 to December 2018). The MedicalOne Parenteral® software program was used to calculate the theoretical weight of each PN based on density and volume. Each elaborated PN was weighed to obtain the real weight. Gravimetric error (%) ((real weight - theoretical weight) x 100 / theoretical weight) was considered correct if within the $\pm 5\%$ interval. The CVC consisted of checking that the correct ingredients and volumes were added according to the PN order.

Results: during the study period a total number of 28,761 PNs were checked out; 20,612 adult PNs (APN) were weighed and 124 were considered incorrect (0.60 %). Of the 1,203 non-neonatal pediatric PNs (NPPN), 15 (1.25 %) were incorrect, and of the 6,946 neonatal PNs (NPN), 164 (2.96 %) were incorrect. Regarding the CVC, 71 errors were detected in the APN (0.70 %), 6 (1.34 %) in the NPPN, and 5 (0.21 %) in the NPN group. The total number of errors included: adding more volume of one component [38 (46.34 %)], adding a wrong component [27 (32.93 %)], and absent volume of one component [17 (20.73 %)].

Conclusions: the quality control carried out allowed to detect errors during the preparation of PNs and prevented them from reaching the patient. More incorrect PNs were detected through GC. The main error detected with CVC was adding more volume of a component.

Keywords:

Parenteral nutrition.
Quality control.
Safety. Quality improvement.
Gravimetric control.

Recibido: 10/02/2020 • Aceptado: 27/04/2020

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Melgarejo Ortúño A, Romero Jiménez R, Ortega Navarro C, Fresno Flores M, Sanjurjo Sáez M. Control de calidad de la elaboración de nutriciones parenterales: control gravimétrico y de productos utilizados. Nutr Hosp 2020;37(4):667-671

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03037>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Rosa Romero Jiménez. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid
e-mail: rosa.romero@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) es una terapia con un complejo proceso de elaboración, especialmente vulnerable a la aparición de errores, por lo que debe elaborarse en el servicio de farmacia (SF) por personal cualificado (1). Según la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales (ASHP) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), el farmacéutico es el responsable de garantizar la calidad de las NP elaboradas en el SF (2,3).

La seguridad en el proceso de elaboración de la NP depende de la ausencia de errores durante el mismo. Se debe asegurar la selección adecuada de los componentes, la correcta medida de volúmenes, el orden de adición correcto y la ausencia de contaminación microbiológica (4). El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) incluye la NP en la categoría de medicamentos de alto riesgo, por lo que los errores que se producen con estas formulaciones y llegan a los pacientes tienen una mayor probabilidad de causarles daños graves (5). A partir de comunicaciones enviadas por profesionales sanitarios al Sistema de Notificación y Aprendizaje de Errores de Medicación, el ISMP-España ha elaborado recomendaciones específicas para la prevención de errores de medicación relacionados con la NP, entre ellas, instaurar procedimientos de control de todas las NP que incluyan doble chequeo de los frascos y viales seleccionados de todos los componentes y aditivos, y valorar el empleo de técnicas complementarias como el control gravimétrico para mejorar la calidad de la preparación (6).

Los SF deben instaurar estrategias dirigidas a disminuir el riesgo de errores en el proceso de elaboración de las NP. Según las recomendaciones del Consenso Español sobre la preparación de mezclas nutrimentales parenterales, con el fin de garantizar un soporte nutricional seguro, se debe realizar un control de calidad del producto terminado que incluya inspección visual, control de componentes utilizados en la elaboración y control gravimétrico (CG) (4). La inspección visual consiste en verificar el color, volumen final de la mezcla, la ausencia de partículas, el aspecto de la emulsión y la integridad del cierre de la bolsa. El control de componentes se refiere a la comprobación de los envases de aditivos y las jeringas usadas para medir los volúmenes de los productos utilizados. El CG consiste en comparar el peso real de la NP elaborada con el peso teórico calculado según la densidad y el volumen de sus componentes. La Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMEA) recomienda que el 100 % de las NP deben elaborarse con un error gravimétrico inferior al 5 % (7).

En nuestro SF, la elaboración de las NP se realiza de la siguiente forma: el farmacéutico imprime la hoja de elaboración de cada NP, el personal auxiliar de enfermería del área prepara el material indicado en la hoja, en una bandeja individualizada por paciente, y la elaboración la realiza el personal de enfermería (DUE) en las cabinas de flujo laminar horizontal. El DUE, antes de preparar la NP, compara los productos preparados por el auxiliar con la hoja de elaboración y, si es correcto, se procede a la elaboración. El proceso de llenado de la bolsa de NP debe realizarse en el orden establecido en la hoja de preparación para evitar incompatibilida-

des entre los componentes. Primero se añaden las soluciones de aminoácidos, glucosa y agua; después se añaden los electrolitos en el siguiente orden: fosfatos sódico y potásico/glicerofosfato sódico, cloruro sódico y potásico, acetato sódico y potásico, sulfato magnésico y, por último, gluconato cálcico; después se añaden los oligoelementos y las vitaminas. Una vez homogénea la mezcla, se añaden los lípidos. Si incluyera medicamentos, se añaden al final de la preparación.

El control de calidad de las NP elaboradas incluía la inspección visual de la bolsa de NP. El objetivo del estudio fue la implantación de un control de calidad completo de las NP elaboradas que incluía, además de la inspección visual, el control de los componentes utilizados en la elaboración y el CG, y analizar los errores detectados posteriormente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo en el que durante tres años (enero 2016 a diciembre 2018) se pesaron, en una balanza electrónica debidamente acondicionada y calibrada, las NP de pacientes adultos (NPA), de pacientes pediátricos no neonatos (NPP) y de neonatos (NPN) elaboradas en el SF. Este peso se definió como el peso real. Se solicitaron a los laboratorios fabricantes las densidades de todos los productos utilizados en la elaboración de las NP y se introdujeron en la aplicación de control gravimétrico del programa informático MedicalOne Parenteral®, que calcula el peso teórico de la NP teniendo en cuenta la densidad y el volumen utilizado de cada componente. El error gravimétrico se calculó en porcentaje respecto al peso teórico [Error gravimétrico (%) = (peso real - peso teórico) x 100 / peso teórico]. Las NP cuyo error gravimétrico no se encontraba en el margen del ± 5 % se consideraron incorrectas, se retiraron y se elaboraron de nuevo. Los datos de las NPA, NPP y NPN se analizaron por separado por tener características diferentes: volúmenes y pesos diferentes y proceso de elaboración diferente. Para las NPA se utilizan habitualmente frascos completos para el aporte de macronutrientes mientras que en la elaboración de NPP y NPN la medida de volúmenes debe ser más exacta. El personal de enfermería, bajo la supervisión del farmacéutico, fue el responsable de realizar y registrar el CG, siguiendo los siguientes pasos:

1. Colocar una bolsa vacía igual a la que va a contener la mezcla de NP encima de la balanza.
2. Tarar la balanza y comprobar su estabilización.
3. Colocar la mezcla de NP elaborada encima de la balanza.
4. Una vez estabilizado el peso, documentar el resultado en el apartado de control gravimétrico del programa MedicalOne Parenteral®.

Se realizó también un control de los productos utilizados en la elaboración de NP, que incluía la revisión de los productos utilizados en la elaboración de cada NP y los volúmenes de estos en todas las NPP y NPN preparadas en el SF. Se compararon los restos de los productos utilizados con los de la hoja de elaboración. Para ello se diseñó una hoja de control de calidad para las NP de pacientes pediátricos y otra para las NPA, en la que se

incluyeron todos los productos utilizados en la elaboración. Las NP en las que algún producto o volumen de la hoja de elaboración no coincidía con los viales y ampollas utilizados se consideraron incorrectas y se retiraron y elaboraron de nuevo. Se diseñó una hoja informatizada de registro de las NP incorrectas en la que se recogían el tipo de NP (NPA, NPP o NPN), el producto implicado y el tipo de error (producto o volumen). Se consideró errónea la presencia en la bandeja de un producto que no figurara en la hoja de elaboración o la falta un producto indicado en la hoja de elaboración. Se consideró error de volumen cuando el producto utilizado era correcto pero el volumen añadido a la NP no coincidía con el indicado en la hoja de elaboración. Este control lo realizó un farmacéutico o enfermero diferente al que elaboraba la NP.

RESULTADOS

CONTROL GRAVIMÉTRICO

En el período de estudio se realizó el CG de 28.761 NP de un total de 40.245 elaboradas (71,5 %). Se pesaron 20.612 NPA de 28.849 elaboradas (71,45 %). El peso teórico medio de las NPA fue de 1717,7 g (DE = 423,7) y el real medio de 1749,9 g (DE = 436), resultando en un error gravimétrico medio del 1,95 % (DE = 1,29). En el 99,4 % (20.488) de las NPA el error gravimétrico fue inferior al margen establecido del $\pm 5\%$. El 0,6 % (124) superó este límite con un error medio del 9,83 % (DE = 7,63), por lo que se descartaron y elaboraron de nuevo. En el 83,1 % (103) de las 124 NPA consideradas incorrectas, el peso real fue superior al teórico.

Se pesaron 6946 NPN de 9.589 elaboradas (72,44 %). El peso teórico medio fue 227,1 g (DE = 121,4) y el real medio de 227,8 g (DE = 121,7), obteniéndose un error gravimétrico medio del 1,70 % (DE = 4,03). En el 97,64 % (6782) de las NPN el error gravimétrico fue inferior al 5 %. El 2,96 % (164) no se encontraban dentro del rango establecido, con un error medio del 16,02 %

(DE = 21,0), por lo que se descartaron y elaboraron de nuevo. En el 67,69 % (111) de las 164 NPN consideradas incorrectas, el peso real fue superior al teórico.

Durante el período de estudio se pesaron 1203 NPP de 1807 elaboradas (66,6 %). El peso teórico medio fue de 1119,08 g (DE = 516) y el real medio 1129,46 g (DE = 524,6). Se obtuvo un error gravimétrico medio del 1,39 % (DE = 1,18). En el 98,75 % (1188) de las NPP el error gravimétrico fue inferior al rango establecido del $\pm 5\%$. El 1,25 % (15) superaron este margen con un error medio del 6,98 % (DE = 2,26), por lo que se retiraron y elaboraron de nuevo. En el 46,67 % (7) de las 15 NPP erróneas el peso real fue superior al teórico.

CONTROL DE PRODUCTOS UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DE NP

Se realizaron 9589 controles de productos utilizados en la elaboración de NPN (100 % de las elaboradas), 1807 (100 %) en la de NPP y 28.849 (100 %) en la de NPA. En el total de 40.245 NP revisadas se detectaron 192 (0,48 %) errores en los que algún producto o volumen indicado en la hoja de elaboración no coincidía con las ampollas y viales utilizados, por lo que estas fórmulas se descartaron y elaboraron de nuevo. De los 192 errores detectados, 145 (75,52 %) correspondían a NPA, 30 (15,63 %) a NPN y 17 (18,85 %) a NPP. El 51,04 % (98) de estos errores fueron de producto y el 48,96 % (94) de volumen. Respecto a los errores de producto, el 51,02 % (50) se debieron a la existencia de un producto erróneo que no figuraba en la hoja de elaboración y el 48,98 % (48) a la ausencia de un producto en la bandeja para la revisión. Los productos más frecuentemente implicados en el error fueron las soluciones de electrolitos (37,2 %), los lípidos (20,9 %), las soluciones de glucosa en concentración $\geq 20\%$ (12,8 %) y el zinc (11,6 %). En la tabla I se muestran algunos de los errores detectados en el control de los productos utilizados.

Tabla I. Ejemplos de errores detectados en el control de productos utilizados

Producto implicado	Tipo de NP	Descripción del error
Glucosa	NPP	No se añade glucosa al 50 %
Glucosa	NPA	Se añade glucosa al 50 % en lugar de glucosa al 5 %
Glucosa	NPN	Se añade glucosa al 50 % en lugar de glucosa al 20 %
Acetato potásico	NPN	Se añade cloruro potásico en lugar de acetato potásico
Fosfato monosódico	NPA	Se añade fosfato monopotásico en lugar de fosfato monosódico
Cloruro potásico	NPN	Se añaden 2,5 ml en lugar de 0,8 ml
Cloruro sódico	NPN	No se añade.
Acetato potásico	NPN	Se añade acetato sódico en lugar de acetato potásico
Sulfato magnésico	NPA	Se añaden 20 ml en lugar de 12 ml

DISCUSIÓN

El farmacéutico es el responsable de asegurar la correcta preparación de las mezclas de NP, así como del control de calidad del producto final (2,3). Dada la alta complejidad del proceso de elaboración de las NP, se hacía necesario implantar en nuestro SF controles de calidad (de productos utilizados y CG) complementarios a la inspección visual que se venía realizando.

En este estudio se considera como criterio de referencia para el CG el establecido por la EMEA, que establece que el 100 % de las NP deberían prepararse con un error gravimétrico inferior al 5 % (7). En nuestro caso, el 0,6 % de las NPA, el 1,25 % de las NPP y el 2,96 % de las NPN superaron el límite del $\pm 5\%$, por lo que se consideraron inadecuadas para la dispensación y se elaboraron de nuevo. El porcentaje obtenido para las NPA y NPP es similar al publicado por Pérez Serrano y cols., quienes obtuvieron una prevalencia del 1,2 % de NP con un error gravimétrico superior al 5 % cuando realizaron el CG en 168 NP de gran volumen (8). El porcentaje obtenido para las NPN es superior al encontrado por los mismos autores para las NP de pequeño volumen; en su caso, el 100 % de las 42 NP sometidas al CG se encontraban dentro del margen del $\pm 5\%$. Esta diferencia puede deberse al mayor tamaño de la muestra (42 vs. 6946) y la mayor duración de nuestro estudio (4 meses vs. 3 años). La mayor duración del estudio puede haber supuesto en nuestro caso una mayor variabilidad en cuanto al personal elaborador.

El CG con un margen del 5 % no garantiza por sí mismo la calidad de las NP elaboradas, ya que no tiene capacidad para detectar los pequeños errores de volumen. Los errores cometidos con los componentes de estrecho margen terapéutico, como el potasio, pueden tener consecuencias clínicas graves para los pacientes. En este sentido, el control de productos permite detectar pequeñas diferencias de volumen, así como componentes no añadidos o componentes incorrectamente añadidos a la NP. En nuestro estudio, el control de productos implantado permitió detectar errores producidos durante el proceso de elaboración y evitar que estos llegaran a los pacientes. Por ejemplo, añadir a la NP una sal incorrecta de electrólito puede empeorar una alcalosis metabólica existente y prolongar la estancia del paciente en una unidad de críticos, como reportaron Sacks y cols. (9). En un alto porcentaje de casos, el producto implicado en el error detectado fue un producto considerado de alto riesgo (soluciones concentradas de glucosa o soluciones de electrólitos).

Una de las limitaciones de los controles implantados es que son retrospectivos, por lo que no es posible evitar las deficiencias en el proceso de elaboración. Sin embargo, la implantación del CG y el control de productos como métodos de control de calidad de las NP permite detectar errores producidos durante el proceso de elaboración y evitar que las mezclas de NP que no cumplen con los criterios de calidad establecidos lleguen al paciente. Además, sirve para identificar puntos con posibilidad de error y, por tanto, susceptibles de mejora.

Una limitación de nuestro estudio es que no se realizaron los controles de calidad implantados en el 100 % de las NP elab-

oradas. Esto fue debido a la falta de recursos humanos en el SF, sobre todo al comienzo de la implantación. Los resultados obtenidos en este estudio permiten justificar la importancia y la necesidad de realizar este tipo de controles en todas las NP elaboradas en el SF, con el fin de asegurar que el 100 % de las NP dispensadas cumplan los criterios de calidad establecidos. Tras dos años desde su implantación, se ha conseguido dotar al SF de mayores recursos humanos en cuanto a personal de enfermería, lo que permite realizar en la actualidad el control de calidad de los productos y el CG en el 100 % de las NP elaboradas en el SF, incluyendo las elaboradas durante los fines de semana.

Actualmente no se ha reportado mucha bibliografía sobre resultados del CG de las NP, aunque supone una práctica habitual en otros campos, como en las preparaciones citostáticas. En un estudio realizado por Zendra y cols. (10) se compara el control realizado por gravimetría con el realizado por HPLC, dando como resultado una adecuada correlación de ambos controles, siendo el primero más sencillo y rápido en la práctica diaria, suponiendo también un menor coste.

Una posible medida de mejora podría ser la implantación de sistemas automatizados de elaboración de NP. Un estudio realizado por Flynn y cols. (11) reportó una tasa de error del 22 % con un sistema automatizado de preparación frente a un 37 % con la elaboración manual; y en otro estudio realizado por Fishwick y cols. (12) se observó una desviación del peso teórico calculado frente al real de un 5 % en un 0,4 % de las NP elaboradas con sistemas automatizados. Sin embargo, no son sistemas "plug and play", es decir, requieren personal durante el proceso de elaboración para seguir los pasos de la elaboración y presentan restricciones en la selección de productos para la elaboración; además, un error en la base de datos puede suponer muchas mezclas afectadas. Todo ello, junto a su elevado coste, aún no han facilitado su implantación en la mayoría de los servicios de farmacia.

La implantación de un control de calidad que incluya el control de productos y el CG contribuye a detectar aquellas NP elaboradas en el SF que no cumplen con los criterios de calidad establecidos, por lo que mejora la seguridad del proceso de elaboración de la NP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boullata JI, Holcombe B, Sacks G, Gervasio J, Adams SC, Christensen M, et al. Parenteral Nutrition Safety Committee (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition). Standardized Competencies for Parenteral Nutrition Order Review and Parenteral Nutrition Preparation, Including Compounding: The ASPEN Model. *Nutr Clin Pract* 2016;31(4):548-55. DOI: 10.1177/0884533616653833
2. American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1150-69. DOI: 10.1093/ajhp/57.12.1150
3. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(3):334-77. DOI: 10.1177/0148607114521833
4. Cardona D, Cervera M, Fernández M, Gomis P, Martínez MJ, Rodríguez I, et al. En representación del Grupo de Nutrición de la SENPE-SEFH. Consenso español sobre preparación de mezclas nutriente parenterales 2008. *Farm Hosp* 2009;33(Supl 1):81-107.

5. ISMP. Institute for Safe Medication Practices [sede web]. ISMP's List of High-Alert Medications. [Acceso el 25-07-2015]. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>.
6. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. 1. Prevención de errores relacionados con la nutrición parenteral. ISMP-España, Boletín nº 27; junio 2008.
7. Note for guidance on manufacturing of the finished dosage form. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1995; document QWP/486/95.
8. Pérez Serrano R, Vicente Sánchez MP, Arteta Jiménez M. Control gravimétrico en la nutrición parenteral: de la teoría a la práctica. Nutr Hosp 2011;26(5):1041-4.
9. Sacks, GS, Rough, S, Kudsk, KA. Frequency and severity of harm of medication errors related to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital. Pharmacotherapy 2009;29(8):966-74. DOI: 10.1592/phco.29.8.966
10. Sendra-García A, Martínez-Gómez MA, Albert-Marí A, Jiménez-Torres NV, Climente-Martí M. Quantitative and qualitative control of antineoplastic preparations: Gravimetry versus HPLC. J Oncol Pharm Pract 2019;25(5):1204-16. DOI: 10.1177/1078155219834999
11. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. Am J Health Syst Pharm 1997;54(8):904-12. DOI: 10.1093/ajhp/54.8.904
12. Fishwick JJ, Murphy CC, Riesenbergs MC, Malone RJ. Weight-based accuracy of parenteral nutrient solutions prepared with an automated compounding. Am J Health Syst Pharm 1997;54(6):678-9. DOI: 10.1093/ajhp/54.6.678



Trabajo Original

Pediatría

Validity and reproducibility of a semi-quantitative food frequency questionnaire in Spanish preschoolers — The SENDO project

Validación y reproducibilidad de un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo entre preescolares españoles: el proyecto SENDO

Itziar Zazpe¹, Susana Santiago², Víctor de la O³, Andrea Romanos-Nanclares³, Anaïs Rico-Campà⁴, Noelia Álvarez-Zallo⁵, Miguel Ángel Martínez-González⁶ and Nerea Martín-Calvo⁷

¹Food Science and Physiology Department. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. Preventive Medicine and Public Health Department. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. IdisNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. Pamplona, Spain. Pathophysiology of Obesity and Nutrition. Centro de Investigación Biomédica en Red. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain. ²Food Science and Physiology Department. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. IdisNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. Pamplona, Spain. ³Preventive Medicine and Public Health Department. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, Spain. ⁴Preventive Medicine and Public Health Department. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra, Spain. Pathophysiology of Obesity and Nutrition. Centro de Investigación Biomédica en Red. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain. ⁵Pediatrics Department. SNS-Osasunbidea. IdisNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. Pamplona, Spain. ⁶Preventive Medicine and Public Health Department. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. IdisNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. Pamplona, Spain. Pathophysiology of Obesity and Nutrition. Centro de Investigación Biomédica en Red. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain. Department of Nutrition. Harvard TH Chan School of Public Health. Boston, MA. USA. ⁷Preventive Medicine and Public Health Department. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. IdisNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. Pamplona, Spain. Pathophysiology of Obesity and Nutrition. Centro de Investigación Biomédica en Red. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain.

Abstract

Introduction: nowadays, it is important to determine whether food frequency questionnaires (FFQ) are valid tools to collect information on usual diet in children.

Objective: we evaluated the reproducibility and validity of the semi-quantitative FFQ used in a Spanish cohort of children aged 4-7 years.

Methods: to explore its reproducibility, parents filled a 138-item FFQ at baseline (FFQ-0) and then one year later (FFQ-1). To explore its validity, the FFQ-1 was compared with four weighed 3-day dietary records (DRs) that were used as standard of reference. To estimate associations we calculated deattenuated Pearson's correlation coefficients to correct for season-to-season variability, and the Bland-Altman index. We also calculated the weighted kappa index and assessed participant's gross misclassification across quintiles. We analyzed data from 67 (for reproducibility) and 37 (for validity) children aged 4-7 years old, recruited by the pilot study of the SENDO project.

Results: regarding reproducibility, we found mean Bland-Altman indexes of 0-10.45 % for nutrients and 1.49 %-10.45 % for foods. The adjusted r ranged between 0.29 and 0.71, and between 0.27 and 0.74 for nutrients and foods, respectively. Regarding validity, we found mean Bland-Altman indexes of 0 %-16.22 % and 0 %-10.81 % for nutrients and for food groups, respectively. The deattenuated r ranged between 0.38 and 0.81 for nutrients, and between 0.53 and 0.68 for foods. The weighted kappa index for agreement across quintiles ranged from 54.1 to 85.1 for nutrients, and from 55.4 to 78.4 for food groups.

Conclusions: our results showed acceptable levels of both reproducibility and validity, and that the *ad-hoc* developed FFQ is a valid tool for assessing usual diet in Spanish preschoolers.

Keywords:

Food frequency questionnaire. 24-hour dietary records. Preschoolers. Children cohort. Reproducibility. Validity.

Received: 17/01/2020 • Accepted: 06/03/2020

Authorship: NM-C, MAM-G, IZ and SS formulated the research question, designed the study, and carried it out. AR-N, VO and NM-C analyzed the data; and IZ and SS wrote the first draft. All authors critically reviewed the manuscript and approved its final version.

The study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki, and all procedures involving human subjects were approved by the Research Ethics Committee, University of Navarra, and by the Clinical Research Ethics Board, Government of Navarra (Pyto2016/122). All parents or legal tutors provided their written informed consent before study initiation.

Funding: This research was funded by Ignacio H. De Larramendi Research Grants, Fundación MAPFRE 2014, and by a "Young Researchers" Scholarship, Spanish Society of Pediatric Pulmonology 2016. These institutions had no role in the design, analysis, or writing of this article.

Acknowledgments: the SENDO project has been conducted thanks to the joint work of Universidad de Navarra and the Primary Care Service of "Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea". For this reason we would like to thank all pediatricians and researchers at University of Navarra who were involved in this project. Finally, we are grateful to all participants and their families for their willingness to take part in this project.

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

Zazpe I, Santiago S, De la O V, Romanos-Nanclares A, Rico-Campà A, Álvarez-Zallo N, Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. Validity and reproducibility of a semi-quantitative food frequency questionnaire in Spanish preschoolers — The SENDO project. Nutr Hosp 2020;37(4):672-684

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03003>

Correspondence:

Nerea Martín-Calvo. Preventive Medicine and Public Health Department. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Campus Universitario, 31080 Pamplona, Spain
e-mail: nmartincalvo@unav.es

Resumen

Introducción: es importante determinar si los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) son herramientas válidas para recopilar información sobre la dieta habitual en los niños.

Objetivo: evaluar la reproducibilidad y validez del CFCA semi-cuantitativo de una cohorte española de niños de 4 a 7 años.

Métodos: en total se estudiaron 67 (para reproducibilidad) y 37 (para validez) niños de 4 a 7 años de edad del estudio piloto del proyecto SENDO. Para explorar la reproducibilidad, los padres cumplimentaron el CFCA basalmente (CFCA-0) y al año (CFCA-1). Para explorar la validez, el CFCA-1 se comparó con cuatro registros dietéticos (DR) pesados de 3 días. Calculamos coeficientes de correlación de Pearson desatenuados para corregir la variabilidad inter-estacional, y el índice de Bland-Altman. El índice kappa ponderado permitió evaluar la clasificación errónea de los participantes entre quintiles.

Resultados: respecto a la reproducibilidad, encontramos índices promedio de Bland-Altman de 0-10,45 % para los nutrientes y de 1,49-10,45 % para los alimentos. La r ajustada varió entre 0,29 y 0,71, y entre 0,27 y 0,74 para nutrientes y alimentos, respectivamente. En cuanto a la validez, encontramos índices promedio de Bland-Altman de 0-16,22 % y 0-10,81 % para nutrientes y alimentos, respectivamente. La r desatenuada osciló entre 0,38 y 0,81 para los nutrientes y entre 0,53 y 0,68 para los alimentos. El índice kappa ponderado para el acuerdo entre quintiles varió entre 54,1 y 85,1 para los nutrientes y entre 55,4 y 78,4 para los grupos de alimentos.

Conclusiones: nuestros resultados mostraron niveles aceptables tanto de reproducibilidad como de validez. El FFQ desarrollado *ad hoc* es una herramienta válida para evaluar nutrientes y alimentos en preescolares españoles.

Palabras clave:
Cuestionario
de frecuencia
de consumo de
alimentos. Recuerdo
de 24 horas.
Preescolares.
Cohorte pediátrica.
Reproducibilidad.
Validación.

INTRODUCTION

The accuracy and inherent measurement error in self-reported dietary assessment methods is a topic of emerging interest in nutritional epidemiology (1-3). Several dietary assessment methods are available with their own advantages and limitations (4). In general, the selection of the most appropriate method for large-scale epidemiological studies depends on the research objectives, study population, dietary data accuracy, study resources, and design (5).

Currently, food frequency questionnaires (FFQ) are the first-line dietary assessment method in nearly all epidemiologic studies, mainly due to their relatively low respondent burden and low associated costs (6). Since FFQs assess usual dietary intake, they have proven to be valid tools to evaluate the association between diet and many health-related outcomes (6). Other methods, such as 24-hour dietary recalls or food records, have been considered less useful for large observational studies because of their lower feasibility and higher costs, training requirements—interviewers and respondents—and data coding (7). In addition, the Hawthorne effect is likely to affect data collection and reporting when food records are used, and the within-person variability in 24-hour dietary recalls can be considered an important limitation concerning their validity.

In this context, validity refers to the ability of a dietary assessment method to measure data that represent the true dietary intake of an individual. Thus, a method will be considered valid if the reported dietary intake is not significantly different from real intake (8). To assess their validity, dietary assessment tools must be compared with another method (the “gold standard”) or with direct observation of meal consumption (9).

There is no universally accepted gold standard of reference to assess the validity of FFQs (10). Thus, they can be validated using biomarkers or other dietary methods, such as 24-hour dietary recalls or 3-day dietary records (DRs), which have proven highly accurate in measuring diet (11). Besides, both 24-hour dietary recalls and 3-day DRs are manageable and analyzable in large population studies (12).

On the other hand, previous research suggests that children under 8 years of age, approximately, cannot accurately recall foods, estimate portion size, or conceptualize their own intake as a result of their low literacy level, limited cognitive abilities, and difficulties in estimating size (13). To address this limitation, in pediatric studies diet is usually reported by parents, although this is also not without limitations since children's dietary habits change rapidly, parents may share responsibility with other adults or school, or even some parents are unable to accurately describe their offspring's diet (14).

Recent reviews have compiled several validated FFQs to assess children's and adolescents' dietary intakes (15,16). In Spain, preschoolers' dietary intake has been assessed using diet quality indices, food diaries or 24-hour dietary recalls. However, validated FFQs for young children are very scarce (14,17), and very few studies have validated them using other dietary assessment method as reference.

In summary, regarding pediatric population-based epidemiological studies, the question about who is the most accurate reporter of children's dietary intake needs further investigation. Meanwhile, it is important to determine whether FFQs are valid tools to collect information on usual diet in children. Thus, our aim was to assess the validity and reproducibility of the FFQ designed for the SENDO (SEguimiento del Niño para un Desarrollo Óptimo) project using four 3-day DRs as standard of reference.

MATERIAL AND METHODS

DESIGN AND PARTICIPANTS

The SENDO project (www.proyectosendo.es) started in 2015 following the methodology of the Growing Up Today Study, an ongoing cohort of US children and adolescents set up in 1996 by the Harvard T.H. Chan School of Public Health. SENDO is a prospective and dynamic pediatric cohort designed to assess the association of diet and lifestyles with health-related outcomes

in Spanish children and adolescents. This validation study was carried out with children in the pilot study of the SENDO project (recruited in 2015) with these inclusion criteria: age: 4-7 years at recruitment, and residence: Navarra (Spain). There were no exclusion criteria. The study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki, and all procedures involving human subjects were approved by the ethical committee for clinical research, Government of Navarra (Pyto2016/122). A written informed consent was obtained from all parents before study initiation.

Children were invited to participate in the study by their pediatrician. From a total of 304 preschoolers who were invited to participate in the pilot study, 170 children (55.9 %) entered the study. In order to evaluate the reproducibility of the FFQ, we analyzed the responses of 79 participants whose parents completed the FFQ twice—at baseline (FFQ-0) and after 1 year of follow-up (FFQ-1). For assessing the validity of the FFQ we analyzed data from 45 participants who additionally filled in four 3-day DRs (one per year season), and compared the information in the DRs with the information in the FFQ-1. In order to minimize misreporting, participants who reported energy intakes below percentile 5th or above percentile 95th (18) were excluded. Therefore, the final sample size for the assessment of reproducibility and validity comprised 67 and 37 participants, respectively.

DATA COLLECTION

At baseline, parents or legal tutors completed a paper-based self-administered questionnaire, which gathered information about socio-demographic background, medical records, family history, dietary habits, and lifestyle variables, including weight and height. Previous studies have concluded that reported anthropometrical data are a viable alternative when direct measurements are not available (19). Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kilograms) divided by squared height (in meters) to classify participants according to their nutritional status using the International Obesity Task Force (IOTF) standard of reference (20), which includes sex- and age-specific BMI cut-off points for normal weight, overweight, and obesity. We chose the IOTF as standard of

reference to facilitate comparison with international studies (21). BMI-related sex- and age-specific z-scores were calculated using the LMS method (20).

Physical activity was recorded with a questionnaire that included 14 activities, including sports, and 9 categories of response from “never” to “more than 11 hours/week”. METs-h/week for each activity were calculated by multiplying the number of Metabolic Equivalents of Task (METs) for each activity by weekly participation, weighted according to the number of months dedicated to that activity. Total physical activity was quantified by summing the METs-h/week dedicated to all activities performed during leisure time.

Participants' and mothers' ages were calculated as the difference between their birthdate and the date when the questionnaire was completed. We gathered the maternal and paternal highest academic degrees, and defined high education as having a university, master, or doctor degree.

DIETARY ASSESSMENT

Food frequency questionnaire

We developed an *ad-hoc* semi-quantitative 138-item FFQ for the SENDO project. For each food item, the standard portion size was specified and parents or legal tutors had to indicate how often, on average, the participant had consumed the specified amount during the previous year by choosing one of the 9 possible categories of response (“Never/almost never”, “1-3 times a month”, “1 time a week”, “2-4 times a week”, “5-6 times a week”, “1 time per day”, “2-3 times per day”, “4-6 times per day” and “more than 6 times per day”).

This FFQ was based in a previously validated FFQ for the Spanish adult population (22), but some modifications were made to include foods typically consumed by children, and to adapt portion sizes based on other pediatric cohort studies (23) and the Spanish dietary guidelines. We did not include any pictures in the FFQ.

At baseline, participants received the FFQ-0 with detailed instructions to complete it correctly. One year later, the participants received the FFQ-1 so we could assess its reproducibility (Fig. 1).

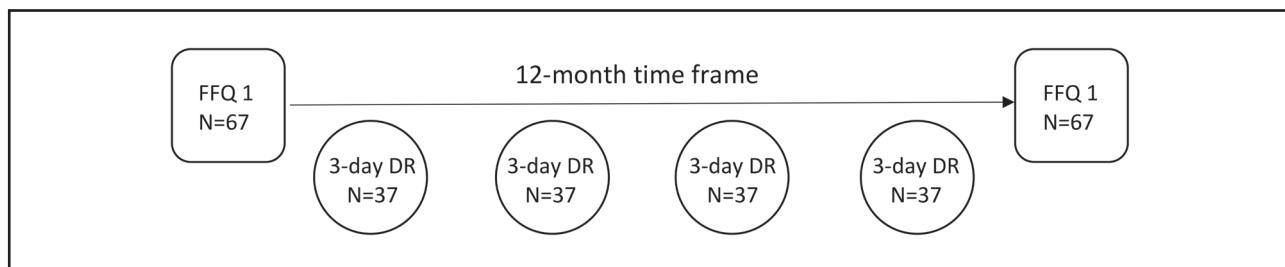


Figure 1.

Diagram of the assessment of reproducibility and validity of the food frequency questionnaire used in the pilot study of the SENDO project, 2015-2016 (FFQ: Food Frequency Questionnaire; 3-day DR: 3 day dietary record).

3-day dietary record

During the one-year follow up participants received one 3-day DR every 3 months, with their respective instructions to fill it out correctly. Each DR covered 3 days, including two weekdays and one day during the weekend (either Saturday or Sunday).

Participant's parents or tutors were asked to provide detailed information about all foods and beverages consumed by the participant, using either home-made measurements, portion sizes or weights. In order to improve the reliability of the records, we provided participants with an electronic scale they could use to weigh the consumed foods and beverages. In addition, parents or tutors registered the time and location of each meal, the food preparation method, including used ingredients and fat type, as well as food brand.

Foods were classified into the following groups: fruits, vegetables, dairy products, legumes, grains and potatoes, meat, fish, eggs, olive oil, other vegetable and animal fats, fast-food, sugar-sweetened beverages, and bakery and sweets (Table I).

A trained team of dietitians derived nutrient content from each food item, which was calculated by multiplying intake frequency by the edible portion and the nutrient composition of the specified portion size. We used data from updated Spanish food composition tables (24) and from online databases (25,26) to calculate total energy and nutrient intake, obtained by summing up the contribution of each food item included in both the FFQ and the 3-day DRs.

STATISTICAL ANALYSIS

The results are presented as frequencies and percentages for categorical variables, and as means and standard deviations (SD) for quantitative variables. Variables that did not follow a normal distribution (based on the results of the Shapiro-Wilk test of normality) were log-transformed (\log_{10}). All food groups and nutrients were adjusted for total energy intake using the residual method, with total caloric intake as the independent variable and the correspondent nutrient as the dependent variable.

To assess the reproducibility or validity of the FFQ, we compared data from FFQ-0 with data from FFQ-1, and data from FFQ-1 with the mean intakes of the four 3-days DRs, respectively. We chose FFQ-1 rather than FFQ-0 because the former covered the intakes during the previous year, when the four 3-days DRs were collected.

The correlations of all food groups and nutrients were calculated with unadjusted and energy-adjusted Pearson's correlation coefficients (r). To correct for the season-to-season variations in dietary intake observed in the DRs, we also calculated deattenuated Pearson's correlation coefficients (deattenuated r).

To better describe the agreement between the corresponding dietary assessment tools, we used the Bland-Altman method, which consists of calculating the mean of the differences observed between the two dietary assessment tools and its 95 % confidence interval. The Bland-Altman index (%) represents the percentage

Table I. Food groupings used in the reproducibility analysis, assessed with the FFQ

Fruits	Orange, banana, strawberry, apple, nuts, pear, melon, mango, kiwi, grapes, peach, watermelon, natural juice, avocado, pineapple, tangerine, cherry, plum, fig, and olive
Vegetables	Tomato, asparagus, pepper, lettuce, carrot, cauliflower, chard, pumpkin, green bean, leek, eggplant, and other vegetables
Dairy products	Whole milk, semi-skimmed milk, non-fat milk, whole yoghurt, non-fat yoghurt, fresh cheese, petit-suisse cheese, old cheese, cheese slices and cheese in portions, cream, milk growth, milk enriched in calcium, milk enriched in vitamin D, curd, milk without lactose, milk shake, fermented milk drink, and other cheese
Legumes	Lentils, chickpeas, beans, and peas
Grains and potatoes	Rice, pasta, roast potatoes, white bread, whole-grain bread, and breakfast cereals
Meat	Chicken or turkey with skin, chicken or turkey without skin, rabbit, beef meat, pork meat, lamb meat, sausages, cured ham, boiled ham, meat products (cured meats, mortadella, salami, bologna, and cold cuts), paté, bacon, blood sausage, nuggets, meatballs, liver, and other entrails
Fish	White fish, blue fish, crustaceans and molluscs, and fish products
Eggs	(Hen) eggs
Olive oil	Virgin olive oil, and olive oil
Other vegetable and animal fats	Sunflower oil, butter, and mayonnaise
Fast food	Pizza, hamburger, French fries, snacks, fried tomato sauce and ketchup, croquettes, packet soup, lasagne, pies, and popcorn
Sugar-sweetened beverages	Sugar-sweetened soft drinks, light soft drinks, bottle fruit juices, fruit juices without sugar, non-carbonated low-calorie beverages made with natural sweeteners and 20 % fruit juice, and energy drinks
Bakery and sweets	Chocolate, sugar, jam, simple cookies and home-made pastries, chocolate cookies, tea pastes, industrial bakery, muffins (processed), ice-creams, custard, candy, cocoa, cream cocoa, fruit in syrup, gelatin, nougat, chewing gum without and with sugar, candy without sugar, and jelly beans

of the differences that fall beyond these limits. On the other hand, to better describe agreement across categories of consumption, we classified participants into quintiles of food consumption and nutrient intake according to the information obtained from: 1) FFQ-1, and 2) mean of the four 3-day DRs, and used contingency tables to cross-tabulate quintile distribution and compare both classifications. We first calculated the weighted kappa index. Secondly, we estimated the percentage of agreement or gross classification in two dietary assessment methods as the percentage of participants categorized into the same/adjacent or opposite quintiles, respectively.

All tests were conducted with the statistical program STATA 12.1. All analyses were two-tailed, and the statistical significance cut-off point was set a priory at a p value of 0.05.

RESULTS

The baseline characteristics of the participants are shown in table II. Out of the 79 participants, 12 were excluded because they reported an energy intake outside of the predefined lim-

its, thus the final sample consisted of 67 participants, most of them girls (55.2 % in the FFQs and 62.2 % in the 3-day DRs), with a mean age of 5 to 6 years. Among these participants, 37 completed the four 3-day DRs. Their mothers, middle aged and mostly highly educated women, were the most common respondents in both the baseline questionnaire and the 3-day DRs. Mean energy intake was higher among boys as compared with girls in both the group where we assessed reproducibility (2,274 kcal [SD: 475] vs. 2093 kcal [SD: 338], p = 0.07) and in the group where we assessed validity (1,610 kcal [SD: 253] vs. 1,435 kcal [SD: 162], p = 0.01). Similarly, physical activity was also higher among boys when compared with girls in both the group where we assessed reproducibility (47.96 METs-h/week [SD: 34.94] vs. 26.98 METs-h/week [SD: 17.42], p = 0.002) and in the group where we assessed validity (50.63 METs-h/week [SD: 36.85] vs. 24.34 METs-h/week [SD: 12.67] p = 0.003).

Daily intakes of each food group, as well as macro and micro-nutrients are shown in table III. The FFQ-0 and the FFQ-1 tended to report a higher food consumption, and higher energy and nutrient intakes when compared to the 3-day DRs.

Table II. Baseline characteristics of participants in the pilot study of the SENDO Project 2015–2016 after excluding subjects who reported energy intakes above percentile 95th or below percentile 5th. Numbers are means (standard deviations) or percentages

	Reproducibility	Validity
n	67	37
Age (years)	5.7 (0.9)	5.8 (0.8)
Sex [Girls] (%)	55.2	62.2
Race [White] (%)	98.5	97.2
<i>Position among siblings</i>		
The oldest and singletons	41.8	43.2
2 nd /3 or 2 nd –3 rd /4	43.3	48.7
The youngest or beyond the 4 th	14.9	8.1
BMI (z-score)	0.18 (1.0)	0.25 (1.0)
<i>Nutritional status</i>		
Low weight	12.7	9.7
Normal weight	74.6	80.7
Overweight or obesity	12.7	9.7
Supplement use (%)	3.1	0
Total energy intake in FFQ-0 (kcal/d)	2174 (412.0)	2200 (473.0)
Physical activity (METs- h/week)	36.4 (28.5)	34.3 (27.5)
<i>Number of siblings</i>		
1 or 2	10.5	13.5
3 or 4	73.1	83.8
5 or more	16.4	2.7
Responder of the questionnaire [mother] (%)	80.6	81.1
Mother's age (years)	41.7 (3.9)	40.9 (3.4)
Mothers with high education (%)	81.8	87.7

Table III. Daily consumption of food groups and nutrients estimated according the food frequency questionnaire 0 (FFQ-0), food frequency questionnaire 1 (FFQ-1) and four 3-day dietary records (3-day DRs) in the pilot study of the SENDO Project. Numbers are means (standard deviations) unless otherwise stated

	FFQ_0	FFQ_1	3-day DRs
n	67	67	37
Macro and micronutrients			
Total protein (% E)	17.7 (3.7)	17.7 (3.7)	18.4 (3.1)
Total CH (% E)	46.6 (3.7)	45.6 (9.5)	45.0 (7.1)
Total fat (% E)	35.7 (7.6)	36.1 (7.3)	34.6 (5.6)
MUFA (% E)	17.8 (5.4)	16.1 (4.7)	12.9 (2.2)
PUFA (% E)	5.1 (2.0)	4.7 (1.5)	4.2 (1.1)
SFA (% E)	14.5 (3.7)	14.6 (3.6)	13.4 (2.4)
Cholesterol (mg/d)	315.0 (47.8)	331.5 (83.9)	277.3 (64.1)
Sugar (g/d)	131.1 (22.0)	140.2 (23.5)	79.0 (13.5)
Vit. A (µg/d)	1077 (386.4)	1056 (390.7)	556.0 (224.1)
Vit. B ₁ (thiamin) (mg/d)	1.8 (0.2)	1.9 (0.2)	1.0 (0.2)
Vit. B ₂ (riboflavin) (mg/d)	2.2 (0.3)	2.3 (0.3)	1.5 (0.2)
Vit. B ₃ (niacin) (mg/d)	31.6 (4.3)	33.0 (4.5)	23.0 (3.3)
Vit. B ₆ (piridoxine) (mg/d)	2.3 (0.4)	2.4 (0.4)	1.5 (0.3)
Folic acid (µg/d)	311.8 (66.4)	309.9 (66.2)	161.3 (57.9)
Vit.B ₁₂ (µg/d)	4.9 (1.2)	5.4 (1.3)	4.2 (1.5)
Vit. C (mg/d)	146.5 (48.4)	136.7 (56.8)	81.1 (27.2)
Vit. D (µg/d)	2.9 (1.9)	3.5 (2.1)	3.4 (1.8)
Na (mg/d)	3251 (856.4)	3482 (1160)	1450 (228.9)
K (mg/d)	3777 (562.6)	3588 (481.2)	2399 (364.8)
Ca (mg/d)	1338 (225.8)	1366 (242.5)	798.4 (137.0)
P (mg/d)	1631 (178.8)	1711 (190.1)	1080 (156.1)
Mg (mg/d)	336.0 (148.1)	334.5 (158.6)	201.7 (24.0)
Fe (mg/d)	13.9 (1.6)	14.6 (1.8)	9.4 (1.6)
I (µg/d)	124.3 (22.2)	131.4 (20.0)	260.7 (115.9)
Zn (mg/d)	9.7 (1.0)	9.6 (1.1)	7.1 (0.5)
Energy (kcal)	2174 (412)	2298 (425)	1475 (210.4)
Food groups			
Fruits (g/d)	308.6 (185.5)	370.3 (265.1)	200.9 (83.5)
Vegetables (g/d)	213.5 (122.8)	150.8 (80.0)	97.9 (39.1)
Dairy products (g/d)	345.5 (179.5)	298.6 (193.1)	338.2 (119.5)
Legumes (g/d)	25.2 (11.5)	20.6 (12.1)	10.2 (7.7)
Grains and potatoes (g/d)	67.2 (41.3)	78.6 (48.5)	121.8 (30.4)
Meat (g/d)	136.7 (51.2)	146.8 (45.3)	103.7 (20.8)
Fish (g/d)	32.6 (26.8)	61.2 (27.5)	43.8 (23.1)
Eggs (g/d)	25.7 (8.6)	25.7 (8.6)	22.5 (10.8)
Olive oil (g/d)	25.0 (12.0)	10.7 (11.7)	20.2 (5.1)
Other vegetable and animal fats (g/d)	0 (5.3)	0.9 (4.9)	1.1 (2.4)
Fast food (g/d)	47.6 (24.9)	62.7 (23.1)	52.3 (24.5)
Sugar-sweetened beverages (g/d)	13.4 (106.3)	26.8 (53.1)	6.2 (48.3)
Bakery and sweets (g/d)	54.5 (34.8)	58.0 (39.7)	95.0 (39.9)

Weighted kappa index for the agreement (FFQ-1 and the mean of four 3-day DRs) across quintiles of dietary variables, as well as

the percentage of participants misclassified (in opposite quintiles), are shown in table IV. The average weighted kappa index was

Table IV. Percentage of participants in opposite quintiles in the food frequency questionnaire 1 (FFQ-1) and 3-day dietary records (3-day DRs) for nutrients and food groups, and weighted kappa index for agreement across quintiles in the pilot study of the SENDO Project, 2015-2016

	% in the lowest quintile in 3-day DR, and in the highest quintile in FFQ-1	% in the lowest quintile in FFQ-1, and in the highest quintile in 3-day DR	Weighted kappa index
Macro and micronutrients			
Total protein (g/d)	0	0	70.3
Total carbohydrates (g/d)	0	0	71.6
Total fat (g/d)	0	0	68.9
MUFA (g/d)	0	5.4	64.9
PUFA (g/d)	10.8	0	59.5
SFA (g/d)	2.7	2.7	66.2
Cholesterol (mg/d)	2.7	0	73.0
Sugar (g/d)	0	0	78.4
Vit. A (μ g/d)	0	2.7	66.2
Vit. B ₁ (thiamin) (mg/d)	0	2.7	66.2
Vit. B ₂ (riboflavin) (mg/d)	0	0	60.8
Vit. B ₃ (niacin) (mg/d)	0	0	74.3
Vit. B ₆ (piridoxine) (mg/d)	2.7	0	66.9
Folic acid (μ g/d)	2.7	0	68.9
Vit. B ₁₂ (μ g/d)	0	2.7	67.6
Vit. C (mg/d)	0	2.7	70.3
Vit. D (μ g/d)	2.7	5.4	59.5
Vit. E (mg/d)	5.4	8.1	54.1
Na (mg/d)	2.7	5.4	58.1
K (mg/d)	0	2.7	71.6
Ca (mg/d)	2.7	2.7	73.0
P (mg/d)	0	0	82.4
Mg (mg/d)	5.4	2.7	67.6
Fe (mg/d)	0	0	70.3
I (μ g/d)	0	0	85.1
Zn (mg/d)	0	0	75.7
Energy (kcal)	0	5.4	68.9
Food groups			
Fruits (g/d)	2.7	2.7	70.3
Vegetables (g/d)	0	2.7	62.2
Dairy products (g/d)	2.7	0	78.4
Legumes (g/d)	0	0	67.6
Grains and potatoes (g/d)	0	0	77.0
Meat (g/d)	2.7	8.1	64.9
Fish (g/d)	0	0	73.0
Eggs (g/d)	5.4	0	55.4
Olive oil (g/d)	2.7	2.7	66.2
Other vegetable and animal fats (g/d)	0	5.4	67.6
Fast food (g/d)	2.7	0	65.5
Sugar-sweetened beverages (g/d)	2.7	5.4	64.2
Bakery and sweets (g/d)	0	0	74.3

69 % for nutrients and 68 % for food groups. Regarding gross misclassification, it ranged from 0 to 10.8 % for nutrients and from 0 to 8.1 % for food groups.

Figure 2 shows the percentage of agreement (i.e., participants classified in the same or adjacent quintile using the FFQ-1 and the mean of the four 3-day DRs). Substantial agreement was found for total carbohydrates (70.3 %), sugar (75.7 %) and dairy products (78.4 %), while an almost perfect agreement was found for calcium (81.1 %), phosphorus (83.8 %), iodine (83.8 %) and grains and potatoes (81.1 %).

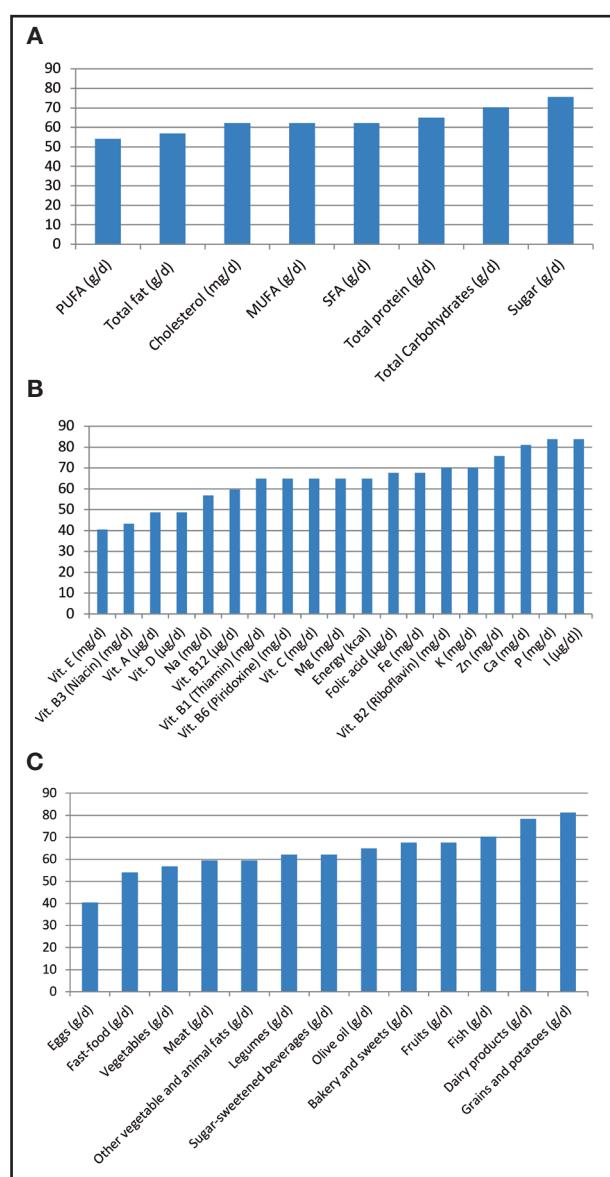


Figure 2.

Percentage of participants in the same or adjacent quintile in the food frequency questionnaire 1 (FFQ-1) and 3-day dietary records (3-day DRs) for nutrients and food groups in the pilot study of the SENDO project, 2015-2016. A. Macronutrients. B. Micronutrients. C. Food groups.

Regarding reproducibility, we found that all nutrients—except vitamin A, vitamin B₁₂ and vitamin C—were significantly correlated in the FFQ-0 and FFQ-1, with a significant energy-adjusted Pearson's r ranging from 0.29 (95 % confidence interval [CI]: 0.02-0.57) for cholesterol, to 0.71 (95 % CI: 0.30-1.12) for magnesium (mean energy-adjusted r for nutrients = 0.41, SD = 0.13) (Table V). Regarding food groups, we found significant correlations for all of them except for vegetables. The significant adjusted Pearson's r ranged from 0.27 (95 % CI: 0.10-0.44) for fast food to 0.74 (95 % CI: 0.54-0.93) for other vegetable and animal fats (mean energy-adjusted r = 0.41, SD = 0.16). The Bland-Altman index, which indicates the percentage of the observed differences between two methods of measurement that fall beyond the 95 % limits of agreement, ranged from 0 % to 10.45 % for nutrients and from 1.49 % to 10.45 % for food groups, showing a good agreement overall.

The results of the validity analyses are shown in table VI. We found significant correlations for energy, macronutrient and several micronutrients, with a significant adjusted Pearson's r ranging from 0.33 (95 % CI: 0.09-0.58) for protein to 0.77 (95 % CI: 0.65-0.89) for iron (mean energy-adjusted r = 0.36, SD = 0.20). Regarding food groups, we found significant correlations for dairy products, grains and potatoes, fish, and sweets, with a significant energy-adjusted Pearson's r ranging from 0.42 (95 % CI: 0.21-0.63) for sweets to 0.59 (95 % CI: 0.40-0.77) for grains and potatoes (mean energy-adjusted r = 0.31, SD = 0.17). Overall, the Pearson's deattenuated r showed slightly stronger correlations. Finally, the Bland-Altman index for nutrients ranged from 0 % to 16.22 % and from 0 % to 10.81 % for food groups.

DISCUSSION

To our knowledge, the FFQ used in this study is the first large and semi-quantitative FFQ validated for Spanish pre-schoolers using four 3-day DRs as standard of reference. Reproducibility was tested by comparing the information gathered through the FFQ, which was administered twice, at baseline and after one year of follow-up. Validity was assessed by comparing the FFQ itself with a total of twelve DRs, one 3-day DR every three months, which allowed us to capture season-to-season variability. Overall, our results showed that the FFQ of the SENDO project is a valid tool to assess the dietary intake of nutrients and foods of Spanish preschoolers.

Regarding reproducibility, we found Bland-Altman indexes from 0 to 10.45 % for nutrients, and from 1.49 % to 10.45 % for food groups. The significant energy-adjusted r ranged from 0.29 to 0.71, and from 0.27 to 0.74 for nutrients and food groups, respectively. Regarding validity, we found Bland-Altman indexes from 0.81 % to 16.22 % and from 0 to 10.81 % for nutrients and for food groups, respectively. The significant deattenuated r ranged from 0.38 to 0.81 for nutrients and from 0.53 to 0.68 for food groups. The weighted kappa index for agreement across quintiles ranged from 54.1 to 85.1 for nutrients and from 55.4 to 78.4 for food groups. Mean percentage of participants' gross

Table V. Reproducibility of the FFQ: Pearson's correlation coefficients (*r*) and Bland-Altman index (%) between the food frequency questionnaire 0 (FFQ-0) and the food frequency questionnaire 1 (FFQ-1) for nutrients and food groups in the pilot study of the SENDO Project, 2015-2016

	Unadjusted <i>r</i>	Adjusted <i>r</i>	Bland-Altman index (%) [‡]
Macro and micronutrients			
Total protein (g/d)	0.66*	0.37†	1.49
Total carbohydrates (g/d)	0.47*	0.37†	5.97
Total fat (g/d)	0.63*	0.42*	10.45
MUFA (g/d)	0.50*	0.43*	1.49
PUFA (g/d)	0.68*	0.70*	8.96
SFA (g/d)	0.61*	0.42*	7.46
Cholesterol (mg/d)	0.58*	0.29†	1.49
Sugar (g/d)	0.53*	0.42*	7.46
Vit. A (µg/d)	0.24	0.08	10.45
Vit. B ₁ (thiamin) (mg/d)	0.63*	0.32†	2.99
Vit. B ₂ (riboflavin) (mg/d)	0.59*	0.44*	7.46
Vit. B ₃ (niacin) (mg/d)	0.64*	0.40*	0
Vit. B ₆ (piridoxine) (mg/d)	0.57*	0.47*	4.48
Folic acid (µg/d)	0.51*	0.38†	0
Vit. B ₁₂ (µg/d)	0.52*	0.21	8.96
Vit. C (mg/d)	0.40*	0.20	2.99
Vit. D (µg/d)	0.45*	0.33†	10.45
Na (mg/d)	0.62*	0.49*	8.96
K (mg/d)	0.61*	0.40*	2.99
Ca (mg/d)	0.50*	0.37†	10.45
P (mg/d)	0.65*	0.50*	7.46
Mg (mg/d)	0.64*	0.71*	8.96
Fe (mg/d)	0.66*	0.54*	2.99
I (µg/d)	0.64*	0.51*	8.96
Zn (mg/d)	0.69*	0.48*	7.46
Energy (kcal)	0.64*		10.45
Food groups			
Fruits (g/d)	0.49	0.29†	4.48
Vegetables (g/d)	0.25†	0.11	7.46
Dairy products (g/d)	0.45*	0.42*	5.97
Legumes (g/d)	0.47*	0.38†	8.96
Grains and potatoes (g/d)	0.53*	0.39†	5.97
Meat (g/d)	0.63*	0.45*	1.49
Fish (g/d)	0.65*	0.64*	5.97
Eggs (g/d)	0.25†	0.34†	4.48
Olive oil (g/d)	0.46*	0.53*	2.99
Other vegetable and animal fats (g/d)	0.58*	0.74*	10.45
Fast food (g/d)	0.40*	0.27†	4.48
Sugar-sweetened beverages (g/d)	0.55*	0.43*	8.96
Bakery and sweets (g/d)	0.52*	0.29†	7.46

**p* < 0.001; †*p* < 0.05; [‡]Percentage of subjects with values out of limits of agreement.

Table VI. Validity of the food frequency questionnaire: Pearson's correlation coefficients (*r*) and Bland-Altman index (%) between the food frequency questionnaire 1 (FFQ-1) and 3-day dietary records (3-day DRs) for nutrients and food groups in the pilot study of the SENDO Project, 2015-2016

	Unadjusted <i>r</i>	Adjusted <i>r</i>	Deattenuated <i>r</i>	Bland-Altman index (%) [‡]
Macro and micronutrients				
Total protein (g/d)	0.32	0.33 [†]	0.42 [†]	0
Total carbohydrates (g/d)	0.52*	0.48 [†]	0.63 [†]	5.41
Total fat (g/d)	0.18	0.36 [†]	0.40 [†]	0
MUFA (g/d)	0.24	0.23	0.38	5.41
PUFA (g/d)	0.04	-0.08	-0.08	0
SFA (g/d)	0.22	0.24	0.28	5.41
Cholesterol (mg/d)	0.55*	0.43 [†]	0.46 [†]	2.70
Sugar (g/d)	0.54*	0.58*	0.64*	5.41
Vit. A (μg/d)	0.19	0.22	0.24	2.70
Vit. B ₁ (thiamin) (mg/d)	0.48 [†]	0.27	0.31	2.70
Vit. B ₂ (riboflavin) (mg/d)	0.46 [†]	0.44 [†]	0.49 [†]	5.41
Vit. B ₃ (niacin) (mg/d)	0.41 [†]	0.29	0.35	0
Vit. B ₆ (piridoxine) (mg/d)	0.43 [†]	0.35 [†]	0.38 [†]	2.70
Folic acid (μg/d)	0.39 [†]	0.46 [†]	0.53 [†]	2.70
Vit. B ₁₂ (μg/d)	0.36 [†]	0.43 [†]	0.45 [†]	2.70
Vit. C (mg/d)	0.29	0.34 [†]	0.40 [†]	2.70
Vit. D (μg/d)	0.09	0.08	0.08	8.11
Na (mg/d)	0.08	0.07	0.08	8.11
K (mg/d)	0.38 [†]	0.47 [†]	0.51 [†]	8.11
Ca (mg/d)	0.19	0.43 [†]	0.46 [†]	10.81
P (mg/d)	0.59 [†]	0.75*	0.81*	2.70
Mg (mg/d)	0.40 [†]	0.03	0.03	8.11
Fe (mg/d)	0.53*	0.40 [†]	0.48 [†]	0
I (μg/d)	0.46 [†]	0.77*	0.77*	16.22
Zn (mg/d)	0.35 [†]	0.55*	0.64*	8.11
Energy (kcal)	0.35 [†]		0.38 [†]	5.41
Food groups				
Fruits (g/d)	0.27	0.31	0.34	5.41
Vegetables (g/d)	0.26	0.29	0.30	2.70
Dairy products (g/d)	0.01	0.53*	0.53*	5.41
Legumes (g/d)	0.22	0.26	0.29	0
Grains and potatoes (g/d)	0.55*	0.59*	0.68*	5.41
Meat (g/d)	0.12	0.04	0.05	10.81
Fish (g/d)	0.42 [†]	0.57*	0.59*	8.11
Eggs (g/d)	0.08	0.10	0.10	0
Olive oil (g/d)	0.65*	0.30	0.32	5.41
Other vegetable and animal fats (g/d)	0.24	0.27	0.28	5.41
Fast food (g/d)	0.05	0.21	0.25	2.70
Sugar-sweetened beverages (g/d)	0.29	0.15	0.15	8.11
Sweets (g/d)	0.68*	0.42 [†]	0.55 [†]	8.11

**p* < 0.001; †*p* < 0.05; [‡]Percentage of subjects with values out of limits of agreement.

misclassification—in opposite quintiles—was 1.7 % and 1.9 % for nutrients and food groups, respectively.

Questionnaires have been recommended to be developed and validated specifically for the populations that they are intended to be used for, in order to produce valid and reliable data (6). Worldwide, FFQs have been validated in many adult populations for the last 20 years. However, evidence from large-scale epidemiological studies and nutrition surveys is scarce among preschoolers (27–30). In our study, the estimations of energy and nutrient intakes were similar to the ones reported in previous studies (31–33), with small differences attributable to the participants' age range, study design, or the use of different statistical approaches (29). Mean daily intakes for most nutrients and foods were higher in the FFQ-1 than in the FFQ-0. Nevertheless, because differences were small, it can be concluded that participants did not significantly change their diet during the follow-up period. However, the reported mean energy was 33 % higher in the FFQs than in the four 3-day DRs, which might be due to different reasons. First, the large number of food items included in the FFQ may lead to an overestimation of dietary intake. Second, we used a semi-quantitative FFQ (i.e., the standard portion size for each item was specified), and differences with DRs in which participants reported weighed portions have been reported previously (21). From an epidemiological perspective, self-reported information on dietary intake should be used to rank participants since, as we also observed in this study, despite potential overestimation, misclassification across quintiles is very unlikely (3,34). Third, the difficulties of the 3-day DRs to capture those products consumed in smaller amounts, such as legumes, fish or sugar-sweetened beverages, could have interfered as well, as it has been reported by previous studies in adult and pediatric populations (22,35–39). Overestimation in dietary intake is frequent when a FFQ designed for adults is used in pediatric populations (22), but it is less common when the FFQ is designed *ad-hoc*, as it was in our study. Finally, the observed difference can also be attributed, at least partially, to a certain Hawthorne effect.

Our results showed a reasonable to good validity of the FFQ compared with the mean of the four 3-day DRs. Overall, most of the participants were correctly classified into the categories of food consumption and nutrient intake, and misclassification across quintiles was very unlikely. Consistent with previous studies (17,28,35), our results emphasize that the FFQ is a valid and useful tool to rank pediatric populations according to dietary variables.

Correlation coefficients above 0.7 are usually assumed to indicate a strong association, those between 0.3 and 0.7 are interpreted as a moderate association, and coefficients below 0.3 indicate weak associations. In general, we found moderate correlations, with a mean energy-adjusted Pearson's r of 0.31 for food groups and 0.36 for nutrients. These results, usual in validation studies, are sufficient to detect hypothesized associations between diet and health-related outcomes (40). As expected, energy-adjusted correlations were found to be stronger, probably because the inter-subject variability in intakes is highly associated with total energy intake (39,41,42). The deattenuation of Pear-

son's r resulted in stronger associations as well, since it accounts for the season-to-season within-subject variability observed in the four 3-day DRs. Day-to-day variability could be minimized using a higher number of DRs, but their use is not without limitations. In this study we used four 3-day DRs over a year, which could have affected the accuracy of recorded data due to increasing boredom, potential alterations of dietary habits, and drop-outs (13).

Weak to strong correlations between the FFQs were observed when assessing reproducibility, with a wider range in correlation coefficients. Among nutrients, the significant energy-adjusted r ranged from 0.29 for cholesterol to 0.71 for magnesium. Among food groups, the significant energy-adjusted r ranged from 0.27 for fast food to 0.74 for other vegetable and animal fats. These results are in agreement with those reported by previous studies (17,25,43), but are discrepant with other studies, probably due to differences in protocols (sample size, type of FFQ, foods and nutrients evaluated), population, and between-subject variability.

Regarding reproducibility, we found weak correlations for vitamin A, vitamin B₁₂, vitamin C, and vegetables, and regarding validity, the lowest correlations were found for vitamin A, vitamin D, Na, Mg, meat, eggs, other vegetable and animal fats, fast food, and sugar-sweetened beverages. We acknowledge that the validity of the FFQs to assess the intake of these items is limited, and thus their results should be interpreted with caution, even more so considering that these correlations were not statistically significant. Nevertheless, similar results have previously been reported in pediatric populations (37), perhaps because of broad response categories in FFQs. We partially addressed this potential limitation using the means of the four 3-day DRs (instead of one single 3-day DR), which is suggested to increase agreement between methods. Another explanation is that the FFQ that we used was long and thorough, while studies that used simple and short (less than 100 food items) FFQs reported better results. More surprising is the inverse correlation for PUFA that was observed in the validation analysis. Nevertheless, the Bland-Altman index, which is the recommended method to assess agreement, resulted in 0 %, meaning none of the observed differences fell beyond the limits defined by the 95 % confidence interval.

Our study has several strengths. First, we used both direct (cross-classification) and indirect (calculated nutrient intakes) measures to assess the validity of the FFQ. The fact that we used a semi-quantitative FFQ, in which portion size was defined, may have facilitated agreement between both methods. Second, we used weighted 3-day DRs as the gold standard of reference for the validation study. DRs have been suggested to be the most accurate and feasible method to evaluate dietary intake, especially when quantities are primarily based on weighed portions. Third, the DRs were collected along one year of follow-up, which allowed us capture the season-to-season variability in dietary intake. Four, in order to minimize measurement errors, participant families received written instructions about how to complete the 3-day DRs, and we gave them an electronic scales to weigh the consumed foods and beverages. Finally, the correlation coefficients were deattenuated to account for the within-subject variability in the reported data.

Nevertheless, the present study has some potential limitations. Since we opted for a complete case analysis, we only considered participants who completed the two FFQs (for the reproducibility study) and those who completed the four 3-day DRs and the FFQ-1 (for the validity analysis). Thus, from 170 participants in the pilot study, 91 (53 %) were excluded due to missing data in either one of the FFQs or at least in one of the 3-day DRs. We acknowledge that sample size is below the recommendations, but previous validation studies with less than 100 participants have also been reported (15). Besides, we tried to compensate it by an exhaustive collection of information; we gathered one 3-day DR for annual season (12 DRs per participant), in contrast with studies that had larger sample sizes but only collected one 3-day DR and thus did not account for season-to-season variability (15). The included and not included families could be different regarding lifestyle and dietary habits, or even might have provided different information in terms of accuracy, but these questions cannot be fully addressed with our available data. Nevertheless, there is no evidence that our findings cannot be generalizable. Second, self-reported dietary assessment methods that required high involvement from participants (such as DRs) may result in some inaccuracies, due to the difficulty associated with the method itself, or with some changes in participant's dietary habits. Third, the FFQs used were self-administered. Despite the potential bias, including an overestimation of dietary intake as we have already discussed, the information provided by self-reported dietary assessment methods has been proven to be useful enough to be used in epidemiological studies (3,6,34).

Fourth, the sequence of the dietary assessment tools may be problematic, since the completion of one method first might affect the performance on the second one. Although this process itself could influence dietary habits, it is implausible that completing the FFQ-0, a 10- to 15-minute section embedded in a general questionnaire, could have appreciably affected the diet during the subsequent year. Fifth, parents may not be fully aware of all food items, as well as their portion sizes, consumed by their children (e.g., food consumed at school). Moreover, they may report an ideal diet, overestimating the "healthy foods" and underestimating the "unhealthy" items. Sixth, the use of large periods of follow-up in studies with preschoolers is inadvisable as their dietary intake may rapidly change, increasing the risk of poor questionnaire performance in validity and reproducibility studies. Our results showed that dietary intake did not change significantly during follow-up. Moreover, the one-year follow-up allowed to assess the usual diet and to collect season-to-season variations. Finally, we acknowledge that using biomarkers would have added certainty to our results.

Since there is no standard FFQ, each questionnaire should be judged for its ability to provide the information for which it was intended. This 138-item self-administered, semi-quantitative FFQ appeared to be a valid and useful tool to assess food consumption and nutrient intake among Spanish preschoolers. We found acceptable levels of both reproducibility and validity, although a standardization of FFQ studies should be warranted so that comparisons across publications can be more readily made.

In conclusion, despite its limitations, the FFQ developed for the SENDO project may be a valid tool to collect self-reported dietary information, and to be used in epidemiological research.

REFERENCES

1. Cade JE. Measuring diet in the 21st century: use of new technologies. *Proc Nutr Soc* 2017;76:276-82. DOI: 10.1017/S0029665116002883
2. Archundia Herrera MC, Chan CB. Narrative Review of New Methods for Assessing Food and Energy Intake. *Nutrients* 2018;10:10(8). DOI: 10.1017/S0029665116002883
3. Martín-Calvo N, Martínez-González MÁ. Controversy and debate: Memory-Based Dietary Assessment Methods Paper 2. *J Clin Epidemiol* 2018;104:125-9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2018.08.005
4. Illner AK, Freisling H, Boeing H, Huybrechts I, Crispim SP, Slimani N. Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology. *Int J Epidemiol* 2012;41:1187-203. DOI: 10.1093/ije/dys105
5. Brennan L, McNulty B. New technology in nutrition research and practice. *Proc Nutr Soc* 2017;76:173-4. DOI: 10.1017/S0029665117001021
6. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J et al. Reproducibility and Validity of a Semiquantitative Food Frequency Questionnaire. *Am J Epidemiol* 2017;185:1109-23. DOI: 10.1093/aje/kwx107
7. Park Y, Dodd KW, Kipnis V, Thompson FE, Potischman N, Schoeller DA et al. Comparison of self-reported dietary intakes from the Automated Self-Administered 24-h recall, 4-d food records, and food-frequency questionnaires against recovery biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2018;107:80-93. DOI: 10.1093/ajcn/nqx002
8. Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilization of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr* 2002;5:567-87.
9. Gibson R (editor). Measuring food consumption of individuals. In: *The Principles of Nutritional Assessment*. Oxford University Press; 2005. p. 41-64.
10. Amoutzopoulos B, Steer T, Roberts C, Cade JE, Boushey CJ, Collins CE, et al. Traditional methods v. new technologies - dilemmas for dietary assessment in large-scale nutrition surveys and studies: a report following an international panel discussion at the 9th International Conference on Diet and Activity Methods (ICDAM9), Brisbane, 3 September 2015. *J Nutr Sci* 2018;2:7:e11. DOI: 10.1017/jns.2018.4. eCollection 2018.
11. Freedman LS, Midthune D, Arab L, Prentice RL, Subar AF, Willett W, et al. Combining a Food Frequency Questionnaire With 24-Hour Recalls to Increase the Precision of Estimation of Usual Dietary Intakes-Evidence From the Validation Studies Pooling Project. *Am J Epidemiol* 2018; 187:2227-32. DOI: 10.1093/aje/kwy126
12. Willett WC. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1998.
13. Golley RK, Bell LK, Hendrie GA, Rangan AM, Spence A, McNaughton SA, et al. Validity of short food questionnaire items to measure intake in children and adolescents: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2017;30:36-50. DOI: 10.1111/jhn.12399.
14. Vioque J, García-de-la-Hera M, González-Palacios S, Torres-Collado L, Notario-Barandiaran L, Oncina-Canovas A, et al. Reproducibility and Validity of a Short Food Frequency Questionnaire for Dietary Assessment in Children Aged 7-9 Years in Spain. *Nutrients* 2019;25:11(4). pii: E933. DOI: 10.3390/nu11040933
15. Ortiz-Andrellucchi A, Henríquez-Sánchez P, Sánchez-Villegas A, Peña-Quintana L, Mendez M, Serra-Majem L. Dietary assessment methods for micro-nutrient intake in infants, children and adolescents: a systematic review. *Br J Nutr* 2019;120(Suppl 1):S87-117. DOI: 10.1017/S0007114509993163
16. Tabacchi G, Filippi AR, Amodio E, Jemni M, Bianco A, Firenze A, et al. A meta-analysis of the validity of FFQ targeted to adolescents. *Public Health Nutr* 2016;19(7):1168-83. DOI: 10.1017/S1368980015002505
17. Vioque J, Giménez-Monzo D, Navarrete-Muñoz EM, García-de-la-Hera M, González-Palacios S, Rebagliato M, et al; INMA-Valencia Cohort Study. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire Designed to Assess Diet in Children Aged 4-5 Years. *PLoS One* 2016;29:11:e0167338.
18. Mendez MA, Popkin BM, Buckland G, Schroder H, Amiano P, Barricarte A, et al. Alternative methods of accounting for underreporting and over-reporting when measuring dietary intake-obesity relations. *Am J Epidemiol* 2011;173(4):448-58. DOI: 10.1093/aje/kwq380
19. He J, Cai Z, Fan X. Accuracy of using self-reported data to screen children and adolescents for overweight and obesity status: A diagnostic meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2017;11(3):257-67. DOI: 10.1016/j.orcp.2017.03.004

20. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7(4):284-94. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x
21. Bel-Serrat S, Julián-Almárcegui C, González-Gross M, Mouratidou T, Börnhorst C, Grammatikaki E, et al. Correlates of dietary energy misreporting among European adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study. *Br J Nutr* 2016;115(8):1439-52. DOI: 10.1017/S0007114516000283
22. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zappe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103:1808-16. DOI: 10.1017/S0007114509993837
23. Growing Up Today Study (GUTS). Questionnaires. [Accessed November 2019]. Available at: <https://nhs2survey.org/gutswordpress/index.php/previous-questionnaires/>
24. Moreiras, O. Tablas de Composición de Alimentos: Guía de Prácticas; Pirámide: Madrid, Spain; 2015.
25. Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition. The Spanish Food Composition Database. [Accessed February 2019]. Available at: <http://bedca.net/>
26. Selfnutritiondata: [Accessed February 2019]. Available at: <https://nutrition-data.self.com/>
27. Delisle Nyström C, Henriksson H, Alexandrou C, Bergström A, Bonn S, Bälter K, et al. Validation of an Online Food Frequency Questionnaire against Doubly Labelled Water and 24 h Dietary Recalls in Pre-School Children. *Nutrients* 2017;13:9(1). DOI: 10.3390/nu9010066
28. Korkalo L, Vepsäläinen H, Ray C, Skaffari E, Lehto R, Hauta-Alus HH, et al. Parents' Reports of Preschoolers' Diets: Relative Validity of a Food Frequency Questionnaire and Dietary Patterns. *Nutrients* 2019;13:11(1). DOI: 10.3390/nu11010159
29. Huybrechts I, De Bacquer D, Matthys C, De Backer G, De Henauw S. Validity and reproducibility of a semi-quantitative food-frequency questionnaire for estimating calcium intake in Belgian preschool children. *Br J Nutr* 2006;95:802-16.
30. Huybrechts I, De Backer G, De Bacquer D, Maes L, De Henauw S. Relative validity and reproducibility of a food-frequency questionnaire for estimating food intakes among Flemish preschoolers. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:382-99. DOI: 10.3390/ijerph6010382
31. Börnhorst C, Huybrechts I, Hebestreit A, Krogh V, De Decker A, Barba G, et al. Usual energy and macronutrient intakes in 2-9-year-old European children. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(Suppl 2):S115-23. DOI: 10.1038/ijo.2014.142
32. Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition. Nutritional profile of the diet of children and adolescents in Spain. ENALIA study. [Accessed November 2019]. Available at: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/Convencion_2016/3_Ana_Lopez_Sobaler.pdf
33. Gonzalez-Palacios S, Navarrete-Muñoz EM, García-de-la-Hera M, Torres-Colado L, Santa-Marina L, Amiano P, et al. I. Sugar-Containing Beverages Consumption and Obesity in Children Aged 4-5 Years in Spain: the INMA Study. *Nutrients* 2019;11(8):1772. DOI: 10.3390/nu11081772
34. Martín-Calvo N & Martínez-González MA. Controversy and debate: Memory-Based Methods Paper 4. *J Clin Epidemiol* 2018;104:136-9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2018.08.004
35. Bertoli S, Petroni ML, Pagliato E, Mora S, Weber G, Chiumello G, et al. Validation of food frequency questionnaire for assessing dietary macronutrients and calcium intake in Italian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:555-60.
36. Matos SM, Prado MS, Santos CA, D'Innocenzo S, Assis AM, Dourado LS, et al. Validation of a food frequency questionnaire for children and adolescents aged 4 to 11 years living in Salvador, Bahia. *Nutr Hosp* 2012;27:1114-9.
37. Sahashi Y, Tsuji M, Wada K, Tamai Y, Nakamura K, Nagata C. Validity and reproducibility of food frequency questionnaire in Japanese children aged 6 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011;57:372-6.
38. Buch-Andersen T, Pérez-Cueto FJ, Toft U. Relative validity and reproducibility of a parent-administered semi-quantitative FFQ for assessing food intake in Danish children aged 3-9 years. *Public Health Nutr* 2016;19:1184-94. DOI: 10.1017/S136898001500275X
39. Del Pino DL, Friedman R. Adaptation and validation of an FFQ for 6-10-year-old children. *Public Health Nutr* 2011;14:826-34. DOI: 10.1017/S1368980010003538
40. Yuan C, Spiegelman D, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Barnett JB, et al. Validity of a Dietary Questionnaire Assessed by Comparison With Multiple Weighed Dietary Records or 24-Hour Recalls. *Am J Epidemiol* 2017;185:570-84. DOI: 10.1093/aje/kww104
41. Kobayashi T, Kamimura M, Imai S, Toji C, Okamoto N, Fukui M, Date C, et al. Reproducibility and validity of the food frequency questionnaire for estimating habitual dietary intake in children and adolescents. *Nutr J* 2011;24:10:27. DOI: 10.1186/1475-2891-10-27
42. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Pala V, Huybrechts I, Börnhorst C, Fernández-Alvira JM, et al. Relative validity of the Children's Eating Habits Questionnaire-food frequency section among young European children: the IDEFICS Study. *Public Health Nutr* 2014;17:266-76. DOI: 10.1017/S1368980012005368
43. Preston AM, Palacios C, Rodríguez CA, Vélez-Rodríguez RM. Validation and reproducibility of a semi-quantitative food frequency questionnaire for use in Puerto Rican children. *P R Health Sci J* 2011;30(2):58-64.



Trabajo Original

Pediatría

Obesity and cardio-metabolic risk factors among children and adolescents with cerebral palsy

Obesidad y factores de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes con parálisis cerebral

Salesa Barja¹, Catalina Le Roy², Cecilia Sepúlveda³, María Luisa Guzmán³, Marithza Olivarez⁴ and María José Figueroa⁴

¹Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile & Hospital Josefa Martínez. Santiago, Chile.

²Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. ³Program "Niños y Adolescentes con Necesidades Especiales de Atención en Salud" (NANEAS). Hospital Padre Hurtado & Human Genetics Center. Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile. ⁴Program "Niños y Adolescentes con Necesidades Especiales de Atención en Salud" (NANEAS). Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile

Abstract

Background: obesity and associated cardiometabolic complications are increasing among adults with cerebral palsy (CP). Information in children is scarce, and there is no consensus definition of obesity.

Objectives: to describe the frequency of obesity and metabolic complications in children and adolescents with CP.

Methods: a descriptive, cross-sectional study performed in two outpatient pediatric special needs centers. Demographic, anthropometric (Brooks 2011), and motor function (GMFCS) data, as well as antiepileptic use, were recorded. Fasting triglycerides (TG), total cholesterol (TC), vitamin D (250HD), glycemia (GLY), and insulinemia levels were measured. The HOMA index was calculated.

Results: sixty-five patients were enrolled. Age was 10.8 ± 4.9 years; 63.1 % were male; 81.6 % had GMFCS IV-V; 43.5 % had a gastrostomy; and 83.1 % were on antiepileptics. According to their BMI, 15.4 % were underweight ($< 10^{\text{th}}$ percentile) and 10.8 % overweight ($> 75^{\text{th}}$ percentile). Overall, 6.1 % had TC ≥ 200 mg/dL, 21.4 % had TG ≥ 110 or 130 mg/dL, 4.6 % had GLY ≥ 100 mg/dL, 16.9 % had HOMA ≥ 3 , and 76.9 % had 250HD < 30 ng/mL. Children with BMI $\geq 75^{\text{th}}$ percentile had higher HOMA and insulin resistance rates than those with BMI $< 75^{\text{th}}$ percentile. Elevated TG were associated with high motor impairment and low vitamin D. HOMA was associated to female gender and BMI $\geq 75^{\text{th}}$ percentile.

Conclusions: the frequency of cardiometabolic risk factors was high in this sample of pediatric patients with CP, associated with overweight, low mobility, and vitamin D deficiency. We propose a BMI $> 75^{\text{th}}$ percentile as cutoff point for metabolic risk factors.

Resumen

Introducción: la obesidad y sus complicaciones cardiometabólicas han aumentado en los adultos con parálisis cerebral (PC). La información en la población pediátrica es escasa y no hay consenso en la definición de obesidad.

Objetivos: describir la frecuencia de la obesidad y sus complicaciones metabólicas en niños y adolescentes con PC.

Métodos: estudio transversal descriptivo realizado en dos centros pediátricos ambulatorios de pacientes con necesidades especiales de atención en salud. Se registraron datos demográficos, antropométricos (curvas de Brooks 2011), función motora (GMFCS) y medicamentos. En muestras sanguíneas en ayunas se midieron: triglicéridos (TG), colesterol total (CT), vitamina D (250HD), glucemia (GLI) e insulinemia. Se calculó el índice HOMA.

Resultados: participaron 65 pacientes con edades de 10.8 ± 4.9 años; el 63,1 % eran varones; el 81,6 % tenían GMFCS IV-V; el 43,5 % estaban gastrostomizados y el 83,1 % tomaban antiepilépticos. Según el IMC, el 15,4 % tenían bajo peso ($<$ percentil 10) y el 10,8 % sobre peso (\geq p75). Del grupo total, el 6,1 % tenían CT > 200 mg/dL, el 21,4 % TG > 110 o 130 mg/dL, el 4,6 % GLI ≥ 100 mg/dL, el 16,9 % HOMA > 3 y el 76,9 % 250HD < 30 ng/mL. Los pacientes con IMC \geq p75 tenían mayor frecuencia de HOMA > 3 que aquellos con IMC $<$ p75. La hipertrigliceridemia se asoció a mayor discapacidad motora y a baja vitamina D, y el HOMA al género femenino y a un IMC \geq p75.

Conclusiones: la frecuencia de los factores de riesgo cardiometabólico fue alta en esta muestra de pacientes pediátricos con PC, asociada al género, el sobrepeso, la baja movilidad y la deficiencia de vitamina D. Proponemos un IMC \geq p75, según las curvas específicas de PC, como punto de corte para el mayor riesgo cardiometabólico.

Palabras clave:

Parálisis cerebral.
Obesidad. Pediatría.
Riesgo cardiovascular.
Dislipidemia.
Resistencia a la insulina.

Received: 20/01/2020 • Accepted: 03/05/2020

Conflict of interest statement: the authors declare "no competing financial interests."

Funding sources: this work was supported by the Committee of Nutrition, Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE), grant 2013-2015.

Acknowledgements: the authors acknowledge SOCHIPE for the funding of this project; the patients and families who participated in the study; and the healthcare personnel working in the two centers for children and adolescents with special care needs involved (hospitals Sótero del Río and Padre Hurtado).

Barja S, Le Roy C, Sepúlveda C, Guzmán ML, Olivarez M, Figueroa MJ. Obesity and cardio-metabolic risk factors among children and adolescents with cerebral palsy. Nutr Hosp 2020;37(4):685-691

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03009>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Catalina Le Roy. Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 362. 7690545 Santiago, Chile
e-mail: catalinaleroy@yahoo.es

INTRODUCTION

Patients with cerebral palsy (CP) are surviving now longer than in the past thanks to improved living conditions and medical treatment. Mortality decreased by 3.4 % per year between 1983 and 2002 in a large cohort in California (1), and today most children with CP reach adulthood, with severity of motor disability being their main predictor of survival (2-4). Motor disability is closely related to malnutrition (5), and malnutrition influences prognosis, as the specific growth curves for children and adolescents with CP demonstrated (6). These curves indicated a higher morbidity and mortality among those with severe motor disability and weight/age index (W/A) below the 20th percentile, as well as among those with mild disability and W/A below the 5th percentile. Gastrostomy tube feeding is associated with higher morbidity and mortality (7), although it may be an indicator of greater medical fragility rather than an independent risk factor for poor prognosis (1,2,8). Limited access to health care and lower familial socioeconomic level also have an influence (2).

An emerging prognostic factor among individuals with CP is obesity and body fat excess. In children aged 6 to 15 years of age with CP and mild motor disability, obesity rates increased from 7.7 % in 1994-1997 to 16.5 % in 2003-2004 (9). It has also been reported that children with spastic quadriplegia CP have higher levels of fatty infiltration of skeletal muscle, attributable to physical inactivity (10). There is currently no standard definition of obesity and body fat excess for children with disabilities (11); while body mass index (BMI) and subcutaneous fat estimation using skinfold measurement may underestimate body fat, a combination of both may improve the accuracy of nutritional evaluation in CP patients (12,13).

Adults with CP and obesity develop metabolic complications and a higher cardiovascular risk, particularly those who are non-ambulatory and have abdominal obesity (14). In children with CP and mild motor disability, cardiorespiratory fitness is inversely correlated with BMI and central obesity (12,15). Overweight increases the risk of dyslipidemia and high blood pressure in adults with CP (16), but the evidence in the pediatric population is scarce. Physical inactivity and overconsumption of calories are the main factors leading to obesity among people with CP. It can be exacerbated as most of them need only 60-75 % of the daily energy requirements recommended for the general population except for patients with serious spasticity or dystonic movements (17-20). Another risk factor is the use of antiepileptics, that may favor obesity, dyslipidemia, and hyperinsulinism (21).

The objective of this study was to describe the frequency of overweight/obesity and associated metabolic complications in children and adolescents with CP.

SUBJECTS AND METHODS

This descriptive, cross-sectional study was performed between April 2014 and March 2015. A convenience sample of children and adolescents with CP was enrolled at two outpatient clinics

for children and adolescents with special healthcare needs, in the Sótero del Río and Padre Hurtado Hospitals, Santiago, Chile. The primary caregiver was invited to participate, by telephone or verbally, after a routine checkup visit. Patients aged 2-20 years, diagnosed with CP by a pediatric neurologist, were included (22). Those without an anthropometric evaluation (weight and height) or with an acute illness or hospitalization within the previous month were excluded.

Data on demographic characteristics, primary caregiver, feeding route (oral, nasogastric tube, gastrostomy tube), use of antiepileptics or other drugs, and use of nutritional supplements were recorded. Mobility was evaluated using the Gross Motor Function Classification System, GMFCS (23). Levels I and II were classified as "mild motor impairment" and levels III to V as "moderate-to-severe impairment."

For the anthropometric evaluation, patients were measured by two evaluators (CS, MF). Patients were weighted on a scale, or chair-scale (Seca®) if unable to stand. Standing height was measured if possible (GMFCS I-III); otherwise, length was measured in complete extension (GMFCS III-V) or estimated based on tibial length, if it was not possible with the above methods (6 patients in group V) (24). CP-specific reference curves were used (6), including the following indexes: weight for age (W/A), height for age (H/A), and BMI by age, sex and GMFCS. The nutritional status of each patient was classified according to the following ranges: W/A = p5-75th was classified as "normal" in children with GMFCS I to III, or W/A = p20-75th for GMFCS IV and V; W/A < p5th or p20th, respectively, was classified as "at nutritional risk"; W/A > p75th was arbitrarily classified as "overweight"; and for BMI, < p10th was considered "underweight," BMI p10th to p74th as eutrophic, and BMI ≥ p75th as "overweight/obese." Finally, H/A = p5-p95th was classified as normal height.

Fasting venous blood samples were used to measure glycemia (GLY) according to the enzymatic method (Roche/Hitachi system). Insulinemia was measured using an electro-chemiluminescent immunoassay (Roche Cobas 8000®), and triglycerides (TG) and total plasma cholesterol (TC) were measured using the enzymatic colorimetric method (Roche/Hitachi). Plasma 25-hydroxyvitamin D (25OHD) was measured using liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS). All samples were processed at the same certified laboratory. The following values were considered abnormal: TC ≥ 200 mg/dL was considered "high" and TC = 170-200 mg/dL "at risk". TG: ≥ 110 mg/dL was considered "high" in children under 10 years of age, or ≥ 130 mg/dL in children 10 years or older; TG = 75-99 or 90-129 mg/dL were considered "at risk," respectively (25). GLY ≥ 100 mg/dL, HOMA index ≥ 3 and insulin ≥ 17 µg/dL were considered "high" (26). Normal vitamin D (sufficiency) was defined as 25OHD ≥ 30, insufficiency as 21 to 29, and deficiency as ≤ 20 ng/mL (27).

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics were calculated for all variables, including absolute and relative frequency for categorical variables. For con-

tinuous variables, a Ryan-Joiner normality test was performed; variables with a normal distribution were expressed as average \pm standard deviation (SD), and variables without a normal distribution as median and interquartile range (IQR: p25th;75th). For comparisons between numerical variables, Student's or nonparametric tests (Mann-Whitney) were used (for normal or non-normal distributions, respectively). For the association analysis, Pearson's or Spearman's correlation methods were used. Metabolic variables were treated as dependent variables, and age, gender, nutritional diagnostic, motor function, 25OHD, and antiepileptics use as independent variables. Chi² and Fisher's exact tests were used to compare the frequency of risk factors between groups. For comparisons, the metabolic category "at risk" was joined to "high". Univariate and multiple regression test were applied. A p-value < 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed using the software package MINITAB 17®.

ETHICAL STATEMENT

This study complied with all norms in the Declaration of Helsinki (2013). Approval for this study was granted by two Ethics Committees, those of the Universidad Católica de Chile (Nº 14-124) and the Public Health System (8-22-2013). Caregivers signed an informed consent document. Participants with cognitive impairment were not asked for an assent.

RESULTS

The sample included 65 patients. Average age was 10.8 ± 4.9 years, 63.1 % were male, 29.7 % had a premature birth, and median birthweight was 3125 g (IQR: 2,120; 3,715).

In terms of motor function, 6 patients (9.2 %) were in level I, 2 (3.1 %) in level II, 4 (6.1 %) in level III, 12 (18.5 %) in level IV, and 41 (63.1 %) in level V. Their feeding route was oral (49.2 %), via gastrostomy (37 %), through a nasogastric tube (6.1 %), or mixed (7.7 %). Most patients (75.4 %) were taking antiepileptics, 34.9 % were taking one, 28.8 % two, and 20.3 % three or more medications. In total, 28.1 % were taking valproic acid, and 43.8 % were taking enzyme-inducing antiepileptic drugs, including phenytoin, phenobarbital, or carbamazepine.

Only 23.1 % had normal 25OHD (sufficiency), 49.2 % had vitamin D insufficiency, and 27.7 % had vitamin D deficiency.

Regarding nutritional assessment: 17.2 % had W/A within the range of nutritional risk (6), 62.5 % were eutrophic, and 20.3 % had overweight. According to their BMI, 15.4 % were underweight, 73.8 % were eutrophic, and 10.8 % had overweight. In terms of height, 4.6 % were tall and 95.4 % were normal.

Table I shows the results obtained for the cardiovascular risk factors studied, and figure 1 illustrates the frequency of metabolic variables in the ranges of normal, at-risk, and abnormal.

A univariate analysis was performed to study the association of each metabolic variable with different factors. Female patients

Table I. Metabolic variables in 65 children and adolescents with cerebral palsy

Variable	
Total cholesterol (mg/dL), mean \pm SD	151.4 ± 27.3
Triglycerides (mg/dL), median (IQR)	84 (59.0; 108.5)
Glycemia (mg/dL), mean \pm SD	84.1 ± 7.2
Insulinemia (μ U/dL), median (IQR)	8.7 (5.3; 11.5)
HOMA IR, median (IQR)	1.7 (1.0; 2.5)
25OHD (ng/mL), mean \pm SD	24.9 ± 8.6

HOMA IR: HOMeostasis Model Assessment index for Insulin Resistance; 25OHD: plasma 25-hydroxyvitamin D.

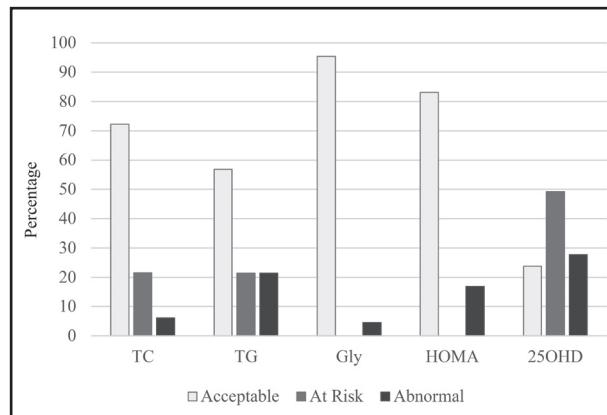


Figure 1.

Frequency of metabolic factors in 65 children and adolescents with cerebral palsy. Total cholesterol (TC): acceptable (< 170 mg/dL), at risk (170-200 mg/dL) or high (≥ 200 mg/dL). Triglycerides (TG): acceptable (< 75 mg/dL in children under 10 years of age, or < 90 mg/dL in children 10 years or older), at risk (75-99 or 90-129 mg/dL) or high (≥ 100 or 130 mg/dL), respectively (25). Glycemia (GLY): acceptable (< 100 mg/dL) or high (≥ 100 mg/dL). HOMA index: acceptable (< 3) or high (≥ 3). Vitamin D (25OHD): acceptable (≥ 30 ng/mL), at risk (21 to 29 ng/mL) or abnormal (≤ 20 ng/mL).

had a higher frequency of IR than males: 9/24 (37.5 %) vs. 2/41 (4.9 %), $\chi^2 = 0.001$; HOMA and insulinemia were higher in females than males: median 2.2 (1.2; 3.3) vs. 1.5 (1.0; 2.2), $p = 0.035$, and 9.85 (5.6; 15.9) vs. 7.5 mg/dL (4.6; 10.3), $p = 0.03$. Females had also higher triglyceride levels: 91.5 (74; 112.7) vs. 77 mg/dL (53.5; 101), $p = 0.028$. There was no difference according to gender for TC, GLY, and 25OHD, nor between age and all the metabolic variables.

In terms of motor function, TGs and insulinemia were higher among patients with moderate to severe impairment than among those with mild impairment; HOMA had a similar, but non-significant tendency (Table II).

For nutritional status, there was no association between W/A and any of the metabolic variables; however, BMI had a direct

Table II. Metabolic variables in 65 children and adolescents with cerebral palsy, according to their motor function disability score (GMFCS)

Variable		GMFCS I-II	GMFCS III-V	P*
n		8	57	-
Age (years)		8.98 ± 4.6	11.05 ± 4.9	0.26 ^a
Total cholesterol (mg/dL)	Mean ± SD	156.6 ± 27.2	150.7 ± 27.5	0.58 ^a
	High, n (%)	3 (37.5)	15 (26.3)	0.5 ^c
Triglycerides (mg/dL)	Median (IQR)	53.5 (39.7; 78)	88.0 (66.5; 110.5)	0.005 ^b
	High, n (%)	1 (12.5)	27 (47.4)	0.046 ^c
Glycemia (mg/dL)	Mean ± SD	83.1 ± 10.5	84.3 ± 6.7	0.7 ^a
	High, n (%)	1 (12.5)	2 (3.5)	0.33 ^c
Insulin (μU/dL)	Median (IQR)	4.9 (3.77; 8.02)	9.1 (5.8; 11.6)	0.04 ^b
	High, n (%)	0 (0)	4 (7.0)	1.0 ^c
HOMA	Median (IQR)	1.01 (0.7; 1.8)	1.96 (1.2; 2.6)	0.09 ^b
	High, n (%)	1 (12.5)	10 (17.5)	0.7 ^c
250HD (ng/mL)	Mean ± SD	23.8 ± 9.0	25.4 ± 8.6	0.7 ^a
	Suboptimal, n (%)	6 (75.0)	44 (77.1)	0.9 ^c

*p < 0.05^a Student's test, ^bMann-Whitney test, ^cchi-squared test).

Table III. Metabolic variables in 65 children and adolescents with cerebral palsy, according to their nutritional status (BMI, Brooks 2011)

Variable		BMI < p75 th	BMI ≥ p75 th	P*
n		58	7	-
Age (years)		10.6 ± 4.7	12.3 ± 6.5	0.5 ^a
Total cholesterol (mg/dL)	Mean ± SD	150.7 ± 27.6	157.9 ± 25.6	0.5 ^a
	High, n (%)	16 (27.6)	2 (28.6)	0.9 ^c
Triglycerides (mg/dL)	Median (IQR)	83 (59; 108.2)	84 (53; 133)	0.9 ^b
	High, n (%)	26 (44.8)	2 (28.6)	0.4 ^c
Glycemia (mg/dL)	Mean ± SD	84.07 ± 7.4	84.9 ± 6.3	0.8 ^a
	High, n (%)	3 (5.2)	0 (0)	1 ^c
Insulin (μU/dL)	Median (IQR)	8.15 (5.3; 11.1)	13.5 (6.3; 18.9)	0.06 ^b
	High, n (%)	2 (3.45)	2 (28.6)	0.05 ^c
HOMA	Median (IQR)	1.71 (1.04; 2.32)	3.17 (1.35; 3.55)	0.049 ^b
	High, n (%)	7 (12.1)	4 (57.2)	0.012 ^c
250HD (ng/mL)	Mean ± SD	25.2 ± 8.8	22.3 ± 6.4	0.3 ^a
	Low n (%) [†]	44 (75.9)	6 (85.7)	0.5 ^c

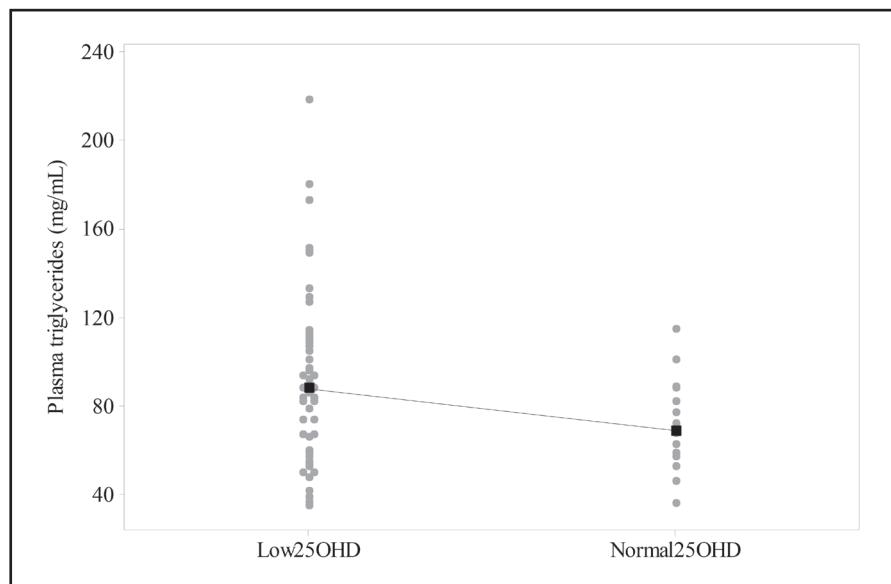
*p < 0.05^a Student's test, ^bMann-Whitney test, ^cchi-squared test); [†] Low 250HD: ≤ 30 ng/mL (insufficiency + deficiency).

correlation with TC (Pearson's r: 0.29, p = 0.021), and as shown in table III, children with BMI ≥ p75th had higher HOMA, and IR frequencies than those with BMI < p75th. There was no difference between the group with BMI ≥ p90th and that with BMI < p90th regarding any of the metabolic variables.

Patients who used antiepileptics had a tendency to higher insulinemia than those who did not use them: 9.1 (6.1; 11.8) vs. 5.7 (4.02; 9.6) ng/dL, p = 0.059, as well as a higher HOMA:

2.01 (1.22; 2.7) vs. 1.27 (0.80; 1.92), respectively, p = 0.06, and a higher frequency of IR: 11/49 (22 %) vs. 0/13 (0 %), chi² p = 0.03, but there were no associations between use of antiepileptics and other metabolic variables, or any differences between specific drugs.

Patients with low vitamin D levels (deficiency + insufficiency) tended to have higher TGs than those with normal vitamin D (Fig. 2). The proportion was: 25/50 (52 %) versus 3/15 (20 %),

**Figure 2.**

Plasma triglycerides according to vitamin D status in 65 children and adolescents with cerebral palsy.
Medians (black squares) are connected by a dotted line. Vitamin D (25OHD): normal (≥ 30 ng/mL), Low (< 30 ng/mL).
* $p = 0.06$, Mann Whitney test.

respectively (χ^2 , $p = 0.04$). Vitamin D was not associated with the other metabolic variables.

There was a direct correlation between TG and HOMA levels, but this association did not reach the level of significance (Spearman's $r: 0.15$, $p = 0.23$); however, TGs were higher among patients with IR: 78.0 (IQR: 56.5; 102) vs. 111 (88; 151), Mann-Whitney test, $p = 0.003$.

Finally, a multiple regression analysis was performed to identify the factors underlying high TG concentrations—the following variables were included: sex, BMI, GMFCS and vitamin D status. Only motor function ($p = 0.007$) and vitamin D status ($p = 0.025$) contributed significantly, and the model had an $R^2 = 29.05\%$ and an adjusted $R^2 = 23.04\%$ ($p = 0.001$). Regarding HOMA, the variables were gender and BMI status: both contributed significantly ($p = 0.004$ and 0.029, respectively) to HOMA variation in the final model ($p = 0.002$), with an $R^2 = 17.6\%$ and an adjusted $R^2 = 14.97$ ($p = 0.002$).

DISCUSSION

This study explored the metabolic morbidity associated with overweight in 65 children and adolescents with CP. There was a high frequency of dyslipidemia and insulin resistance in this sample, with rates comparable to those of the general population. Severity of motor disability and vitamin D deficiency were associated with elevated plasma triglycerides, while gender and $BMI \geq p75^{th}$ (with CP-specific curves) were associated to insulin resistance.

The high frequencies of elevated TC (6.1 %) and TG levels (21.4 %) were comparable to those of the country's general pediatric population, reaching 4.9 and 19.5 %, respectively (28,29). This finding is somewhat surprising given the low proportion of patients with overweight in this sample, which is the main risk factor for dyslipidemia.

Most studies in children with CP have reported low rates of obesity, from 3 % to 18 % (30), but there is no consensus on the reference curves, anthropometric measurements, or cutoff points to define obesity that should be used. Furthermore, it should be noted that BMI alone is insufficient to establish nutritional status in this population, given the variations in body composition found in patients with CP, such as high body fat mass, high body fat percentage, and low lean body mass (11,20), which may be exacerbated by severe gross motor impairment (31). In this study, we used the CP-specific growth charts published by Brooks in 2011 (6), and only 10.8 % had a BMI at or above the 75th percentile. We used these curves because nutritional problems are frequent in children with CP, and they also have different growth patterns when compared to the general population, determined by non-nutritional factors that are not modifiable by optimal feeding. Finally, we chose the 75th percentile as the cutoff, which is a stringent limit, in order to include all patients with excess body fat, as the sarcopenia associated with CP can favor a low BMI even in those with excess of fat.

The prevalence of dyslipidemia reported for individuals with CP varies between 0 % and 39 % (29), attributable primarily to low physical activity (32,33). This association was observed in our sample as well, as severe motor impairment was directly correlated with TG levels. Dyslipidemia was also associated with IR in our

sample, and the frequency of IR was 27.7 %, which is comparable to that of the general population (29). IR increases lipolysis and the release of fatty acids into the bloodstream, pathophysiological mechanisms underlying the development of dyslipidemias and other cardiovascular risk factors, that potentially could mediate the link between immobility and high TG levels.

It has been reported that enzyme-inducing antiepileptic drugs raise blood lipids, and that valproic acid is a risk factor for hypertriglyceridemia, likely because it increases appetite and thereby favors weight gain (34). In this sample there was no association, possibly because most of the patients had very low autonomy for eating. While patients taking antiepileptics indeed had greater frequency of IR, there was no difference between drugs, possibly due to the small sample size. As in the general population, insulinemia and HOMA were higher among females, which is attributable to differences in body composition and sexual maturity (28).

Another nutritional factor to consider is vitamin D status, as deficiencies have been widely reported for the CP population, associated with reduced exposure to sunlight, low food content, insufficient pharmacological supplementation, and use of antiepileptics (35-37). Overweight also favors vitamin D deficiency, which in turn is associated with metabolic disorders; however, these disorders improve if weight loss and/or reduction of abdominal fat are achieved, but not with vitamin D supplementation. Vitamin D insufficiency or deficiency was very frequent in this sample, associated with higher TGs, in agreement with other reports, along with metabolic syndrome (38). In our sample this association with TG levels was independent of BMI, as the multiple regression model showed a significant effect of this variable on TGs, along with a lower gross motor function.

There is scarce evidence on the deleterious effects of overweight or obesity among children and adolescents with CP. Anthropometric measurements and cutoff points should be standardized in order to improve the interpretation of results, and equations to estimate body fat mass based on skinfold measurements should be refined using results from more precise body composition studies (11,13,31,39). In this sample there was no association between various W/A cutoff points and the metabolic variables studied, but we found a correlation for BMI at or above the 75th percentile with hyperinsulinemia and IR. It has been recommended to keep the tricipital skinfold under the 50th percentile (40) in patients with neurological disorders to avoid excess fat mass, but the measurement of skinfolds is not always available. Also, they represent only the subcutaneous fat, with abdominal fat being the compartment associated with metabolic outcomes. A measurement of the abdominal perimeter was not possible in our sample, because most of the patients were not capable to stand up. In regular clinical assessments patients are always weighted, and even though stature is frequently difficult to measure, BMI is usually calculated. As in the general population, BMI is the simplest method to define excess weight in this group of patients, and we have demonstrated that a more exigent cutoff point has an acceptable relationship with some metabolic outcomes.

This is the first study in our country to explore cardiovascular risk factors in pediatric patients with CP. A major strength is the

identification of a possible cutoff-point for BMI as a risk factor for IR. Sample size was large enough to demonstrate the presence of metabolic complications, the patients were evaluated by only two coauthors, according to common criteria, and the tests were performed in a certified laboratory. Limitations of this study include the use of a convenience sample and a predominance of patients with severe gross motor disability, which is not representative of the general population with CP. However, it is necessary to highlight that it is precisely in this group of patients that our knowledge is more limited regarding cardiometabolic outcomes. Height was estimated by tibial length in six patients in the GMFCS-V group, so their BMI could be slightly biased. The estimation of height with Stevenson's equations is an accepted method to cope with this limitation of anthropometric evaluation in PC patients. It would have been helpful to measure or estimate body fat mass, but the use of a stringent BMI cutoff was fairly adequate to demonstrate an association between excess fat and hyperinsulinemia or IR, as the study included children with severe disability and lower bodyweight, but likely greater adiposity.

Worldwide, improvements in the care of patients with CP have increased their lifespan. One of such advances has been the use of gastrostomy tube feeding, as well as a greater availability of enteral formulas and supplements to optimize nutrition. However, this should not be at the expense of excess body fat due to overfeeding (20). The findings of this study underline the importance of an adequate nutritional evaluation and treatment, by trained professionals within the multidisciplinary team, to optimize nutritional status, avoiding both deficiencies and excesses, and favoring better long-term health in patients with CP.

In conclusion, among this sample of children and adolescents with CP, the frequencies of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and IR were high and comparable with those of the general pediatric population. Considering these high frequencies, the low proportion of overweight or obesity according to CP-specific growth curves suggests a high body fat percentage among our patients. In terms of risk factors, motor disability and 250HD were directly correlated with TG; also, gender and BMI were correlated with HOMA. BMI ≥ p75th was associated with higher insulinemia and IR levels, so this cutoff point could be considered a metabolic risk factor in this group, although this finding should be confirmed by further studies with a long-term follow-up.

REFERENCES

- Strauss D, Shavelle R, Reynolds R, Rosenbloom L, Day S. Survival in cerebral palsy in the last 20 years: signs of improvement? *Dev Med Child Neurol* 2007;49:86-92. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00086.x
- Westbom L, Bergstrand L, Wagner P, Nordmark E. Survival at 19 years of age in a total population of children and young people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011;5:808-14. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04027.x
- Shavelle RM, Strauss DJ, Day SM. Comparison of survival in cerebral palsy between countries. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:574. DOI: 10.1017/s0012162201211049
- Strauss D, Brooks J, Rosenbloom L, Shavelle R. Life expectancy in cerebral palsy: an update. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:487-93. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03000.x

5. Huysentruyt K, Geeraert F, Allemon H, Prinzie P, Roelants M, Ortibus E, et al. Nutritional red flags in children with cerebral palsy. *Clin Nutr* 2020;39:548-53. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.040
6. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics* 2011;128:e299-e307. DOI: 10.1542/peds.2010-2801
7. Figueiroa MJ, Rojas C, Barja S. Morbimortality associated to nutritional status and feeding path in children with Cerebral Palsy. *Rev Chil Pediatr* 2017;88:478-86. DOI: 10.4067/S0370-41062017000400006
8. Baird G, Allen E, Scruton D, Knight A, McNee A, Will E, et al. Mortality from 1 to 16–18 years in bilateral cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2010;96:1077-81. DOI: 10.1136/adc.2009.172841
9. Rogozinski BM, Davids JR, Davis RB, Christopher LM, Anderson JP, Jameson GG, et al. Prevalence of obesity in ambulatory children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2421-6. DOI: 10.1111/jpc.13097
10. Johnson DL, Miller F, Subramanian P, Modlesky CM. Adipose Tissue Infiltration of Skeletal Muscle in Children with Cerebral Palsy. *J Pediatr* 2009;154:715-20. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.10.046
11. McPherson AC, Ball GD, Maltais DB, Swift JA, Cairney J, Knibbe TJ, et al. A Call to Action: Setting the Research Agenda for Addressing Obesity and Weight-Related Topics in Children with Physical Disabilities. *Child Obes* 2016;12:59-69. DOI: 10.1089/chi.2015.0119
12. Finbraten AK, Martins C, Andersen GL, Skranes J, Brannsether B, Júliusson PB, et al. Assessment of body composition in children with cerebral palsy: a cross-sectional study in Norway. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:858-64. DOI: 10.1111/dmcn.12752
13. Durán I, Schulze J, Martakis K, Stark C, Schoenau E. Diagnostic performance of body mass index to identify excess body fat in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:680-6. DOI: 10.1111/dmcn.13714
14. Mc Phee PG, Gorter JW, Cotie LM, Timmons BW, Bentley T, MacDonald MJ. Descriptive data on cardiovascular and metabolic risk factors in ambulatory and non-ambulatory adults with cerebral palsy. *Data Brief* 2015;5:967-70. DOI: 10.1016/j.dib.2015.10.045
15. Ryan JM, Hensey O, McLoughlin B, Lyons A, Gormley J. Associations of sedentary behavior, physical activity, blood pressure and anthropometric measures with cardiorespiratory fitness in children with cerebral palsy. *PLoS One* 2015;10:e0123267. DOI: 10.1371/journal.pone.0123267
16. Pei-Ying Lin, Lan-Ping Lin, Jin-Ding Lin. Hypertension, hyperglycemia, and hyperlipidemia among adolescents with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2010;31:545-50. DOI: 10.1016/j.ridd.2009.12.002
17. Stallings VA, Zemel BS, Davies JC, Cronk CE, Charney EB. Energy expenditure of children and adolescents with severe disabilities: a cerebral palsy model. *Am J Clin Nutr* 1996;64:627-34. DOI: 10.1093/ajcn/64.4.627
18. Azcue MP, Zello GA, Levy LD, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 1996;129:870-6. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70031-8
19. Vernon-Roberts A, Wells J, Grant H, Alder N, Vadmalayan B, Eltumi M, et al. Gastrostomy feeding in cerebral palsy: enough and no more. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:1099-105. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03789.x
20. Calis EA, Veugelers R, Rieken R, Tibboel D, Evenhuis HM, Penning C. Energy intake does not correlate with nutritional state in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Clin Nutr* 2010;29:617-21. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.02.006
21. Vyas MV, Davidson BA, Escalaya L, Costella J, Saposnik G, Burneo JG. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review. *Epilepsia Res* 2015;113:44-67. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.002
22. Rosenbaum P, Paneth M, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. Definition and classification document. In: The definition and classification of cerebral palsy. Baxter P, editor. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8-14. PMID: 17370477
23. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
24. Stevenson RD. Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:658-62. DOI: 10.1001/archpedi.1995.02170190068012
25. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128:S213-56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C
26. Barja S, Arnaiz P, Domínguez MA, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, et al. Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Med Chil* 2011;139:1435-43. PMID: 22446648
27. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;196:1911-30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
28. Barja S, Arnaiz P, Villarroel L, Domínguez MA, Castillo O, Fariñas M, et al. Dyslipidemias in school-age Chilean children: prevalence and associated factors. *Nutr Hosp* 2015;31:2079-87. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8672
29. Mardones F, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, Villarroel L, Domínguez A, et al. Estado nutricional, síndrome metabólico y resistencia a la insulina en niños de Santiago, Chile. *Nutr Hosp* 2013;28:1999-2005. PMID: 24506380
30. Ryan JM, Allen E, Gormley J, Hurvitz EA, Peterson MD. The risk, burden, and management of non-communicable diseases in cerebral palsy: a scoping review. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:753-64. DOI: 10.1111/dmcn.13737
31. Tomoum HY, Badawy NB, Hassan NE, Aliani KM. Anthropometry and body composition analysis in children with cerebral palsy. *Clin Nutr* 2010;29:477-81. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.10.009
32. Ryan JM, Crowley VE, Hensey O, Broderick JM, McGahey A, Gormley J. Habitual physical activity and cardiometabolic risk factors in adults with cerebral palsy. *Res Dev Disabil* 2014;35:1995-2002. DOI: 10.1016/j.ridd.2014.03.051
33. Ryan JM, Hensey O, McLoughlin B, Lyons A, Gormley J. Reduced moderate-to-vigorous physical activity and increased sedentary behavior are associated with elevated blood pressure values in children with cerebral palsy. *Phys Ther* 2014;94:1144-53. DOI: 10.2522/ptj.20130499
34. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2016;127:101-6. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.027
35. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, Worley G, Fung EB, Conaway M, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics* 2002;110(1Pt1):e5. DOI: 10.1542/peds.110.1.e5
36. Le Roy C, Barja S, Sepúlveda C, Guzmán ML, Olivarez M, Figueiroa MJ, et al. Vitamin D and iron deficiencies in children and adolescents with cerebral palsy. *Neurologia* 2018;S0213-4853(17)30372-9. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.11.005
37. Finbraten AK, Syversen U, Skranes J, Andersen GL, Stevenson RD, Vik T. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy. *Osteoporos Int* 2015;26:141-50. DOI: 10.1007/s00198-014-2840-0
38. Weyland PG, Grant WB, Howie-Esquivel J. Does Sufficient Evidence Exist to Support a Causal Association between Vitamin D Status and Cardiovascular Disease Risk? *Nutrients* 2014;6:3403-30. DOI: 10.3390/nu6093403
39. Gurka MJ, Kuperminc MN, Busby MG, Bennis JA, Grossberg RI, Houlihan CM, et al. Assessment and correction of skinfold thickness equations in estimating body fat in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e35-41. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03474.x
40. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5. DOI: 10.1093/ajcn/34.11.2540



Trabajo Original

Pediatría

Ansiedad en presencia de alimentos en escolares de Baja California Sur *Anxiety in the presence of food in schoolchildren of Baja California Sur*

Andrea Socorro Álvarez-Villaseñor¹, Uriel Flores-Osuna², Juana Sara Torres-Barrera², Raquel Flores-Torrecillas², Clotilde Fuentes Orozco³, Laura Lizeth Reyes Aguirre³, Francisco José Barbosa Camacho³, Mariana Chávez Tostado⁴, Bertha Georgina Guzmán Ramírez³ y Alejandro González Ojeda³

¹Coordinación de Planeación y Enlace institucional. Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas. Delegación IMSS-BCS. La Paz. BCS, México. ²HGZ#1 Delegación IMSS-BCS. La Paz. BCS, México. ³Unidad de Investigación Biomédica 02. Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente IMSS. Guadalajara, Jalisco. México. ⁴Departamento de Clínicas de la Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco. México

Resumen

Introducción: muchos niños obesos serán adultos obesos a menos que adopten y mantengan patrones saludables de alimentación y actividad física. Se han descrito: ansiedad en niños con sobrepeso y obesidad en ambientes de familias disfuncionales, repercusión en la calidad de vida y riesgo de algún desorden alimenticio.

Objetivo: identificar la ansiedad en presencia de alimentos en escolares de Baja California Sur.

Material y métodos: estudio de tipo encuesta trasversal en 406 escolares de 8 a 13 años de edad; se realizó un cálculo del estado nutricional y se efectuó una medición del test de actitudes hacia la alimentación (punto de corte de > 20); se recopilaron el nivel socioeconómico, el tipo de familia y la ingesta de comida chatarra. Se realizó una estadística descriptiva con medidas de asociación mediante la prueba t de Student y prueba de chi². Se obtuvieron el consentimiento informado de los padres y el asentimiento del menor.

Resultados: se evaluaron 406 escolares con edades de 10.4 ± 1.2 . El 53 % presentaron peso saludable, el 44 % sobrepeso y obesidad, y el 3 % bajo peso. Predominó la familia funcional con un 67 %. Se constituyó un nivel socioeconómico medio en el 64 %. El 94 % consumen alimentos chatarra. Existe asociación entre ansiedad en presencia de alimentos y nivel socioeconómico, y entre ansiedad en presencia de alimentos y estado nutricional ($p = 0.01$). En los escolares con sobrepeso y obesidad no se encontró asociación entre las variables del estudio. Existe ansiedad en presencia de alimentos en el 40 % por factores externos, en el 5 % por cansancio o aburrimiento y en el 11 % por sentimientos negativos.

Conclusión: existe asociación entre ansiedad, nivel socioeconómico y estado nutricional. La ansiedad en presencia de alimentos se presentó en el 54,7 % de los casos.

Abstract

Introduction: many obese children will be obese adults unless they adopt and maintain healthy eating and physical activity patterns. Anxiety has been described in overweight and obese children with dysfunctional family environments, with impact on their quality of life; risk for some eating disorder was also found.

Objective: to identify anxiety in the presence of food in schoolchildren in Baja California Sur.

Material and methods: a cross-sectional study in 406 schoolchildren, from 8 to 13 years of age, was performed: nutritional status calculation, measurements of attitudes towards food (cut-off point > 20), socioeconomic level, type of family, and intake of junk food were collected. Descriptive statistics and association measures were performed using Student's t-test and the chi-squared test. Parents provided their informed consent, and children provided their assent.

Results: a total of 406 schoolchildren were evaluated, with ages of 10.4 ± 1.2 . Of these, 53 % had healthy weight, 44 % had overweight or obesity, and 3 % were underweight. Functional families predominated at 67 %. A middle socioeconomic level was found in 64 %. In all, 94 % consumed junk food. There is an association between anxiety in the presence of food and socioeconomic status, and anxiety in the presence of food and nutritional status ($p = 0.01$). In overweight and obese schoolchildren no association was found between study variables. There is anxiety in the presence of food in 40 % of the sample due to external factors, in 5 % because of tiredness or boredom, in 11 % because of negative feelings.

Palabras clave:

Ansiedad. Sobre peso.
Obesidad infantil.

Keywords:

Ansiedad. Overweight.
Childhood obesity.

Conclusion: there is an association between anxiety, socioeconomic status, and nutritional status. Anxiety in the presence of food occurred in 54.7 % of cases.

Recibido: 14/02/2020 • Aceptado: 14/03/2020

Financiamiento: Con recursos propios de la institución.

Conflictos de intereses: Los autores declaran ningún conflicto de interés.

Álvarez-Villaseñor AS, Flores-Osuna U, Torres-Barrera JS, Flores-Torrecillas R, Fuentes Orozco C, Reyes Aguirre LL, Barbosa Camacho FJ, Chávez Tostado M, Guzmán Ramírez BG, González Ojeda A. Ansiedad en presencia de alimentos en escolares de Baja California Sur. Nutr Hosp 2020;37(4):692-697

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03044>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Alejandro González Ojeda. Unidad de Investigación Biomédica 02. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez #1000, Col. Independencia. 44340 Guadalajara, Jalisco. México
e-mail: avygal5@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Por grupos de edad, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) estimó para el año 2018, en México, que la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años, utilizando los criterios de la International Obesity Task Force (IOTF), fue de alrededor del 32,8 % en las niñas y el 33,7 % en los niños, lo que representa por lo menos 15,803,900 escolares de entre 5 y 11 años en el ámbito nacional con sobre peso u obesidad (1).

Estudios psicológicos y de las ciencias sociales han encontrado que las conductas alimentarias de riesgo en los niños y adolescentes son multifactoriales y se pueden medir a través de la observación de las mismas. Existen estudios relacionados en que la ansiedad es el trastorno con mayor presencia en niños con obesidad, que también pueden presentar otros problemas emotivos, exacerbados cuando prevalece el conflicto parental. Pompa Guajardo y cols. encontró que los niños con sobrepeso y obesidad tenían un riesgo más alto de presentar dificultades de adaptación emocional en la adultez. Además, el género femenino mostró una alta incidencia de trastornos del estado emocional y de ansiedad en la vida adulta (2).

El estudio del sobre peso/obesidad y su influencia sobre las emociones en etapas tempranas de la vida pretende realizar una identificación oportuna y permitir el manejo emocional de los niños, considerados población vulnerable y dependiente en su totalidad del ambiente familiar de influencia. López Morales y cols., en Sonora en 2013, encontró un 27 % de depresión entre los escolares con sobre peso y obesidad (3).

Es importante realizar las intervenciones correctas por parte del equipo de salud para mejorar la salud de los niños obesos y con sobre peso, ya que la Organización Mundial de la Salud estimó para el año 2016 más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) con sobre peso u obesidad, además de millones de menores de cinco años con obesidad o con sobre peso, de los cuales casi 35 millones viven en países desarrollados (4).

En edades tempranas, la prevalencia del sobre peso y la obesidad puede ir desde el 17 % al 34 % en los niños mexicanos que acuden a guarderías, correlacionados con los factores dietéticos que se ofrecen a los menores (5,6).

Dentro de la población adolescente, uno de cada tres jóvenes de entre 12 y 19 años presenta sobre peso; además, la ENSANUT estima una mortalidad anual de 2.6 millones de personas como consecuencia del sobre peso y la obesidad (4). Este fenómeno es multifactorial y en él las conductas alimentarias de los menores se ven influenciadas por diversos factores de orden social, económico y emocional. El objetivo de este estudio es identificar la ansiedad en presencia de alimentos entre escolares de Baja California Sur.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de tipo trasversal, realizado en el Hospital General de Zona y Medicina Familiar nº 1 durante los meses de

mayo-julio de 2017 en los servicios de primer nivel de atención de medicina preventiva en escuelas primarias de La Paz, Baja California Sur.

Se invitó a participar a niños de edad escolar y se les clasificó según el estado nutricional (peso bajo, peso saludable, sobre peso, obesidad) mediante el cálculo del IMC (índice de masa corporal), de acuerdo con los percentiles de los CDC (<http://ncccd.cdc.gov/dnpabmi/ui/es/Calculator.aspx?CalculatorType=Metric>) sobre la base de los siguientes datos: fecha de nacimiento, fecha de la medición, sexo del menor, estatura en cm y peso en kg. El peso y la talla se tomaron con báscula con estadímetro calibrado, sin calzado y en ropa ligera. A todos los participantes se les realizó el test de actitudes de alimentación, que se ha utilizado en la población latina infantil de 6 a 12 años y tiene una fiabilidad de 0,9 en los diversos escenarios en que se ha empleado. La evaluación consta de tres factores: 1) cansancio y aburrimiento; 2) sentimientos negativos, y 3) factores externos. Su validez, de acuerdo con lo reportado, es mayor si se realiza en los niños que en ese momento ya hayan saciado el hambre, por lo que se realizó al finalizar el recreo y cuando ya habían tomado el *lunch*.

Se consideró como positivo un puntaje de 20 o mayor para la presencia de ansiedad en relación con la alimentación. En la prueba preliminar se eliminaron las encuestas de los niños de 5 a 7 años, ya que la confiabilidad en este grupo de edad fue menor de 0,6, lo que se atribuyó a la comprensión lectora de los ítems. El nivel socioeconómico se clasificó de acuerdo con el modelo AMAI/NSE 8X7 (Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión/Índice de Niveles Socioeconómicos). El tipo de familia se obtuvo de la clasificación realizada y validada por los docentes de la información existente en el expediente de cada alumno. La ingesta de comida chatarra se definió como la ingesta dos o más veces a la semana de alimentos enlatados o con envoltura plástica de bajo valor nutritivo, que poseen altos contenidos de azúcares, harinas o grasas, tales como botanas, refrescos, pastelillos, dulces o cereales refinados.

El análisis descriptivo se realizó mediante el cálculo de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, y mediante números crudos y porcentajes para las variables cualitativas. La inferencia estadística se realizó con la prueba paramétrica de la t de Student para muestras independientes, y con la prueba de chi² o exacta de Fisher (o ambas), respectivamente. Se calcularon las razones de momios y los intervalos de confianza del 95 % de las diferentes variables consideradas como factores de riesgo. Se utilizó el programa SPSS versión 21.0 para Windows. Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud, que clasifica la investigación como de riesgo mínimo. Se obtuvieron el consentimiento informado de los padres y el asentimiento del menor. El estudio fue autorizado por el comité local de investigación, obteniendo el número de registro "R-2016-301-14". No hubo conflictos de interés económico entre los investigadores. El proyecto no requirió financiamiento para su ejecución.

RESULTADOS

Se analizó una muestra de 406 niños escolares (202 varones y 204 mujeres) de 8 a 13 años, con una media de edad de $10,4 \pm 1,2$ años, que pertenecen a una población de 1482 adscritos a medicina familiar de este mismo grupo de edad en La Paz, Baja California Sur. De acuerdo con el estado nutricional, de manera global, el 44 % presentaron sobrepeso u obesidad, el 53 % peso saludable y el 3 % bajo peso.

Con base en la encuesta aplicada, se encontró que predominaba el tipo de familia funcional (67 %), presentando un nivel socioeconómico medio el 64 % de los casos. La ingesta de comida chatarra fue positiva para el 94 % de los niños y la presencia de rasgos positivos de ansiedad en presencia de alimentos se detectó en 222 de los participantes (54,7 %), como se observa en la tabla I.

Cuando se analiza la muestra desde el punto de vista de la presencia de ansiedad, el nivel socioeconómico presentó una asociación significativa ($p = 0,01$), al igual que el estado nutricional ($p = 0,01$), sin hallarse diferencias para el tipo de familia y la ingesta de comida chatarra, como puede observarse en la tabla II.

En cuanto al comportamiento de las variables al analizar el subgrupo con sobrepeso/obesidad y la presencia de ansiedad, no se encuentran diferencias en términos de género, ingesta de comida chatarra y nivel socioeconómico (Tabla III).

De acuerdo con los factores que evalúan la ansiedad en presencia de alimentos, más del 40 % contestaron que siempre empiezan a comer o continúan comiendo si la comida huele o sabe bien, o si los demás siguen comiendo (factores externos), a diferencia del 5 % que siempre empiezan a comer o continúan comiendo por cansancio o aburrimiento, o el 11 % que siempre empiezan a comer o continúan comiendo al presentar sentimientos negativos (frustrados o enojados) (Fig. 1).

Tabla I. Estadística descriptiva del grupo de estudio; n = 406

Variables numéricas	Media	Desviación estándar
Edad (años)	10,4	1,2
Peso (kg)	43,0	13,0
Talla (cm)	144	9,8
IMC (kg/m ²)	21,24	14,5
Variables cualitativas	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Masculino	202	49,8
Femenino	204	50,2
Nivel socioeconómico		
Bajo	145	35,7
Medio	259	63,7
Alto	2	0,49
Estado nutricional		
Bajo peso	13	3,2
Peso saludable	217	53,4
Sobrepeso	100	24,6
Obesidad	76	18,7
Tipo de familia		
Funcional	267	65,7
Disfuncional	139	34,2
Ingesta de comida chatarra		
Sí	382	94
No	24	6
*Ansiedad en presencia de alimentos		
Sí	222	54,7
No	184	45,3

*Test de actitudes de alimentación.

Tabla II. Asociación de la ansiedad con las variables del estudio; n = 406

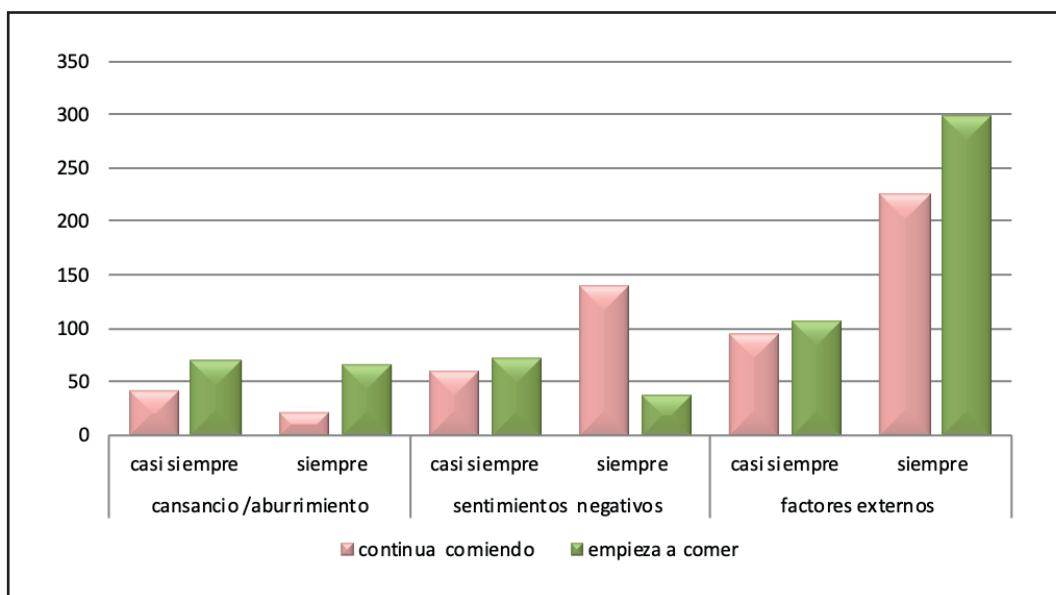
Variable	Ansiedad*		Valor de p* (OR; IC 95 %)	
	Sí (n = 222)	No (n = 184)		
Género	Masculino	120 (54 %)	82 (45 %)	0,06 (1,4; 0,98-2,1)
	Femenino	102 (46 %)	102 (55 %)	
Estado nutricional	Bajo peso/saludable	138 (62,2 %)	92 (50 %)	0,01 (1,6; 1,1-2,4)
	Sobrepeso/obesidad	84 (37,8 %)	92 (50 %)	
Nivel socioeconómico	Bajo	91 (41 %)	54 (29,4 %)	0,01 (0,74; 0,58-0,95)
	Medio	131 (59 %)	130 (70,6 %)	
Tipo de familia	Funcional	143 (64,4 %)	124 (67,4 %)	0,52 (0,87; 0,58-1,3)
	Disfuncional	79 (35,6 %)	60 (32,6 %)	
Ingesta de comida chatarra	Sí	209 (94,1 %)	173 (94 %)	0,95 (1,02; 0,44-2,3)
	No	13 (5,9 %)	11 (6,0 %)	
Edad	Promedio	$10,4 \pm 1,1$	$10,5 \pm 1,35$	0,13 [†]

*Prueba del chi cuadrado; [†]Prueba t de Student; [‡]Test de actitudes de alimentación.

Tabla III. Estadística inferencial: grupo con sobrepeso/obesidad; n = 176

Variable de agrupación	Ansiedad		Valor de p* (IC 95 %)	
	Sí (n = 84)	No (n = 92)		
Edad	Años cumplidos	10,3 ± 1,0	10,5 ± 1,5	0,49†
Género	Masculino	41 (48,8 %)	38 (41,3 %)	0,31
	Femenino	43 (51,2 %)	54 (58,7 %)	(1,3; 0,74-2,4)
Nivel socioeconómico	Bajo	33 (39,3 %)	26 (28,3 %)	0,12
	Medio	51 (60,7 %)	66 (71,7 %)	(1,6; 0,87-3,0)
Tipo de familia	Funcional	51 (60,7 %)	65 (70,7 %)	0,16
	Disfuncional	33 (39,3 %)	27 (29,3 %)	(0,64; 0,34-1,2)
Ingesta de comida chatarra	Sí	80 (95,2 %)	86 (93,5 %)	0,61
	No	4 (4,8 %)	6 (6,5 %)	(1,39; 0,38-5,1)

*Prueba del chi cuadrado; †Prueba t de Student; ‡Test de actitudes de alimentación.

**Figura 1.**

Comparación de la frecuencia de ingestión de alimentos según los factores desencadenantes; n = 406.

DISCUSIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad encontrada en este estudio fue del 43 %, superando la prevalencia nacional (8).

En los últimos años se ha incrementado la preocupación por la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la edad infantil ya que, además de las complicaciones físicas a las que se exponen los niños, esta se ha asociado a afectaciones de los aspectos sociales y del comportamiento. Estudios psicosociales describen que la población con obesidad y sus progenitores no sienten responsabilidad por el autocuidado de la salud y el control del peso

corporal, lo que va asociado al nivel socioeconómico y educativo de la madre (9).

Relacionado con lo anterior, dentro de los factores modificables que influyen en la presencia de sobrepeso y obesidad en los niños se encuentra el tabaquismo de los padres, el peso al nacer y no cenar en familia, aun a pesar del nivel socioeconómico de los padres, lo que se ha demostrado en 2 cohortes de seguimiento de más de 20.000 niños (EE.UU. y Dinamarca) (10,11).

Existen estudios que evalúan a los menores, incluso desde los 5 años, con los test de actitudes hacia la alimentación, donde la ingesta de alimentos medida en calorías es el doble en los niños

con factores de riesgo para la obesidad (padres, ambiente y genéticos) que en aquellos que tienen un riesgo bajo (12).

En esta revisión, la ingesta de alimentos y de comida chatarra se encontró en el 94 % de la población, independientemente del índice de masa corporal.

Los factores externos evaluados con el test de actitudes hacia la alimentación fueron los más comúnmente señalados por los escolares para empezar a comer o seguir comiendo aun en ausencia de hambre. Esta conducta puede obedecer al ambiente obesogénico al que se encuentran expuestos.

Durante el crecimiento normal de los niños existen conductas que los padres deben entender como parte del proceso normal, no obligándolos a comer, como la alimentación selectiva o el evitar ciertos tipos de alimentos que no se asocian a cuadros de ansiedad; esta conducta es normal siempre y cuando no repercuta en el crecimiento y desarrollo del menor. Los padres y médicos que llevan el control son los responsables de identificar aquellas conductas atípicas en la alimentación que puedan impedir un desarrollo adecuado (13).

Vaitkevičiūtė describió en la cohorte de la World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative (WHO-COSI), sobre 3969 cuidadores de niños lituanos en edad escolar, que los factores relacionados con el incremento del índice de masa corporal son el control de los alimentos poco saludables, la utilización de los alimentos como recompensa o castigo y restar importancia a la hora de comer en familia (14).

Estudios dirigidos a la conducta alimentaria de las madres han demostrado que sí identifican que sus hijos pueden comer en exceso, pero están confiadas en que podrán tener el control cuando lo decidan; esto hace que estas conductas aprendidas sean difíciles de corregir una vez instauradas (12).

Existen múltiples test para trastornos alimenticios adaptados a la edad pediátrica, como el Test de Actitudes hacia la Alimentación, validado en la población latina (7), donde la búsqueda primordial es la anorexia y la bulimia. De los resultados obtenidos en este estudio no se descarta esa posibilidad en alguno de los casos. Sin embargo, se hace hincapié en que los factores sociales externos, es decir, la presión de los padres o del entorno de convivencia influye en que los niños sigan comiendo aun sin hambre. Baskind y cols. analizaron a 689 padres, quienes reportaron que, a mayor presencia de estrés, la posibilidad de la ingesta de comida rápida en sus hijos adolescentes aumenta hacia más veces por semana, a diferencia de aquellos que percibieron menores niveles de estrés, tendiendo el menor estrés a inducir una mayor actividad física durante los 7 días de la semana (15).

La presión externa para comer aun sin hambre por parte de los padres ha sido objeto de estudio, al comparar dicha conducta en las madres según la generación a la que pertenecen. Xiong R comparó las madres de la generación X frente a las "millennials" y encontró que esta últimas ejercen menos presión a los hijos, comen más veces a la semana en familia y tienen más expectativas positivas en conductas saludables frente a los controles de la generación X, sin llegar a ser la diferencia significativa (16).

El papel de los padres como cuidadores y formadores en la edad escolar está relacionado con este hallazgo. Walsh y cols. analizaron la autoeficacia de los padres para promover ingestas saludables en los menores y así disminuir el riesgo de sobrepeso y obesidad, y hallaron que, sin embargo, estas conductas de los padres van disminuyendo conforme los hijos crecen (17).

El nivel socioeconómico que marca la diferencia en este estudio fue el calificado como medio; existen estudios que relacionan el nivel socioeconómico bajo con la menor integración familiar para realizar actividades saludables, como es el caso de la alimentación y el ejercicio (18).

Además del cuidado familiar, el modelo preventivo del Estado, recomendado de manera global, debe contemplar el seguimiento del crecimiento, el peso y la talla desde el nacimiento de los niños, y ser el facilitador para que el personal de salud cuente con las herramientas necesarias para su vigilancia y poder intervenir en caso necesario (19).

El entorno cultural es difícil de incidir, sin embargo, las estrategias de educación para la salud en edades tempranas, y el cambio de los patrones de conducta de la familia en cuanto a estilos de vida saludable, deben partir no solo del seno familiar y escolar sino de políticas públicas que refuerzen y consoliden los avances en materia de salud alimentaria.

La presencia de rasgos positivos de ansiedad en presencia de alimentos se presentó en más de la mitad de los participantes. Más frecuentemente debido a factores externos que emocionales.

Se encontraron diferencias significativas en el estado nutricional, el nivel socioeconómico y la ansiedad en presencia de alimentos.

Los maestros y padres de familia deben estar alerta durante la edad escolar y orientar la conducta alimentaria de los niños. Esto es complejo, al requerir educación para la salud de padres, maestros y ambiente en general; ello llevaría a que las políticas de salud fueran efectivas más allá de su publicación.

Aun cuando sea en menor porcentaje, los niños que presentaron rasgos de ansiedad por cansancio o aburrimiento, o por frustración o enojo, el realizar este tipo de test alertan también sobre la presencia de posibles desórdenes alimenticios.

BIBLIOGRAFÍA

- Shamah T, Cuevas L, Gaona EB, Gómez LM, Morales MC, Hernández M. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Salud Pública Mex 2018;60:244-53. DOI: 10.21149/8815
- Pompa E, Meza C. Manifest anxiety in overweight and obese adolescents. Revista Tesis Psicológica 2014;9:162-72.
- López C, López A, González R, Brito O, Rosales E, Palomares G. Estructura familiar y estado de nutrición en adolescentes de Sonora, México. Rev méd Chile 2016;144(2):181-7. DOI: 10.4067/S0034-98872016000200006
- OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- Álvarez A, George V. Sobre peso y obesidad en niños de guarderías. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2014;52(6):606-9.

6. Martínez L, Castellanos M, Díaz X, Monge I, Pérez I, Matías D, et al. Relación entre indicadores antropométricos-factores dietéticos en niños de 1 a 3 años adscritos a una estancia infantil en la ciudad de Oaxaca, México. JONNPR 2017;2(1):3-7.
7. Morales P, Santos J, González A, Ho J, Hodgson M. Validación factorial de un cuestionario para medir la conducta de comer en ausencia de hambre y su asociación con obesidad infantil. Rev chil pediatr 2012;83(5):431-7. DOI: 10.4067/S0370-41062012000500004
8. Núñez H, Campos N, Alfaro V, Holst I. Las creencias sobre obesidad de niños y niñas en edad escolar y las de sus progenitores Actualidades Investigativas en Educación 2013;13(2):1-30.
9. Garibotti G, Vasconi C, Ferrari A, Giannini G, Comar H, Schnaiderman D. Percepción parental de la salud psicofísica, estado nutricional y salud bucal, en relación con características sociodemográficas en niños de Bariloche, Argentina: estudio epidemiológico. Arch argent Pediatr 2015;113(5):411-8.
10. Williams A, Ge B, Petroski G, Kruse R, McElroy J, Koopman R. Socioeconomic Status and Other Factors Associated with Childhood Obesity. J Am Board Fam Med 2018;31:514-21. DOI: 10.3122/jabfm.2018.04.170261
11. Rotevatn T, Overgaard Ch, Melendez G, Mortensen R, Rosenkilde L, Balling A, et al. Infancy weight gain, parental socioeconomic position. BMC Public Health 2019;19(1209):1-13.
12. Núñez H, Campos N, Alfaro F; Schumacher H. las creencias sobre obesidad de niños y niñas en edad escolar y las de sus progenitores. Actualidades investigativas en educación 2013;13(2):1-30.
13. Equit M, Meike P, Becker N, Moritz A, Becker S, Von Gontard A. Eating problems in young children – a population-based study. Acta paediatrica 2013;102:149-55. DOI: 10.1111/apa.12078
14. Vaitkevičiūtė J, Petrauskienė A. The Associations between Body Mass Index of Seven and Eight-Year-Old Children, Dietary Behaviour and Nutrition-Related Parenting Practices. Medicina 2019; 55(24):1-15. DOI: 10.3390/medicina55010024
15. Baskind M, Taveras E, Gerber M, Fiechtner L, Horan C, Sharifi M. Parent-Perceived Stress and Its Association With Children's Weight and Obesity-Related Behaviors. Prev Chronic Dis 2019;16:1-9. DOI: 10.5888/pcd16.180368
16. Xiong R, Spaccarotella K, Quick V, Byrd C. Generational Differences: A Comparison of Weight-Related Cognitions and Behaviors of Generation X and Millennial Mothers of Preschool Children. Int J Environ Res Public Health 2019;16:24-31. DOI: 10.3390/ijerph16132431
17. Walsh A, Hesketh K, Hnatiuk J, Campbell K. Paternal self-efficacy for promoting children's obesity protective diets and associations with children's dietary intakes. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity 2019;16(53):1-8. DOI: 10.1186/s12966-019-0814-5
18. Zambrano G, Otero Y, Rodríguez S. Factores de riesgo relacionados con la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes. Revista Ciencia y Cuidado 2015;12(2):72-86. DOI: 10.22463/17949831.510
19. Zheng A, Cretikos M. How can health services strengthen supportfor children affected by overweight and obesity, and their families? Public Health Research & Practice 2019;29(1):e2911903. DOI: 10.17061/phrp2911903



Trabajo Original

Pediatría

Real-world study in infants fed with an infant formula with two human milk oligosaccharides

Estudio en condiciones reales de lactantes alimentados con una fórmula infantil con dos oligosacáridos de leche humana

Enriqueta Román Riechmann¹, José Manuel Moreno Villares², Francisco Domínguez Ortega³, Alfonso Carmona Martínez⁴, Leandro Picó Sirvent⁵, Luz Santana Sandoval⁶, José Casas Rivero⁷, Ayham Alshweki⁸, Colin Cercamondi⁹, Samir Dahbane¹⁰ and María Luisa Vidal-Guevara¹¹

Gastroenterology and Nutrition Unit. Pediatrics Department. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid. Spain. ²Pediatrics Department. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Spain. ³Pediatrics and Neonatology Unit. Pediatrics Department. Hospital Vitha Santa Catalina. Las Palmas, Spain. ⁴Pediatrics Department. Grupo Hispalense de Pediatría. Seville, Spain. ⁵Pediatrics Department. Hospital Casa de la Salud. Valencia, Spain. ⁶Pediatrics Department. Hospital Universitario Quirón-Dexeus. Barcelona, Spain. ⁷Pediatrics Department. Hospital Rüber Internacional. Madrid, Spain. ⁸Pediatrics Department. Hospital Maternal MH Belén. A Coruña, Spain. ⁹Nestlé Product Technology Center. Nestlé Nutrition. Epalinges, Switzerland. ¹⁰Global Medical Affairs. Nestlé Nutrition. Epalinges, Switzerland. ¹¹Medical & Scientific Affairs. Nutrición Infantil. Nestlé. Barcelona, Spain

Abstract

Introduction: human milk oligosaccharides (HMOs) are an important component of human milk supporting the development of a balanced intestinal microbiota and immune protection in breastfed infants. Randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated that infant formulas supplemented with the HMOs 2'-fucosyllactose (2'FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) are safe, well-tolerated, and support normal growth. This Real-World Evidence (RWE) study aimed to evaluate growth and tolerance in infants consuming a formula supplemented with 1 g/L of 2'FL and 0.5 g/L of LNnT, and included a mixed-feeding group never studied before in RCTs.

Participants and methods: this open-label, prospective study was conducted at six centers in Spain, and included healthy, exclusively breastfed infants (BF group), an exclusively formula-fed group (FF) who received a milk-based formula with 2' FL and LNnT, and a group mixed fed with both formula and human milk (MF), for 8 weeks. Co-primary outcomes were growth (anthropometry) and gastrointestinal tolerance (Infant Gastrointestinal Symptom Questionnaire, IGSQ). Secondary outcomes included formula satisfaction and adverse events (AEs).

Results: 159 infants completed the study (66 FF, 48 MF, and 45 BF). Mean z-scores for growth were similar between all groups and within ± 0.5 of WHO medians at week 8. Composite IGSQ scores demonstrated low GI distress in all groups, with no significant group differences at baseline, week 4, or week 8. Incidence of AEs was low overall, and comparable across groups.

Conclusions: in this RWE study examining a HMO-supplemented infant formula, growth and tolerance outcomes were similar to RCT findings, supporting the effectiveness of this early feeding option.

Keywords:

Infant formula.
Human milk
oligosaccharides.
2'-fucosyllactose.
Lacto-N-neotetraose.
Gastrointestinal
tolerance. Growth.
Real-world.

Received: 16/03/2020 • Accepted: 11/06/2020

Funding source: Nestlé España, S.A.. Prior presentations: abstract accepted for oral communication to a Symposium at the Annual Meeting of the Spanish Society of Research in Pediatric Nutrition and Feeding (October 2019, Madrid, Spain).

Authors contribution: In the conception and design, and the acquisition or analysis and interpretation of data: AA, ACM, CC, ERR, JCR, JMMV, FDE, LPS, LSS, MVG, and SD. In the writing of the manuscript and the critical review of the intellectual content: CC, ERR, JMMV, MLVG, and SD. In the approval of the final version: AA, ACM, ERR, JCR, JMMV, FDE, LPS, and LSS.

Conflicts of interest: ERR, and JMMV received honoraria for they consultancy services, and also received speaker grants from Nestlé Nutrition (Spain). AA, ACM, ERR, JCR, JMMV, FDE, LPS and LSS, and their clinical centers, received honoraria from Nestlé Nutrition (Spain) as study investigators. CC, MLVG and SD are current Nestlé employees.

Acknowledgments: The authors thank the families who consented to their infants' participation in this study, as well as the investigators' study teams for their major contributions to this study. The authors also thank Xavier Bona for his editorial assistance funded by Nestlé Nutrition, Jian Yan, Nestlé Product Technology Center, for his assistance in study design, and Luca Lavalle and Dominik Grathwohl, Nestlé Research Center, for their statistical analysis.

Román Riechmann E, Moreno Villares JM, Domínguez Ortega F, Carmona Martínez A, Picó Sirvent L, Santana Sandoval L, Casas Rivero J, Alshweki A, Cercamondi C, Dahbane S, Vidal-Guevara ML. Real-world study in infants fed with an infant formula with two human milk oligosaccharides. Nutr Hosp 2020;37(4):698-706

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03084>

Correspondence:

Enriqueta Román Riechmann. Gastroenterology and Nutrition Unit. Pediatrics Department. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. C/ Manuel de Falla, 1. 28222 Majadahonda, Madrid. Spain
e-mail: enriqueta.roman@salud.madrid.org

Resumen

Introducción: los oligosacáridos de la leche materna (HMO) contribuyen a desarrollar la inmunoprotección y la microbiota intestinal. Los ensayos aleatorizados (RCT) han demostrado que las fórmulas enriquecidas con 2'-fucosilactosa (2'FL) y lacto-N-neotetraosa (LNnT) son seguras, bien toleradas y favorecen el crecimiento. El objetivo de este estudio ha sido valorar el crecimiento, la seguridad y la tolerancia digestiva en lactantes alimentados con una fórmula enriquecida con 1 g/L de 2'FL y 0,5 g/L de LNnT, con datos de la vida real (RWE), incluyendo un grupo de alimentación mixta no estudiado antes en los RCT.

Palabras clave:

Fórmula para lactantes.
Oligosacáridos de la leche materna.
2'-fucosilactosa.
Lacto-N-neotetraosa.
Tolerancia gastrointestinal.
Crecimiento. Vida real.

Participantes y métodos: estudio prospectivo abierto en seis hospitales españoles que incluyó lactantes sanos alimentados con leche materna (BF), con fórmula enriquecida en 2'FL y LNnT (FF) o con mezcla de ambas (MF), durante ocho semanas. Se valoraron el crecimiento (antropometría), la tolerancia gastrointestinal (cuestionario IGSQ) y los acontecimientos adversos.

Resultados: 159 lactantes completaron el estudio (66, 48 y 45, en los grupos FF, MF y BF, respectivamente). Las puntuaciones Z antropométricas a la semana 8 fueron similares entre los grupos y se hallaron dentro del rango de $\pm 0,5$ de la normalidad. Las puntuaciones IGSQ compuestas mostraron un bajo malestar digestivo, sin diferencias significativas entre los grupos, al inicio y en las semanas 4 y 8. La incidencia de eventos adversos fue baja y comparable entre los grupos.

Conclusiones: en este estudio RWE que evaluó una fórmula para lactantes enriquecida en HMO, los resultados sobre el crecimiento, la tolerancia y la seguridad fueron similares a los obtenidos en los RCT, respaldando su eficacia como alimentación temprana opcional.

INTRODUCTION

Human milk oligosaccharides (HMOs) are found in abundance in human milk and make up the largest solid component after lactose and lipids (1-4). Bovine milk, in contrast to human milk, contains relatively low levels of oligosaccharides, and the prevalence of fucosylated oligosaccharides, in particular, is quite low (5). 2'-fucosyllactose (2'FL) is a trisaccharide composed of glucose, galactose, and fucose, and is one of the most abundant HMOs. Levels of 2'FL vary depending on the secretor blood group status of an individual woman as well as on ethnicity and stage of lactation, with 2'FL levels from about 0.9 to above 4 gram/liter (g/L) in mature milk among secretors (6-14). Another HMO in human milk is lacto-N-neotetraose (LNnT), in levels ranging from 0.1 to 0.6 g/L, with higher levels within the first month of lactation (7-10,15-17).

Evidence is emerging that HMOs play an important role in the development of a balanced intestinal microbiota and in supporting immune protection in breastfed infants (18-20). Preclinical models have found that both 2'FL and LNnT promote the growth of *Bifidobacterium* species (21,22). Additionally, in a randomized controlled trial (RCT) of a term infant formula supplemented with 2'FL and LNnT, lower rates of parent-reported morbidity (particularly lower respiratory tract illnesses such as bronchitis) and lower use of antipyretics and antibiotics in the group receiving HMO-supplemented formula were reported as compared to the control fed infants (23). In a subset of the infants in this same RCT, stool samples collected for microbiota assessment and metabolic signature at three months showed that the addition of 2'FL and LNnT shifted the stool microbiota closer to that observed in breastfed infants both in composition and function (24). Collectively, these findings, in conjunction with the documented differences in HMO composition between human and bovine milk, have provided a solid rationale for supplementing bovine milk-based infant formulas with HMOs.

Advancements in manufacturing technology now enable the synthesis of HMOs, and preclinical studies have established their safety for the purposes of supplementation of infant formulas

(25,26). Safety, tolerance, and adequate growth, as well as potential clinical benefits, have been demonstrated in RCTs of term infant formulas supplemented with 2'FL alone and in combination with LNnT (23,27,28). The first such report was an RCT of growth and tolerance conducted in the US, which found that infants receiving a formula supplemented with either galacto-oligosaccharides [GOS] or GOS + 2'FL demonstrated adequate growth and good tolerance (27). A second RCT conducted in Belgium and Italy examined a study formula containing 1.0 g/L of 2'FL and 0.5 g/L of LNnT in the test arms, while the control arm received a standard formula without HMOs (23). The HMO-supplemented formula was again well-tolerated and supported age-appropriate growth. A third study in the US compared tolerance in infants receiving a 100 % whey, partially hydrolyzed infant formula with the probiotic *B. lactis*, with and without the further addition of 2'FL, and found that the HMO-supplemented formula was well tolerated (28).

While the evidence provided to date in RCTs is supportive of the safety and tolerance of HMO-supplemented infant formulas, studies are needed in a real-world setting because results from a highly controlled RCT do not always translate outside of the trial setting (29). Additionally, a relatively large proportion of infants in real-world settings are fed both human milk and formula (30-32), a mixed feeding regimen not studied in previous RCTs. The current study was thus designed to complement and enhance existing RCTs by assessing the growth, safety and tolerance of healthy term infants consuming an infant formula supplemented with HMOs either exclusively or mixed with human milk in a real-world setting.

PARTICIPANTS AND METHODS

STUDY DESIGN

This was a three-group, non-randomized, open-label, prospective study in healthy, term (37-42 weeks of gestation) infants enrolled at age 7 days to 2 months. The study was conducted between October 2018 and March 2019 in six centres throughout

Spain (Quiron-Dexeus University Hospital, Barcelona; Casa de Salud Hospital, Valencia; Maternal MH Belén Hospital, A Coruña; Paediatric Hispalense Group, Sevilla; Vitha Santa Catalina Hospital, Las Palmas; Ruber International Hospital, Madrid). One study group included infants who were exclusively formula fed (FF) while a second group included infants who were fed a mixture of formula and human milk (MF). The third group included exclusively breastfed infants (BF) serving as a reference population. Formula-fed infants were eligible to participate if their parent(s) had independently elected, before study enrolment, to formula feed. Breastfed infants were eligible if the infants had been exclusively breastfed since birth, and their parent(s) had decided to continue exclusively breastfeeding until at least four months of age. Exclusion criteria included any known intolerance/allergy to cow's milk (formula-fed group only); conditions requiring infant feedings other than those specified in the protocol; evidence of significant systemic disorders (cardiac, respiratory, endocrinological, hematologic, gastrointestinal, or other); or parental refusal to participate.

At study enrolment, FF and MF infants received the study formula and continued to be fed the study formula for approximately 8 weeks (56 days). The formula was prepared and fed at home, and was given *ad libitum*. Infants completed an in-person clinic visit at enrollment (baseline) and again at day 56 ± 3 days (week 8 visit). A telephone visit with the parents was also conducted on day 28 ± 3 days (week 4 visit).

STUDY PRODUCT

The study formula was provided to the participants. Commercially available in Spain since 2017, it was a partially hydrolyzed, 100 % whey, term infant reconstituted formula with 67 kcal/100 mL consisting of 1.9 g of protein, 11.5 g of carbohydrates, and 5.1 g of lipids per 100 kcal powder, and with two HMOs: 1.0 g/L of 2'FL and 0.5 g/L of LNnT. The formula also included *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), vitamins and minerals.

ETHICAL APPROVAL AND INFORMED CONSENT

This study protocol was approved by the coordinating Hospital Institutional Review Board of Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid). Prior to the conduct of any screening tests, an informed consent was obtained from each participant's parent. Good clinical practice was followed by all sites throughout the study. The study was registered with ClinicalTrials.gov (NCT04055363).

STUDY MEASURES

At baseline, anthropometry measures were obtained including weight, length, and head circumference using standardized procedures. Anthropometric parameters were measured again during the clinic visit at week 8. BMI was calculated as weight

(kg)/length (m)². Z-scores for weight-for-age, length-for-age, head circumference-for-age, and BMI-for-age were calculated using the WHO Child Growth Standards (33).

The infant's gastrointestinal (GI) symptom burden was assessed via the Infant Gastrointestinal Symptom Questionnaire (IGSQ), a validated 13-item questionnaire that assesses GI-related signs and symptoms as observed by parents over the previous week in 5 domains: stooling, spitting up/vomiting, gassiness, crying, and fussing. Each item is scored on a scale of 1 to 5 with higher values indicating greater GI distress. A composite IGSQ score is derived from summing the individual scores with a possible range of 13 to 65, where higher values indicate greater GI distress and values ≤ 23 indicate no digestive distress (34). The IGSQ was administered at baseline, week 4, and week 8.

A formula satisfaction questionnaire was administered to parents of infants in the formula-fed groups at week 4 and week 8 including three questions regarding the parents' experience with the study formula. Questions included 'Did your child like what he/she consumed?', 'How satisfied are you overall with the study product?', and 'Would you continue to provide the study formula to your child?'

Adverse Events (AE) were captured from the time of enrollment through the end of study. All AEs were assessed by the site investigator for duration, intensity, frequency, and relationship to study formula. AEs were classified into System, Organ, and Class (MedDRA SOC codes).

STATISTICAL METHODS

Demographics and other baseline characteristics were compared for overall differences between the feeding groups using the Kruskal-Wallis test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Pairwise comparisons were done using two-sided Wilcoxon's rank-sum tests (continuous variables) and two-sided Fisher's exact tests (categorical variables) adjusted for multiplicity by the Holm procedure. Fisher's exact tests were computed from contingency tables. For tables larger than 2×2 a Monte Carlo estimation of the exact p-value was performed with 20,000 samples, otherwise a direct exact p-value computation was performed. Missing values were excluded before performing the aforementioned tests.

The co-primary outcomes were growth and composite IGSQ score. Feeding group comparisons were assessed for all growth measures using the analysis of covariance (ANCOVA) with adjustment for baseline value, age, gender, and study center. Tolerance was assessed via the IGSQ scores. The 13 individual questions in the IGSQ, as well as the five domain scores, were tabulated for each feeding group at each time point. The composite IGSQ scores were calculated for each feeding group and compared between feeding groups using ANCOVA with adjustment for baseline IGSQ score.

All analyses were conducted using the SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Statistical significance was assessed using an α level of 5 % with a two-sided test.

Being a RWE study, sample size was determined based on previous RCTs, aiming to have an analysis set of at least 40–50 subjects per group. Infants who were not compliant with the study protocol were withdrawn from the study and did not continue to participate in the study measurements or visits. The analysis set was defined by excluding infants who did not have a growth and/or tolerance measurement at week 8. All analyses of growth, tolerance, and satisfaction in this paper were conducted in the analysis set. Adverse events were reported for all enrolled infants.

RESULTS

SUBJECT DISPOSITION AND DEMOGRAPHICS

In this study, 207 infants were enrolled including 82 exclusively formula-fed (FF), 62 mixed-fed (MF), and 63 exclusively breastfed (BF) infants (Fig. 1). The number of subjects in the analysis set (those with tolerance and growth measurements at the end of 8 weeks of study) were 66, 48, and 45, respectively, in the FF, MF, and BF groups, with primary exclusion reasons being major protocol deviations and losses to follow-up.

The demographics and baseline characteristics of all enrolled infants are shown in table I. The FF group was slightly younger at enrollment as compared with the MF group and BF group ($p < 0.01$), with more male infants in contrast to the MF or BF groups. Gender distribution was, however, not statistically different between groups ($p > 0.05$). Other baseline characteristics were also comparable across the feeding groups, including age,

educational attainment, and smoking status of the mothers and fathers. The baseline characteristics of the analysis set ($n = 159$) were similar to those of all enrolled infants for all feeding groups (data not shown).

GROWTH

Overall, age-appropriate growth was observed in all three feeding groups. Baseline weight and length were slightly lower in the FF group (FF mean weight of 3.34 kg versus 3.75 and 3.93 in the MF and BF groups, respectively; FF mean length of 50.62 cm versus 51.86 and 52.82 cm in the MF and BF groups, respectively), which is consistent with the slightly younger age. By Week 8, there were no significant differences between any feeding groups for any of the anthropometric measures (all ANCOVA p-values between feeding groups > 0.05). Mean Z-scores for weight, length, head circumference, and BMI at baseline and week 8 are shown in figure 2. Weight-for-age, length-for-age, and BMI-for-age z-scores were similar between all feeding groups, and the mean z-scores were within ± 0.5 of the WHO medians at week 8. Head circumference-for-age z-scores were also similar between groups and tracked closely with the WHO standards.

GASTROINTESTINAL TOLERANCE

Table II shows descriptive characteristics for the five IGSQ domains and the overall composite score. Composite IGSQ scores demonstrated low GI distress in all feeding groups at all time

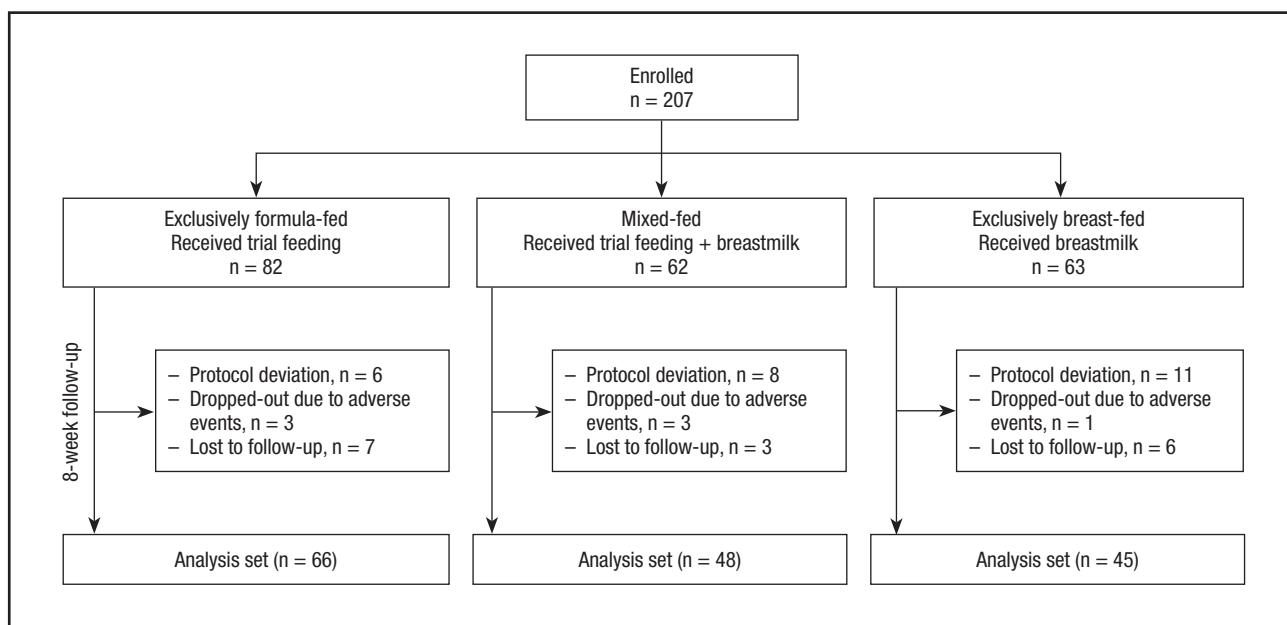


Figure 1.

Flow chart of subject disposition.

Table I. Demographics and baseline characteristics (shown as N and % unless otherwise noted), by feeding group, all enrolled subjects (n = 207)

Subject characteristics	BF (n = 63)	MF (n = 62)	FF (n = 82)	p-value ¹
Age at enrollment, days (median [IQR])	13 (9-32)	13.5 (10-33)	10 (8-15)	< 0.01 ²
<i>Gender</i>				
Male	28 (44.4 %)	27 (43.6 %)	43 (52.4 %)	0.50
Female	35 (55.6 %)	35 (56.5 %)	39 (47.6 %)	
<i>Ethnicity</i>				
Black	2 (3.2 %)	2 (3.2 %)	1 (1.2 %)	0.84
Caucasian	59 (93.7 %)	58 (93.6 %)	79 (96.3 %)	
Other	2 (3.2 %)	2 (3.2 %)	2 (2.4 %)	
Days breastfed since birth (median [IQR])	13 (9-32)	13 (10-32)	0 (0-0)	< 0.01 ²
Days formula-fed since birth (median [IQR])	0 (0-0)	12 (7-22)	10 (8-15)	< 0.01 ³
Mother's age, years (median [IQR])	35 (31-36)	35 (32-38)	35 (32-38)	0.27
<i>Mother's highest level of education</i>				
Primary school	2 (3.2 %)	0 (0.0 %)	3 (3.7 %)	0.69
High school	6 (9.5 %)	9 (14.5 %)	13 (15.9 %)	
College or above	40 (63.5 %)	39 (62.9 %)	45 (54.9 %)	
Professional school	15 (23.8 %)	14 (22.6 %)	21 (25.6 %)	
Mother smoked during pregnancy	4 (6.4 %)	1 (1.6 %)	7 (8.5 %)	0.22
Father's years, days (median [IQR])	37 (33-40)	37 (33-40)	37 (33-39)	0.75
<i>Father's highest level of education</i>				
Primary school	1 (1.6 %)	3 (4.8 %)	10 (12.2 %)	0.54
High school	8 (12.7 %)	8 (12.9 %)	14 (17.1 %)	
College or above	32 (50.8 %)	30 (48.4 %)	28 (34.2 %)	
Professional school	18 (28.6 %)	17 (27.4 %)	19 (23.2 %)	
Missing or less than primary school	4 (6.4 %)	4 (6.5 %)	11 (13.4 %)	
Father is a smoker	15 (23.81 %)	13 (20.97 %)	17 (20.73 %)	0.97

BF: exclusively breastfed; MF: mixed fed; FF: formula fed (exclusively); IQR: interquartile range (Q1-Q3); SD: standard deviation. ¹Global p-values to detect any difference between the three feeding groups using the Kruskal-Wallis test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. ²FF different from MF and BF (< 0.01) using two-sided Wilcoxon rank-sum tests adjusted for multiplicity by the Holm procedure. ³BF different from MF and FF (< 0.01) using two-sided Wilcoxon rank-sum tests adjusted for multiplicity by the Holm procedure.

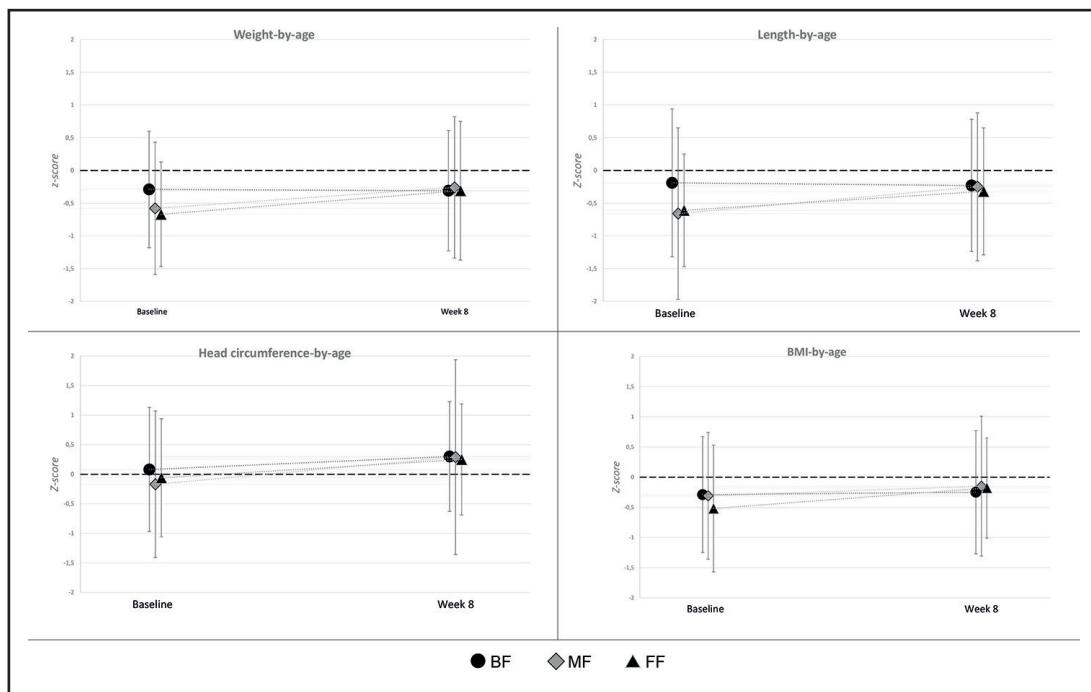
points, and there were no significant differences between feeding groups at baseline, week 4, or week 8. Within each feeding group, for four of the five domains of the IGSQ (gassiness, fussiness, crying, and spitting-up/vomiting) there were no significant differences in scores between baseline and week 4 or week 8 (data not shown). For the fifth domain, stooling, FF infants had scores significantly different from the ones in the BF group ($p < 0.001$) at baseline, and showed significant improvement at week 8 (mean change [95 % confidence interval] = -0.79 [-1.35, -0.23], $p < 0.01$), moving closer to the stooling profile of the BF group. The scores for stooling of MF infants were significantly different from those of the BF infants at baseline ($p < 0.05$) and week 8 ($p < 0.05$).

FORMULA SATISFACTION

Formula satisfaction is summarized in table III. Nearly all parents reported satisfaction with the study product. More than 90 % of parents also reported at both week 4 and week 8 that their child liked what he/she consumed and that they would continue to provide the study formula to their child.

ADVERSE EVENTS

A total of 49 subjects experienced 58 adverse events (AEs) during the course of the study, including 18 AEs in the BF group,

**Figure 2.**

Anthropometric mean z-scores at baseline and at week 8, by feeding group, analysis set ($n = 159$). Bars represent 95 % confident intervals (two-sided).

Table II. Descriptive statistics for IGSQ domains, and composite scores at baseline, week 4, and week 8, by feeding group, analysis set ($n = 159$)

	BF				MF				p-value*	FF				p-value*	
	n	Mean	SD	Min-Max	n	Mean	SD	Min-Max		n	Mean	SD	Min-Max		
IGSQ domains															
Stooling	Baseline	41	2.32	0.82	2-6	45	2.93	1.21	2-6	0.045	62	3.47	1.80	2-9	< 0.001
	Week 4	45	2.24	0.65	2-5	48	2.83	1.55	2-8	0.18	65	3.29	2.11	2-10	0.012
	Week 8	45	2.18	0.39	2-3	48	2.85	1.52	2-8	0.025	66	2.71	1.26	2-7	0.07
Spitting-up / Vomiting	Baseline	38	6.26	2.83	4-16	41	5.88	1.83	4-11	0.49	60	6.17	2.62	4-15	0.85
	Week 4	41	6.00	2.27	4-13	47	5.62	1.76	4-11	0.35	62	5.76	2.32	4-15	0.38
	Week 8	45	5.62	1.83	4-10	45	5.56	2.18	4-12	0.93	65	5.88	2.08	4-11	0.53
Crying	Baseline	39	4.08	1.69	3-11	43	4.56	2.25	3-14	0.35	61	4.79	2.65	3-15	0.13
	Week 4	44	4.00	1.48	3-9	46	4.17	1.95	3-12	0.77	66	4.58	2.19	3-12	0.18
	Week 8	44	3.89	1.37	3-8	47	4.04	1.61	3-10	0.98	64	4.30	1.76	3-11	0.38
Fussiness	Baseline	41	4.00	2.07	2-10	39	4.00	2.10	2-10	> 0.99	59	3.83	2.16	2-10	0.69
	Week 4	44	3.52	2.25	2-10	43	3.77	2.27	2-9	0.75	58	4.10	2.28	2-10	0.24
	Week 8	42	3.31	1.88	2-8	35	3.63	2.31	2-10	0.68	61	3.48	1.82	2-10	0.7
Gassiness	Baseline	41	5.17	2.07	2-9	44	5.20	2.09	2-10	0.94	63	4.92	2.27	2-10	0.57
	Week 4	45	4.69	1.77	2-8	48	4.94	2.00	2-9	0.67	65	5.09	2.40	2-10	0.21
	Week 8	45	4.82	1.77	2-8	48	4.38	2.05	2-10	0.11	66	4.30	1.98	2-10	0.12
COMPOSITE IGSQ SCORE	Baseline	41	21.95	6.38	13-37	45	22.43	6.22	13-38	0.77	63	23.26	8.83	13-57	0.39
	Week 4	45	20.62	5.57	13-33	48	21.32	6.05	13-40	0.79	66	22.69	7.4	13-40	0.17
	Week 8	45	19.85	4.74	13-30	48	20.35	6.50	13-40	0.97	66	20.66	5.76	13-36	0.63

*p-value as compared to breastfed group; BF: exclusively breastfed; MF: mixed fed; FF: formula fed (exclusively); SD: standard deviation.

Table III. Formula satisfaction questionnaire results at weeks 4 and 8 among parents of infants receiving the study formula, by feeding group, analysis set (n = 114 infants receiving formula)

	MF (n = 48)		FF (n = 66)	
	Week 4	Week 8	Week 4	Week 8
<i>How satisfied are you overall with the study formula?</i>				
Satisfied	44 (92 %)	46 (96 %)	62 (94 %)	65 (98 %)
Neutral	4 (8 %)	1 (2 %)	4 (6 %)	0 (0 %)
Dissatisfied	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Missing	0 (0 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
<i>Would you continue to provide the study formula to your child?</i>				
Yes	47 (98 %)	45 (94 %)	66 (100 %)	63 (95 %)
No	1 (2 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (3 %)
Missing	0 (0 %)	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
<i>Did your child like what he/she consumed?</i>				
Yes	46 (96 %)	48 (100 %)	66 (100 %)	65 (98 %)
No	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Missing	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)

MF: mixed fed; FF: formula fed (exclusively).

21 in the MF group, and 19 in the FF group. Three patients experienced potentially product-related AEs, including two instances of cow's milk intolerance, one in the FF group and one in the MF group, and one instance of irritability in the FF group. Six serious adverse events occurred (4 in the FF group and 2 in the MF group), all of which were bronchiolitis, and all were considered unrelated to the study feeding. The incidence of AEs was low overall and was not significantly different in the three feeding groups.

DISCUSSION

This is the first RWE in infants fed a formula supplemented with the HMOs 2'FL and LNnT, and containing *L. reuteri*, in which a breastfed and a mixed-fed group are included. The results demonstrate that formula-fed infants, either exclusively or mixed fed, receiving the HMO-supplemented formula had age-appropriate growth in line with the WHO standards, and that growth was also comparable to that seen in previous studies with west and south European infant populations (35). The formula was well tolerated, as indicated by low IGSQ scores, and GI tolerance in the formula-fed infants was comparable to that in breastfed infants. There was also a low incidence of adverse events in all groups, and despite of the season of the year (fall-winter), cases of bronchiolitis were lower than expected from the literature (36). Finally, parents provided high satisfaction ratings for the HMO-supplemented formula.

The results of this RWE study are similar to those from previous RCTs that have also examined term infant formulas supplemented with HMOs. One RCT was a multicenter, double-blind trial that enrolled 175 healthy term infants in Italy and Belgium at less than 14 days of age, who were fed a study formula for 6 months (23). The HMO-supplemented formula demonstrated age-appropriate growth as well as good tolerance as measured by parents. Another RCT included 189 term infants in the US who were randomized to 1 of 3 different formula groups (27). Infants were exclusively formula fed until 4 months of age. All formulas were considered well tolerated based on parental reports, and no significant differences were observed for growth between groups. Notably, neither of those trials utilized a validated tool to assess tolerance, and thus tolerance outcomes cannot be easily compared across studies. A recent RCT used the same validated IGSQ tool as in the current study to assess tolerance (28). The HMO-supplemented formula was well tolerated as evidenced by similar IGSQ scores between the groups with and without the addition of 2'FL. The agreements between the previous RCTs and the current study in a real-world setting, however, are reassuring that growth, safety and tolerance of the HMO-supplemented formula are consistent and robust across study designs.

This study included several strengths. First, GI burden was measured using a validated instrument, the 13-item IGSQ based on five separate domains of feeding tolerance. The use of a validated instrument provides information that is interpretable by and meaningful to practicing clinicians. Second, this was a RWE study, a design distinct from an RCT, simpler, less restrictive, and in line

with current clinical practices, enhancing the generalizability of the results and providing additional useful information. The published prevalence of infants who are mixed fed, in Spain (30) and in the US (31) indicate that at age 1 month, 30 % of infants receive mixed feedings, similarly as in this study. Thus, the demonstration of appropriate growth and good tolerance effects in the mixed feeding group of infants in this study provides important evidence not found in the RCTs conducted to date.

Some limitations of the study should also be noted. An open-labeled, non-randomized design increases the risk for bias, in particular for response bias (also for validated questionnaires), and higher attrition rates and missing data. In a study with specifically defined feeding regimens such as ours, randomization is however not possible. The main aim of randomization is to have study groups with equal characteristics. We therefore compared the baseline characteristics in our three groups and there were no substantial differences except for age, which was lower in the FF as compared to the MF and BF groups. As we corrected all our statistical models with baseline age, we therefore assume that our outcomes are not significantly affected by the slight difference in baseline age between the groups, and hence also not by the non-randomized nature of our trial. The study formula was supplemented with just a single level of 2'FL and LNnT, and thus this study cannot assess whether the observed growth and tolerance effects might differ over a wider range of levels of these HMOs. Additionally, this study, while multi-center, took place within a single country (Spain) and its results may not be generalizable outside of western countries.

In conclusion, this is the first RWE study to examine the effectiveness of supplementing infant formula with HMOs. The results obtained were similar to those found in more tightly controlled RCT settings, indicating robust effects for growth, safety, and tolerance in association with HMO-supplemented infant formulas.

REFERENCES

- Ninonuevo MR, Lebrilla CB. Mass spectrometric methods for analysis of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev* 2009;67(Suppl 2):S216-26. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00243.x
- Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics* 2011;128(6):e1520-31. DOI: 10.1542/peds.2011-1206
- Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4653-8. DOI: 10.1073/pnas.1000083107
- Hale TW, Hartmann PE, eds. *Textbook of Human Lactation*. New York (USA): Springer Publishing; 2007.
- Urashima T, Oftedal OT. Oligosaccharides in the milk of other mammals. In: McGuire MK, McGuire MA, Bode L, eds. *Prebiotics and Probiotics in Human Milk: Origins and Functions of Milk-Borne Oligosaccharides and Bacteria* 2016:45-139. DOI: 10.1016/B978-0-12-802725-7.00003-8
- Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(430):89-94. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01307.x
- Bao Y, Chen C, Newburg DS. Quantification of neutral human milk oligosaccharides by graphitic carbon high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal Biochem* 2013;433(1):28-35. DOI: 10.1016/j.ab.2012.10.003
- Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Br J Nutr* 2010;104(9):1261-71. DOI: 10.1017/S0007114510002072
- Chaturvedi P, Warren CD, Altaye M, Morrow AL, Ruiz-Palacios G, Pickering LK, et al. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology* 2001;11(5):365-72. DOI: 10.1093/glycob/11.5.365
- Erney RM, Malone WT, Skelding MB, Marcon AA, Kleman-Leyer KM, O'Ryan ML, et al. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(2):181-92. DOI: 10.1097/00005176-200002000-00016
- Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, et al. Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obecum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(1):80-7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182073103
- Smilowitz JT, O'Sullivan A, Barile D, German JB, Lonnerdal B, Slupsky CM. The human milk metabolome reveals diverse oligosaccharide profiles. *J Nutr* 2013;143(11):1709-18. DOI: 10.3945/jn.113.178772
- Nakhla T, Fu D, Zopf D, Brodsky NL, Hurt H. Neutral oligosaccharide content of preterm human milk. *Br J Nutr* 1999;82(5):361-7. DOI: 10.1017/S0007114599001609
- McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, Williams JE, Foster J, Sellen DW, et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr* 2017;105(5):1086-100. DOI: 10.3945/ajcn.116.139980
- Sumiyoshi W, Urashima T, Nakamura T, Arai I, Saito T, Tsumura N, et al. Determination of each neutral oligosaccharide in the milk of Japanese women during the course of lactation. *Br J Nutr* 2003;89(1):61-9. DOI: 10.1079/BJN2002746
- Leo F, Asakuma S, Fukuda K, Senda A, Urashima T. Determination of sialyl and neutral oligosaccharide levels in transition and mature milks of Samoan women, using anthranilic derivatization followed by reverse phase high performance liquid chromatography. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74(2):298-303. DOI: 10.1271/bbb.90614
- Asakuma S, Urashima T, Akahori M, Obayashi H, Nakamura T, Kimura K, et al. Variation of major neutral oligosaccharides levels in human colostrum. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(4):488-94. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602738
- Kulinich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: The role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carbohydr Res* 2016;432:62-70. DOI: 10.1016/j.carres.2016.07.009
- Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome* 2015;3:13. DOI: 10.1186/s40168-015-0071-z
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev* 2015;91(11):619-22. DOI: 10.1016/j.earhumdev.2015.09.001
- Yu ZT, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology* 2013;23(11):1281-92. DOI: 10.1093/glycob/cwt065
- Marcobal A, Barboza M, Sonnenburg ED, Pudlo N, Martens EC, Desai P, et al. Bacteroides in the infant gut consume milk oligosaccharides via mucus-utilization pathways. *Cell Host Microbe* 2011;10(5):507-14. DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.007
- Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(4):624-31. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001520
- Alliet P, Puccio G, Janssens E, Cajozzo C, Corsello G, Berger B, et al. Term infant formula supplemented with human milk oligosaccharides (2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(1S):S55. DOI: 10.1097/01.mpg.0000489632.17881.57
- Coulet M, Phothirath P, Allaix L, Schilter B. Pre-clinical safety evaluation of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide 2'-O-Fucosyl-lactose (2'FL). *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;68(1):59-69. DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.11.005
- Coulet M, Phothirath P, Constable A, Marsden E, Schilter B. Pre-clinical safety assessment of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide Lacto-N-neotetraose (LNnT). *Food Chem Toxicol* 2013;62:528-37. DOI: 10.1016/j.fct.2013.09.018
- Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(6):649-58. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000889

28. Storm HM, Shepard J, Cerkies LM, Kineman B, Cohen SS, Reichert H, et al. 2'-Fucosyllactose Is Well Tolerated in a 100 % Whey, Partially Hydrolyzed Infant Formula With *Bifidobacterium lactis*: A Randomized Controlled Trial. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19833995. DOI: 10.1177/2333794X19833995
29. Singal AG, Higgins PD, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol* 2014;5:e45. DOI: 10.1038/ctg.2013.13
30. Cuadrón Andrés L, Samper Villagra MP, Álvarez Sauras ML, Lasarte Velillas JJ, Rodríguez Martínez G, Grupo Colaborativo CALINA. An Pediatr (Barc) 2013;79(5):312-8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.03.010
31. Karmaus W, Soto-Ramírez N, Zhang H. Infant feeding pattern in the first six months of age in USA: a follow-up study. *Int Breastfeed J* 2017;12:48. DOI: 10.1186/s13006-017-0139-4
32. Zhang J, Himes JH, Guo Y, Jiang J, Yang L, Lu Q, et al. Birth weight, growth and feeding pattern in early infancy predict overweight/obesity status at two years of age: a birth cohort study of Chinese infants. *PLoS One* 2013;8(6):e64542. DOI: 10.1371/journal.pone.0064542
33. Group WHOMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.
34. Riley AW, Trabulsi J, Yao M, Bevans KB, DeRusso PA. Validation of a Parent Report Questionnaire: The Infant Gastrointestinal Symptom Questionnaire. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(12):1167-74. DOI: 10.1177/0009922815574075
35. Alexander DD, Yan J, Bylsma LC, Northington RS, Grathwohl D, Steenhout P, et al. Growth of infants consuming whey-predominant term infant formulas with a protein content of 1.8 g/100 kcal: a multicenter pooled analysis of individual participant data. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1083-92. DOI: 10.3945/ajcn.116.130633
36. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016;374:62-72. DOI: 10.1056/NEJMra1413456



Trabajo Original

Pediatría

Negative feelings and behaviour are associated with low nutritional level, unhealthy lifestyle, and cardiometabolic risk factors in Chilean schoolchildren

Los sentimientos y comportamientos negativos están asociados al bajo nivel nutricional, el estilo de vida poco saludable y factores de riesgo cardiometabólico en los escolares chilenos

Pedro Delgado-Floody¹, Felipe Caamaño-Navarrete², Iris Paola Guzmán-Guzmán³, Daniel Jerez-Mayorga⁴, Alfonso Cofré-Lizama^{5,6} y Cristian Álvarez⁷

¹Department of Physical Education, Sport and Recreation. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. ²Faculty of Education. Universidad Católica de Temuco. Temuco, Chile. ³Faculty of Chemical-Biological Sciences. Universidad Autónoma de Guerrero. Chilpancingo, Guerrero. México. ⁴Faculty of Rehabilitation Sciences. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile. ⁵School of Psychology, Faculty of Social Sciences. Universidad Santo Tomás. Temuco, Chile. ⁶Universidad Mayor. Temuco, Chile. ⁷Quality of Life and Wellness Research Group. Department of Physical Activity Sciences. Universidad de Los Lagos. Los Lagos, Chile

Abstract

Background: feelings and behaviours are an important tool that should be considered to prevent early unhealthy lifestyles.

Objective: the objective was to determine the association between feelings (i.e., sadness, loneliness, and school behaviour) with lifestyle (i.e., physical activity patterns and nutritional level), and as secondary endpoint to determine the relationship between health-related quality of life (HRQoL) and lifestyle with obesity and cardiometabolic risk (CMR) factors in Latin American schoolchildren.

Methods: this cross-sectional study included a sample of 634 schoolchildren (girls, n = 282, 11.86 ± 0.82 years, and boys, n = 352, 12.02 ± 0.87 years) from public schools in Chile. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WtHR), body fat (BF), lifestyle, nutritional level, HRQoL, and CMR (i.e., WtHR > 0.5) were evaluated.

Results: schoolchildren who have felt sadness and loneliness presented an association with low nutritional level (OR: 4.26, 95 % CI: 2.0-9.0, $p < 0.001$, and OR: 4.47, 95 % CI: 2.5-7.9, $p < 0.001$, respectively), bad lifestyle (OR: 2.14, 95 % CI: 1.0-4.54, $p = 0.048$, and OR: 1.78, 95 % CI: 1.01-3.1, $p = 0.045$, respectively), and obesity (OR: 2.0, 95 % CI: 0.89-4.54, $p = 0.09$, and OR: 2.05, 95 % CI: 1.04-4.0, $p = 0.037$, respectively). Schoolchildren who have had enough time for themselves reported an association with bad lifestyle (OR: 0.69, 95 % CI: 0.47-1.02, $p = 0.06$), and those who have could not pay attention presented the highest association with bad lifestyle (OR: 4.64, 95 % CI: 72-12.56, $p = 0.002$).

Conclusion: Latin American schoolchildren who have felt sadness and loneliness reported unhealthy lifestyles (i.e., lower nutritional level, increased screen time, and low physical activity), obesity, and thus a higher CMR burden.

Keywords:

Lifestyle. Quality of life. Schoolchildren. Obesity. Cardiometabolic risk.

Received: 19/03/2020 • Accepted: 16/04/2020

Conflicts of interest: The authors declare none.

Funding: There was no external funding.

Authors' contributions: PDF and CA conceived, organized and oversaw the study, drafted the analysis plan, drafted the manuscript, and provided their final approval for the version to be published. FCN drafted the manuscript and provided his final approval. DJM and ACL critically revised the manuscript and provided their final approval for the version to be published. IPGG contributed to the data analysis, drafted the manuscript and provided her final approval for the version to be published.

Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Guzmán-Guzmán IP, Jerez-Mayorga D, Cofré-Lizama A, Álvarez C. Negative feelings and behaviour are associated with low nutritional level, unhealthy lifestyle, and cardiometabolic risk factors in Chilean schoolchildren. Nutr Hosp 2020;37(4):707-714

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03086>

©Copyright 2020 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Pedro Delgado-Floody. Department of Physical Education, Sport and Recreation. Universidad de La Frontera. Uruguay N° 1980. Temuco, Chile
e-mail: pedro.delgado@ufronter.cl

Resumen

Antecedentes: los sentimientos y los comportamientos son una herramienta importante que se debe tener en cuenta para prevenir el estilo de vida poco saludable.

Objetivo: el objetivo fue determinar la asociación entre los sentimientos (es decir, tristeza, soledad y comportamiento escolar) con el estilo de vida (es decir, los patrones de actividad física y el nivel nutricional), y el segundo objetivo fue determinar la relación entre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y el estilo de vida con la obesidad y los factores de riesgo cardiometaobólico (CMR) en escolares latinoamericanos.

Métodos: este estudio transversal incluyó una muestra de 634 escolares (niñas, $n = 282$, $11,86 \pm 0,82$ años y niños, $n = 352$, $12,02 \pm 0,87$ años) de escuelas públicas de Chile. Se evaluaron el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC), la relación cintura-estatura (RCE), la grasa corporal (GC), el estilo de vida, el nivel nutricional, la CVRS y el CMR (es decir, RCE > 0,5).

Resultados: los escolares que han sentido tristeza y soledad presentaron asociación con un bajo nivel nutricional (OR: 4,26, IC 95 %: 2,0-9,0, $p < 0,001$, y OR: 4,47, IC 95 %: 2,5-7,9, $p < 0,001$, respectivamente), un mal estilo de vida (OR: 2,14, IC 95 %: 1,0-4,54, $p = 0,048$ y OR: 1,78, IC 95 %: 1,01-3,1, $p = 0,045$, respectivamente) y obesidad (OR: 2,0, IC 95 %: 0,89-4,54, $p = 0,09$ y OR: 2,05, IC 95 %: 1,04-4,0, $p = 0,037$, respectivamente). Los escolares que han tenido suficiente tiempo para sí mismos informaron la asociación con un mal estilo de vida (OR: 0,69, IC del 95 %: 0,47-1,02, $p = 0,06$), y los que no han podido prestar atención en la escuela presentaron una mayor asociación con un estilo de vida malo (OR: 4,64, IC 95 %: 7,2-12,56, $p = 0,002$).

Conclusión: en conclusión, los escolares latinoamericanos que han sentido tristeza y soledad reportaron un estilo de vida poco saludable (es decir, un nivel nutricional más bajo, más tiempo frente a la pantalla y poca actividad física), obesidad y, por lo tanto, mayor CMR.

Palabras clave:

Estilo de vida.
Calidad de vida.
Niños de escuela.
Obesidad. Riesgo cardiometaobólico.

INTRODUCTION

The prevalence of obesity in children has increased all over the world (1,2), and has been declared a global public health problem (3). In fact, South American countries have shown greater increases in the prevalence of obesity in girls and boys (4). Preventing early obesity is one of the major concerns in the last years due to its association with cardiometabolic risk (CMR) factors (5) and various negative psychological factors (6). Many factors influence the development of obesity in schoolchildren, some of which are changes in lifestyle (i.e., physical activity (PA) patterns, sedentary behaviours, and nutritional level) (7). In this sense, a healthy lifestyle (8), including daily PA patterns, low screen time (ST) per day, and healthy food habits (i.e., the inclusion of daily water, fibres, fruits, and vegetables) are key targets for the prevention of CMR in children (9).

On the other hand, a good lifestyle is a modifiable factor that is inversely associated with obesity and CMR (10). The relevance of this is that, if carried on since childhood, it may influence the adoption of an active lifestyle (11), and prevent CMR (12); therefore, the study of the factors that influence lifestyle in children is a priority and needs to be carried out in depth. In this respect, some emotional states in children affect their lifestyle, as PA patterns and foods habits (13). Likewise, emotions such as loneliness, sadness, and social isolation are increasingly being acknowledged as risk factors for physical and mental health problems (14), and have been associated with unhealthy lifestyles in older and younger individuals (15), illustrating the importance of considering emotions as lifestyle factors. However, the relationship between different aspects, such as perceived health-related quality of life (HRQoL) and emotions (i.e., sadness and loneliness) with lifestyle (i.e., PA, ST, and nutritional level), remains unclear in children and needs to be studied deeply, since they are variables that are associated with obesity and CMR. Therefore, the objective of the present study was to determine the association between feelings and lifestyle (i.e., PA patterns and nutritional level) and, as

secondary objective, to determine the association of HRQoL and lifestyle with obesity and CMR in Latin American schoolchildren.

MATERIAL AND METHODS

This cross-sectional study included a sample of 634 schoolchildren (girls ($n = 282$), 11.8 ± 0.8 years, boys ($n = 352$), 12.0 ± 0.8 years) from primary public schools in Chile. Parents and guardians signed written consent forms for participation, and all schoolchildren gave their written assent on the day measurements were made.

Inclusion criteria were as follows: a) registered in the study educational centres; b) attends classes regularly, and c) age between 10 and 13 years. Exclusion criteria included: a) presence of musculoskeletal disorders; b) diagnosis of intellectual disabilities; c) any other known medical condition that might impact the participant's health status and PA levels; d) did not complete all the planned measurements of the study; and e) absent on the day of the evaluation. The present study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2013), and was approved by the Local Ethics Committee (DFP16-0013. Project).

HEALTH RELATED TO QUALITY OF LIFE

The KIDSCREEN-10 was used to measure HRQoL and different feelings and behaviours (i.e., sadness, loneliness, and school behaviour). The questionnaire is a validated and widely used assessment tool, developed for monitoring overall HRQoL in children and adolescents (8 to 18 years of age). The KIDSCREEN-10 has 10 items, each answered on a five-point Likert scale indicating the frequency of a specific behaviour or feeling (1 = never; 2 = almost never; 3 = sometimes; 4 = almost always; and 5 = always) or the intensity of an attitude (1 = not at all; 2 = slightly; 3 = moderately; 4 = very much; and 5 = extremely). The responses to items 3 and 4 (negatively formulated) were recoded

to have scorings from 1 to 5; the raw scores were used for different analyses. Higher values indicated a higher HRQoL (16).

THE CHILDREN'S FOOD HABITS

The children's food habits were assessed with the Krece Plus test (17), which is a tool to assess eating patterns and their relationship with nutritional status based on the Mediterranean diet. The form assesses a set of items concerning the diet being consumed. Each item has a score of +1 or -1, depending on whether it approximates the ideal of the Mediterranean diet. Total points are summed, and according to the score obtained the nutritional status is classified as follows: 1) Less than or equal to 5: low. 2) From 6 to 8: moderate; 3) Greater than or equal to 9: high.

SCREEN TIME AND PHYSICAL ACTIVITY AFTER SCHOOL

Lifestyle was evaluated with the Krece Plus test (17). The Krece Plus is a quick questionnaire that classifies lifestyle based on the daily average of hours spent watching television or playing video games as screen time, and the hours of PA after school per week. The classification is made according to the number of hours used for each item. The total points are then added, and the person is classified as having a good lifestyle (men: ≥ 9 , women ≥ 8), regular lifestyle (men: 6-8; women: 5-7), or bad lifestyle (men: ≤ 5 and women: ≤ 4) according to the lifestyle score.

ANTHROPOMETRIC ASSESSMENT

The participants' body mass (kg) was measured using a TANITA scale (model Scale Plus UM – 028, Tokyo, Japan); measurements were performed in light clothing, without shoes. Height (m) was estimated with a SECA™ stadiometer (model 214, Hamburg, Germany) graduated in mm. The body mass index (BMI), calculated as the body weight divided by the square of the height in metres (kg/m^2), was used to estimate the degree of obesity. BMI is shown in the growth table of the Centers for Disease Control and Prevention, Overweight and Obesity (CDC), verifying the corresponding age and the sex-related percentile. Child obesity was defined as a BMI equal to or greater than percentile 95th and overweight as a BMI equal to or greater than percentile 85th among children of the same age and sex (18,19). Waist circumference (WC) was measured using a similar SECA™ stadiometer (model 214, Hamburg, Germany) equipment at the anatomic point of the umbilical scar (20).

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS

CMR was evaluated using the waist-to-height ratio (WtHR). The WtHR was calculated by dividing WC by height, with values ≥ 0.5 representing CMR according to international standards (21).

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the Stata package, version 13.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA). Continuous variables were expressed as median and percentile (5th-95th). Differences between sexes were determined using the Mann-Whitney test. Qualitative variables were expressed as proportions and compared between groups with the chi-squared test. To determine the association between feelings, lifestyle, and CMR an odds ratio (OR; with 95 % CI) was used. Besides, an interaction model was assessed between low nutritional level combined with bad lifestyle and CMR.

RESULTS

The characteristics of the study sample are shown in table I. According to weight status 25.2 % had overweight and 22.4 % had obesity. Likewise, 32.2 % reported CMR (WtHR ≥ 0.5). The nutritional level was mostly moderate (47.0 %). Boys reported a higher proportion of bad lifestyle when compared to girls (boys: 65.34 % vs girls: 53.9 %).

The items in the KIDSCREEN 10 questionnaire and risk categories for nutritional level, bad lifestyle, obesity, and CMR are explored in table II. Likewise, items that exhibited significant associations are shown. The schoolchildren that had felt sad (Q: Have you felt sad?) presented an association with low nutritional level (OR: 4.26, 95 % CI: 2.0-9.0, $p < 0.001$), bad lifestyle (OR: 2.14, 95 % CI: 1.0-4.54, $p = 0.048$) and obesity (OR: 2.0, 95 % CI: 0.89-4.54, $p = 0.09$). Moreover, schoolchildren that had felt lonely (Q: Have you felt lonely?) reported an association with low nutritional level (OR: 4.47, 95 % CI: 2.5-7.9, $p < 0.001$), bad lifestyle (OR: 1.78, 95 % CI: 1.01-3.1, $p = 0.045$), and obesity (OR: 2.05, 95 % CI: 1.04-4.0, $p = 0.037$). The schoolchildren that had had enough time for themselves (Q: Have you had enough time for yourself?) reported the highest association with bad lifestyle (OR: 0.69, 95 % CI: 0.47-1.02, $p = 0.06$), obesity (OR: 0.36, 95 % CI: 0.22-0.58, $p < 0.001$) and CMR (OR: 0.50, 95 % CI: 0.38-0.83, $p = 0.005$). In relation to the question "Have you been able to pay attention?", the schoolchildren that answered seldom-never presented the highest association with bad lifestyle (OR: 4.64, 95 % CI: 72-12.56, $p = 0.002$).

The distribution of the weight status category was evaluated in relation to nutritional level and lifestyle. A greater distribution of overweight, obesity and CMR (WtHR ≥ 0.5) was observed in schoolchildren with low nutritional level and bad lifestyle (Fig. 1A, Fig. 1B).

Table III shows the association of variables. A bad lifestyle had the highest association with CMR (OR: 8.08, 95 % CI: 2.43-26.8, $p = 0.001$). Likewise, low nutritional level was associated with CMwR too (OR: 2.73, 95 % CI: 1.58-4.7, $p < 0.001$). An interaction model between low nutritional level and bad lifestyle was carried assessed; this model showed an association with CMR (OR: 2.6, 95 % CI: 1.76-3.84, $p < 0.001$).

Table I. Characteristics of the study sample regarding anthropometric parameters, lifestyle, and HRQoL

	Total (n = 634)	Girls (n = 282, 44.5 %)	Boys (n = 352, 55.5 %)	p-value
Age (years)	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (11-13)	<i>p</i> = 0.093
<i>Anthropometrics</i>				
Weight (kg)	50.9 (33-78)	50.9 (33-72)	50.9 (33.5-84)	<i>p</i> = 0.938
BMI (kg/m ²)	20.9 (15.6-30.1)	21.26 (16-30.2)	20.6 (15.3-29.76)	<i>p</i> = 0.247
Normal	332 (52.37 %)	148 (52.48 %)	184 (52.27 %)	<i>p</i> = 0.371
Overweight	160 (25.24 %)	77 (27.31 %)	83 (23.58 %)	
Obesity	142 (22.40 %)	57 (20.21 %)	85 (24.15 %)	
WC (cm)	72 (59-98)	71.5 (59-95)	72 (58-100)	<i>p</i> = 0.187
WtHR (WC/size)	0.47 (0.38-0.60)	0.46 (0.39-0.61)	0.47 (0.38-0.60)	<i>p</i> = 0.944
No risk (WtHR < 05)	430 (67.82 %)	198 (70.21 %)	232 (65.90 %)	<i>p</i> = 0.244
Risk (WtHR ≥ 05)	204 (32.18 %)	84 (29.79 %)	120 (34.1 %)	
Body fat (%)	23.8 (12.8-36.2)	24.2 (14.3-35.8)	23.75 (12-37.4)	<i>p</i> = 0.115
<i>Children's foods habits</i>				
Food habits (score)	6 (2-9)	6 (2-9)	6 (2-9)	<i>p</i> = 0.226
High quality	111 (17.51 %)	45 (15.96 %)	66 (18.75 %)	<i>p</i> = 0.336
Moderate quality	301 (47.48 %)	130 (46.1 %)	171 (48.58 %)	
Low quality	222 (35.02 %)	107 (37.94 %)	115 (35.67 %)	
<i>Lifestyle</i>				
Screen time (h/day)	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-5)	<i>p</i> = 0.308
PA after school (h/week)	3 (0-5)	3 (0-5)	3 (0-5)	<i>p</i> = 0.059
Lifestyle (ST-PA score)	4 (1-9)	4 (1-9)	4 (1-8)	<i>p</i> = 0.088
Good	38 (5.99 %)	22 (7.80 %)	16 (4.55 %)	<i>p</i> < 0.001
Regular	214 (33.75 %)	108 (38.30 %)	106 (30.11 %)	
Bad	382 (60.25 %)	152 (53.90 %)	230 (65.34 %)	
<i>Health-related quality of life</i>				
HRQoL (raw score)	38 (29-44)	38 (29-44)	38 (29-44)	<i>p</i> = 0.554

The values shown are median (percentile 5-95), p-value, number (proportions) and Chi². BMI: body mass index; WC: waist circumference; WtHR: waist-to-height ratio; BF: body fat; PA: physical activity; HRQoL: health-related quality of life.

DISCUSSION

The objective of the present study was to determine the association between feelings and lifestyle (i.e., PA patterns and nutritional level); a secondary objective was to determine the relationship of HRQoL and lifestyle with obesity and CMR in Latin American schoolchildren. The main findings were: a) a negative self-perception (i.e., sadness and loneliness) was associated when schoolchildren were classified in the bad lifestyle, low nutritional level, and obesity categories; b) ST had the highest association with CMR; c) the interaction between low nutritional level and bad lifestyle showed a high and significant association with CMR. The evidence reports the importance of a healthy combination

of lifestyle behaviours in childhood, including low ST, good PA patterns (i.e., daily PA) and healthy eating pattern (i.e., inclusion of vegetables and fruits) (7), whereas the results of the present study reported that perceptions of HRQoL as sadness and loneliness are associated with these behaviours.

In relation to HRQoL, the schoolchildren who expressed having felt sadness and loneliness reported an association with unhealthy lifestyles. In this line, children appeared to engage in emotional eating (i.e., eating in response to negative and positive emotion). In this sense, a study showed that children's snack food consumption varied across emotional valences, revealing how happiness and sadness can shape children's eating patterns (22). Likewise, an investigation that examined the associations among

Table II. Association between perceived HRQoL (KIDSCREEN-10 items) and low nutritional level, bad lifestyle, obesity, and abdominal obesity

	Low nutritional level	Bad lifestyle	Obesity	CMR
<i>Have you felt sad?</i>				
Never	1.0	1.0	1.0	1.0
Seldom	NS	NS	NS	NS
Quite often	NS	NS	0.32 (0.16-0.64), p = 0.001	NS
Very often-always	4.26 (2.0-9.0), p < 0.001	2.14 (1.0-4.54), p = 0.048	2.00 (0.89-4.54), p = 0.09	NS
<i>Have you felt lonely?</i>				
Never	1.0	1.0	1.0	1.0
Seldom	NS	1.52 (1.0-2.3), p = 0.045	NS	NS
Quite often	NS	NS	NS	NS
Very often-always	4.47 (2.5-7.9), p < 0.001	1.78 (1.01-3.1), p = 0.045	2.05 (1.04-4.0), p = 0.037	NS
<i>Have you had enough time for yourself?</i>				
Always	1.0	1.0	1.0	1.0
Very often	NS	0.69 (0.47-1.02), p = 0.006	0.36 (0.22-0.58), p < 0.001	0.50 (0.38-0.83), p = 0.005
Quite often	2.37 (1.41-3.65), p = 0.001	NS	NS	NS
Seldom-never	NS	NS	NS	NS
<i>Have you been able to pay attention?</i>				
Always	1.0	1.0	1.0	1.0
Very often	NS	2.84 (1.8-4.46), p < 0.001	NS	NS
Quite often	NS	NS	NS	NS
Seldom-never	NS	4.64 (1.72-12.56), p = 0.002	NS	NS

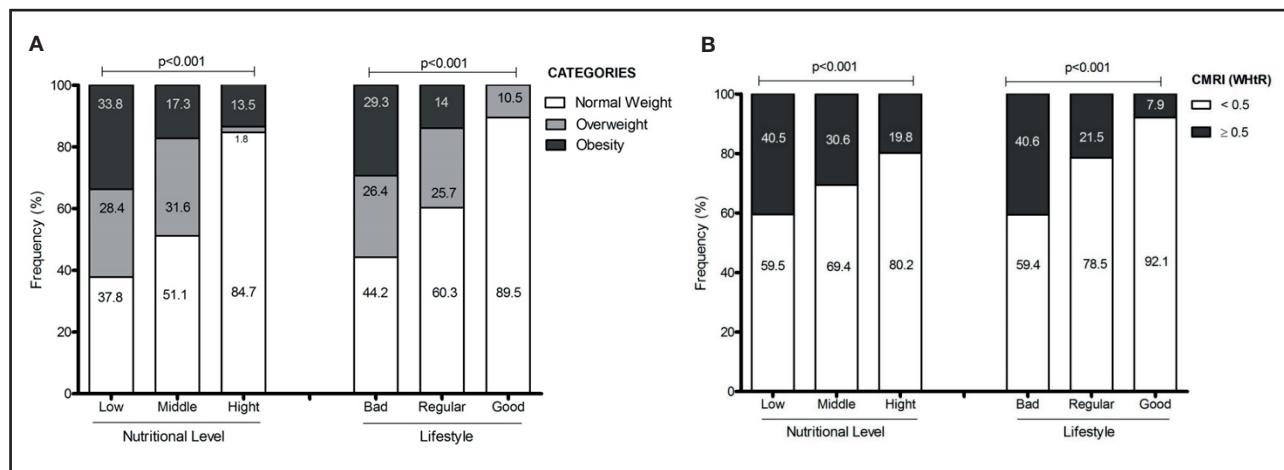
The data shown represent OR (95 % CI), p-value. p < 0.05 was considered statistically significant. Adjusted for age and sex. NS: not significant.

self-reported loss-of-control eating, emotion dysregulation, body mass, and objective energy intake among the youth, reported that emotion dysregulation may play a role in energy intake and obesity (23), and negative emotions pose a major threat to public health by increasing the risk of obesity (24). In the same way, in children stress stimulated eating in the absence of hunger, which could facilitate overweight (13). However, a study reported that emotional problems and school attendance did not show any significant correlation with BMI (25), results that differ from those of the present study.

On the other hand, schoolchildren that reported having enough time for themselves exhibited an association with bad lifestyle (i.e., high ST and low PA) and low nutritional level (i.e., Mediterranean

diet adherence). These points are very important as parents are models of PA patterns and eating habits (i.e., lifestyle models) for children and need to be present in their lifestyle development and formation. In line with that, a study performed in children provided confirmation of the important influence that parents exert on their children's PA behavior (26). Furthermore, parents' encouragement and support can increase their children's PA (27). Likewise, a study showed that more active mothers have more active children, and the authors also concluded that family-based PA remains an important element of children's activity behavior regardless of age (28).

In line with that, the schoolchildren that said they had not been able to pay attention showed the highest association with bad

**Figure 1.**

A. Weight status according to nutritional level and lifestyle. B. Cardiometabolic risk factors (WtHR ≥ 0.5) according to nutritional level and lifestyle.

Table III. Association between lifestyle and nutritional level (interaction) with CMR

	CMR (WtHR ≥ 0.5) OR (CI 95 %), p-value
<i>Nutritional level</i>	
High	1.0
Medium	1.76 (1.04-3.0), $p = 0.035$
Low	2.73 (1.58-4.7), $p < 0.001$
<i>Lifestyle</i>	
Good	1.0
Regular	3.16 (0.92-10.7), $p = 0.060$
Bad	8.08 (2.43-26.8), $p = 0.001$
Interaction (low nutritional level + bad lifestyle)	2.6 (1.76-3.84), $p < 0.001$
<i>Screen time (h/day)</i>	
1	1.0
2	2.27 (0.81-6.36), $p = 0.112$
3	3.33 (1.24-8.93), $p = 0.017$
4	4.46 (1.66-11.96), $p = 0.003$
5	5.33 (1.91-14.07), $p = 0.001$

The data shown represent OR (95 % CI), p-value. $p < 0.05$ was considered statistically significant. Adjusted by age and sex. CMR: cardiometabolic risk.

lifestyle, that is, they had the highest ST and lowest PA after school. Evidence showed that PA has also been found to have positive effects on academic achievement and cognitive functioning (29). Along this line, a before-school PA intervention improved cognitive function (i.e., attention and memory) in Chilean school-

children (30). On the other hand, an investigation showed that the association between PA and cognitive function (i.e., working memory) was intensity-dependent as significant findings were only observed for vigorous PA (31). Likewise, other study showed that the components of executive function (i.e., inhibitory control, working memory, and cognitive flexibility) were more strongly related to physical fitness than to PA in males and females (32).

In schoolchildren ST (≥ 2 h/day) was associated with CMR; likewise, 5 h/day of ST showed the highest association with CMR. Similar results have been reported, for example, by a study carried out in adolescents that found that participants with prolonged ST had the highest levels of glucose and non-HDL-C. The authors concluded that higher levels of PA appeared to be more important than low levels of ST for CMR (33). Likewise, another investigation reported that ST was positively associated with CMR in overweight/obese adolescents (34). In this line, a previous study found that students with high ST levels had significantly higher anthropometric parameters including BMI and WC; furthermore, the findings of this study showed that the joint association of high ST and low PA is directly associated with abdominal obesity and overweight (35). Nowadays, despite accumulating evidence linking ST with poorer health outcomes among children, this prevalence continues to increase (36); consistent with that, a study showed that children with over 3 hours of ST had higher fat mass and insulin resistance than peers with lower levels of ST (37).

In our sample schoolchildren with low nutritional level showed an association with obesity and CMR. Consistent with that, a study carried out in adolescents found that higher intakes of fruit and non-starchy vegetables, dairy products, and grains were independently associated with having fewer CMR factors; likewise, the authors concluded that healthy food consumption patterns during adolescence may prevent CMR (12). Likewise, an investigation performed in Chinese schoolchildren reported that several dietary factors, such as sugar consumption, were significantly correlated

with CMR (38). Along these lines, a previous study that included a prospective analysis with data from baseline and both 7- and 10-year follow-up reported that adherence at 7 years of age to a dietary pattern rich in energy-dense foods and processed meat, and low in vegetables, may increase several CMR factors at 10 years of age (39). Furthermore, an investigation that used longitudinal observations made over a period of 2 years among 448 students reported that a reduction in the consumption of total dietary fat and sodium may contribute to the prevention of excess body weight and hypertension in children and younger people (40).

LIMITATIONS

This study has some limitations. Although we used standardized PA questionnaires, we did not use accelerometer devices, which would have provided the more precise quantification of PA and sedentary behavior as ST. The strengths of this study include that we examined several variables associated to CMR in children, as lifestyle and self-perception of HRQoL, that contribute to a better understanding of the serious problem of physical inactivity and childhood obesity.

CONCLUSION

In conclusion, Latin American schoolchildren who had felt sadness and loneliness (i.e., negative feelings) reported unhealthy lifestyles (i.e., lower nutritional level, more ST exposure, and low PA), obesity, and thus a higher burden of CMR. Therefore, perceived HRQoL (i.e., feelings reported in KIDSCREEN-10) are an important tool that should be considered to prevent early unhealthy lifestyles and CMR in schoolchildren.

REFERENCES

- Garrido-Miguel M, Caverio-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, Moreno LA, Ruiz JR, et al. Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children from 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr* 2019;e192430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.2430
- Skinner AC, Ravanchah SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2016. *Pediatrics* 2018;141(3):e20173459. DOI: 10.1542/peds.2017-3459
- Roth CL, Jain V. Rising obesity in children: a serious public health concern. *Indian J Pediatr* 2018;85(6):461-2. DOI: 10.1007/s12098-018-2639-7
- Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Immamura F, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019;7(3):231-40. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9
- Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Palomino-Devia C, Jerez-Mayorga D, Martínez-Salazar C. Relationship in obese Chilean schoolchildren between physical fitness, physical activity levels and cardiovascular risk factors. *Nutr Hosp* 2019;36(1):13-9.
- Delgado-Floody P, Jerez-Mayorga D, Caamaño-Navarrete F, Carter-Thuillier B, Cofré Lizama A, Álvarez C. Psychological well-being related to screen time, physical activity after school, and weight status in Chilean schoolchildren. *Nutr Hosp* 2019;36(6):1254-60. DOI: 10.20960/nh.02751
- Dumuid D, Olds T, Lewis LK, Martin-Fernandez JA, Katzmarzyk PT, Barreira T, et al. Health-Related Quality of Life and Lifestyle Behavior Clusters in School-Aged Children from 12 Countries. *J Pediatr* 2017;183:178-83 e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.12.048
- Delgado-Floody P, Alvarez C, Caamaño-Navarrete F, Jerez-Mayorga D, Latorre-Román P. The influence of Mediterranean diet adherence, physical activity patterns and weight status on cardiovascular response to cardiorespiratory fitness test in Chilean schoolchildren. *Nutrition* 2020;110621. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110621
- Roberge JB, Van Hulst A, Barnett TA, Drapeau V, Benedetti A, Tremblay A, et al. Lifestyle Habits, Dietary Factors, and the Metabolically Unhealthy Obese Phenotype in Youth. *J Pediatr* 2019;204:46-52 e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.063
- te Velde SJ, Van Nassau F, Uijtdewilligen L, Van Stralen MM, Cardon G, De Craemer M, et al. Energy balance-related behaviours associated with overweight and obesity in preschool children: a systematic review of prospective studies. *Obesity reviews* 2012;13:56-74. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00960.x
- Kelly RK, Thomson R, Smith KJ, Dwyer T, Venn A, Magnusson CG. Factors Affecting Tracking of Blood Pressure from Childhood to Adulthood: The Childhood Determinants of Adult Health Study. *J Pediatr* 2015;167(6):1422-8 e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.07.055
- Moore LL, Singer MP, Bradlee ML, Daniels SR. Adolescent dietary intakes predict cardiometabolic risk clustering. *Eur J Nutr* 2016;55(2):461-8. DOI: 10.1007/s00394-015-0863-8
- Michels N, Sioen I, Boone L, Braet C, Vanaelst B, Huybrechts I, et al. Longitudinal association between child stress and lifestyle. *Health Psychol* 2015;34(1):40. DOI: 10.1037/he0000108
- Alun J, Murphy B. Loneliness, social isolation and cardiovascular risk. *British Journal of Cardiac Nursing* 2019;14(10):1-8. DOI: 10.12968/bjca.2019.0093
- Richard A, Rohrmann S, Vandeleur CL, Schmid M, Barth J, Eichholzer M. Loneliness is adversely associated with physical and mental health and lifestyle factors: Results from a Swiss national survey. *PLoS one* 2017;12(7):e0181442. DOI: 10.1371/journal.pone.0181442
- Ravens-Sieberer U, Erhart M, Rajmil L, Herdman M, Auquier P, Bril J, et al. Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: a short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life. *Qual Life Res* 2010;19(10):1487-500. DOI: 10.1007/s11136-010-9706-5
- Majem LS, Barba LR, Bartrina JA, Rodrigo CP, Santana PS, Quintana LP. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-32. DOI: 10.1016/S0025-7753(03)74077-9
- Karnik S, Kanekar A. Childhood obesity: a global public health crisis. *Int J Prev Med* 2012;3(1):1-7.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention, Overweight and obesity; Defining overweight and obesity; 2010.
- Schröder H, Ribas L, Koebnick C, Funtikova A, Gomez SF, Fito M, et al. Prevalence of abdominal obesity in Spanish children and adolescents. Do we need waist circumference measurements in pediatric practice? *PLoS One* 2014;9(1):e87549. DOI: 10.1371/journal.pone.0087549
- Chung IH, Park S, Park MJ, Yoo E-G. 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. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.3.658
- Tan CC, Holub SC. The effects of happiness and sadness on Children's snack consumption. *Appetite* 2018;123:169-74. DOI: 10.1016/j.appet.2017.12.021
- Kelly NR, Tanofsky-Kraff M, Vannucci A, Ranzenhofer LM, Altschul AM, Schvey NA, et al. Emotion dysregulation and loss-of-control eating in children and adolescents. *Health Psychol* 2016;35(10):1110-9. DOI: 10.1037/he0000389
- Aparicio E, Canals J, Arija V, De Henauw S, Michels N. The role of emotion regulation in childhood obesity: implications for prevention and treatment. *Nutr Res Rev* 2016;29(1):17-29. DOI: 10.1017/S0954422415000153
- Al-Agha AE, Al-Ghamdi RA, Halabi SA. Correlation between obesity and emotional, social, and behavioral problems associated with physical limitation among children and adolescents in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2016;37(2):161-5. DOI: 10.15537/smj.2016.2.12953
- Welk G, Wood K, Morss G. Parental influences on physical activity in children: An exploration of potential mechanisms. *Pediatr Exerc Sci* 2003;15(1):19-33.
- Xu H, Wen LM, Rissel C. Associations of parental influences with physical activity and screen time among young children: a systematic review. *J Obes* 2015;2015:546925. DOI: 10.1155/2015/546925
- Hesketh KR, Brage S, Cooper C, Godfrey KM, Harvey NC, Inskip HM, et al. The association between maternal-child physical activity levels at the transition to formal schooling: cross-sectional and prospective data from the Southampton Women's Survey. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2019;16(1):23. DOI: 10.1186/s12966-019-0782-9

29. Takehara K, Ganchimeg T, Kikuchi A, Gundegmaa L, Altantsetseg L, Aoki A, et al. The effectiveness of exercise intervention for academic achievement, cognitive function, and physical health among children in Mongolia: a cluster RCT study protocol. *BMC Public Health* 2019;19(1):697. DOI: 10.1186/s12889-019-6986-8
30. García-Hermoso A, Hormazábal-Aguayo I, Fernández-Vergara O, González-Calderón N, Russell-Guzmán J, Vicencio-Rojas F, et al. A before-school physical activity intervention to improve cognitive parameters in children: The Active-Start study. *Scand J Med Sci Sports* 2020;30(1):108-16. DOI: 10.1111/sms.13537
31. Mora-Gonzalez J, Esteban-Cornejo I, Cadenas-Sánchez C, Migueles JH, Rodríguez-Ayllón M, Molina-García P, et al. Fitness, physical activity, working memory, and neuroelectric activity in children with overweight/obesity. *Scand J Med Sci Sports* 2019;29(9):1352-63. DOI: 10.1111/sms.13456
32. Ishihara T, Sugasawa S, Matsuda Y, Mizuno M. Relationship between sports experience and executive function in 6-12-year-old children: independence from physical fitness and moderation by gender. *Dev Sci* 2018;21(3):e12555. DOI: 10.1111/desc.12555
33. Mielke GI, Brown WJ, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Oliveira I, Menezes AM, et al. Associations between self-reported physical activity and screen time with cardiometabolic risk factors in adolescents: Findings from the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Prev Med* 2019;119:31-6. DOI: 10.1016/j.ypmed.2018.12.008
34. Cureau F, Ekelund U, Bloch K, Schaan B. Does body mass index modify the association between physical activity and screen time with cardiometabolic risk factors in adolescents? Findings from a country-wide survey. *Int J Obes (Lond)* 2017;41(4):551-9. DOI: 10.1038/ijo.2016.210
35. Heshmat R, Qorbani M, Babaki AES, Djalalinia S, Ataei-Jafari A, Motlagh ME, et al. Joint association of screen time and physical activity with cardiometabolic risk factors in a national sample of Iranian adolescents: the CASPIANIII study. *PLoS one* 2016;11(5):e0154502. DOI: 10.1371/journal.pone.0154502
36. Saunders TJ, Vallance JK. Screen time and health indicators among children and youth: current evidence, limitations and future directions. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15(3):323-31. DOI: 10.1007/s40258-016-0289-3
37. Nightingale CM, Rudnicka AR, Donin AS, Sattar N, Cook DG, Whincup PH, et al. Screen time is associated with adiposity and insulin resistance in children. *Arch Dis Child* 2017;102(7):612-6. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312016
38. Wang D, Piernas C, Du S, Zhang B, Popkin BM. Association between cardiometabolic risk factors and dietary nutrient intakes in Chinese school-aged children: a cross-sectional study. *The Lancet* 2015;386:S65. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00646-7
39. Pinto A, Santos AC, Lopes C, Oliveira A. Dietary patterns at 7 year-old and their association with cardiometabolic health at 10 year-old. *Clin Nutr* 2020;39(4):1195-202. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.05.007
40. Setayeshgar S, Ekwaro JP, Maximova K, Majumdar SR, Storey KE, McGavock J, et al. Dietary intake and prospective changes in cardiometabolic risk factors in children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;42(1):39-45. DOI: 10.1139/apnm-2016-0215



Trabajo Original

Nutrición en el anciano

Use of structural equation models to evaluate the relationship between eating patterns and obesity for elderly people

Uso de modelos de ecuaciones estructurales para evaluar la relación entre los patrones de alimentación y la obesidad en personas mayores

José Eduardo Corrente¹, Rafaela Vitória Barbosa Trombacco², Giovana Fumes-Ghantous³, Silvia Justina Papini⁴ and Patrícia Moraes Ferreira Nunes⁵

¹Biostatistics Department. Bioscience Institute. Universidade Estadual Paulista – UNESP. São Paulo, Brazil. ²Statistics Department. Faculty of Science and Technology. Universidade Estadual Paulista – UNESP. São Paulo, Brazil. ³Basic Sciences Department. Faculty of Animal Science and Food Engineering. Universidade de São Paulo. São Paulo, Brazil. ⁴Nursing Department. Botucatu School of Medicine. Universidade Estadual Paulista – UNESP. São Paulo, Brazil. ⁵Nutrition Department. Multivix Faculty. Vitoria, Espírito Santo. Brazil

Abstract

Introduction: in the Brazilian population it is noted that obesity is increasing in all ages, particularly in the elderly, due to changes in habits and the consumption of foods with high energy density. The objective of this study was to reanalyze the data from a Food Frequency Questionnaire (FFQ) in order to obtain new food patterns from the elderly population.

Methods: sociodemographic data, morbidities, and Food Frequency Questionnaire (FFQ) results were collected from a representative sample of 355 elderly in the city of Botucatu, São Paulo, Brazil, and stratified by Basic Health Unit in the municipality. The data from the FFQ were transformed into daily consumption, and only foods with an intake of at least 40 % were included in the analysis. Eating patterns were obtained by means of an exploratory and confirmatory factor analysis using the principal component method, associating them with obesity and demographic variables obtained via structural equation models (SEMs).

Results: with the data from the FFQ, four eating patterns were obtained using the exploratory and confirmatory factor analysis: healthy, traditional, snacks and weekend meals, and mild diet. Using SEMs and considering general obesity as measured by the body mass index (BMI), being female, younger, hypertensive, diabetic, and having lower adherence to the traditional pattern increases BMI. Additionally, using SEMs and considering central obesity as measured by waist circumference (WC), being hypertensive or diabetic, and having a lower adherence to the traditional pattern increases WC.

Conclusion: removing excess zeroes from FFQ data it was possible to obtain well-defined eating patterns using the exploratory and confirmatory analysis, and to associate them with obesity through SEMs.

Resumen

Introducción: en la población brasileña se observa que la obesidad ha aumentado en todas las edades, incluidas las personas mayores, debido a los cambios en los hábitos y el consumo de alimentos con alta densidad energética. El objetivo de este estudio fue volver a analizar los datos de un cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ) con el fin de obtener los nuevos patrones dietéticos de la población de edad avanzada.

Métodos: se recogieron datos sociodemográficos y de morbilidad, y los resultados de un cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ) de una muestra representativa de 355 personas mayores de la ciudad de Botucatu, São Paulo, Brasil, y se estratificaron por Unidad Básica de Salud del municipio. Los datos del FFQ se transformaron en consumo diario y solo se incluyeron en el análisis alimentos con al menos un 40 % de consumo. Los patrones dietéticos se obtuvieron mediante el análisis factorial exploratorio y confirmatorio con el método del componente principal, asociándolos con la obesidad y las variables demográficas mediante modelos de ecuaciones estructurales (SEM).

Resultados: con los datos del FFQ se obtuvieron cuatro patrones dietéticos mediante el análisis exploratorio y confirmatorio: saludable, tradicional, tapas y comidas de fin de semana, y dieta ligera. Con los SEM y considerando la obesidad general medida por el índice de masa corporal (IMC), ser mujer, más joven, hipertensa, diabética y con menos adherencia al patrón tradicional aumenta el IMC. Además, con los SEM y considerando la obesidad central medida por la circunferencia de la cintura (WC), ser hipertenso, diabético y tener una menor adherencia al patrón tradicional aumenta los valores de WC.

Conclusiones: el análisis factorial exploratorio y confirmatorio reveló los patrones dietéticos y los modelos de ecuaciones estructurales resultaron útiles para obtener las relaciones existentes entre los resultados de interés.

Palabras clave:

Índice de masa corporal. Análisis factorial confirmatorio. Análisis factorial exploratorio. Cuestionario de frecuencia alimentaria. Modelos de ecuaciones estructurales. Circunferencia de la cintura.

Received: 05/06/2019 • Accepted: 24/05/2020

Acknowledgements: the authors would like to thank the São Paulo Research Foundation (FAPESP - Process no. 2010/12366) and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – Process no. 302903/2017-8).

Conflict of interests: The author declare no conflict of interests.

Corrente JE, Trombacco RVB, Fumes-Ghantous G, Papini SJ, Nunes PMF. Use of structural equation models to evaluate the relationship between eating patterns and obesity for elderly people. Nutr Hosp 2020;37(4):715-722

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02730>

Correspondence:

José Eduardo Corrente. Biostatistics Department. Bioscience Institute. Universidade Estadual Paulista – UNESP. São Paulo, Brazil
e-mail: jose.corrente@unesp.br

INTRODUCTION

Obesity is currently one of the most serious public health problems and it can generally be classified as the degree of fat accumulation in the body associated with health risks due to its relation with several metabolic complications (1,2). The basis of this disease is the undesirable process of positive energy balance, that is, an imbalance between intake and energy expenditure, which results in weight gain. Considered as a multifactorial disease, its determinants may be biological, environmental, economical, social, cultural, or political (3).

Obesity growth in the elderly, as with other eating groups, may be associated with the events of this nutritional transition period in which changes in eating habits, increased consumption of foods with high energy density, and reduced intake of foods rich in fiber and nutrients become increasingly evident in society (4).

In addition to these changes in the eating pattern of the elderly population, there is also a decrease in physical activity in this phase of life. The World Health Organization (5) emphasizes physical activity, in association with food consumption, as fundamental factors for the maintenance of the energy balance, that is, of the balance between intake and energy expenditure, thus preventing obesity.

Therefore, the aim of the present study was to obtain the eating patterns of an elderly population from a medium-sized city in São Paulo State, Brazil, and to associate adherence to these patterns with general and central obesity using structural equation techniques.

METHODOLOGY

The data used in this study came from a cross-sectional epidemiological study with a representative sample of individuals aged 60 and above, living in the urban area and enrolled in the Basic Health Units (BHUs) of the city of Botucatu, São Paulo (SP), Brazil. Data collection took place in the households and in the Basic Health Units from March to June, 2011. A survey of socio-demographic, lifestyle, anthropometry, and morbidity data was administered to this population, and the results of a validated food frequency questionnaire (FFQ) for the elderly were collected (6).

Sample size was calculated considering five times the number of items present in the FFQ, according to the formula (7,8):

$$\text{if } k > 15 \text{ then } n = 5k,$$

where k = number of food frequency questionnaire items. As the applied FFQ contained 71 items, the total sample was 355 individuals, selected by stratified sampling among the 16 units of the basic health network in the municipality.

Interviews were conducted with the elderly who agreed to participate in the study, after providing an explanation of the research objectives and confirming who was able to respond to the survey. Individuals with auditory deficit or difficulty understanding the questions were included in the sample, provided they were

accompanied by a caregiver who was responsible for answering the questions. In case of refusal, a new elderly person was drawn from the database. The project was approved by the Ethics Committee of the Botucatu Medicine Faculty, SP, Brazil (Process no. 3560/2010, date of approval 07/06/2010), and all the participants signed a free and informed consent form.

The sociodemographic variables analyzed were: sex, age, education, family income per capita, and race. A TANITA® portable digital electronic scale was used to measure weight, an ALTUREXATA® portable stadiometer to measure height, and an inelastic tape to measure waist circumference (WC). The body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in kg) by height in square meters (weight / height²). The classification of BMI was in accordance with the cut-off points recommended by the Pan American Health Organization (PAHO) in the Health, Welfare and Aging project (WHO, 2001), which surveyed Latin American countries, including Brazil: low weight ($\text{BMI} < 23 \text{ kg/m}^2$), normal weight ($23 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$), pre-obesity ($28 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$), and obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Waist circumference (WC) was classified as normal if less than 88 cm for women and less than 102 cm for men. The BMI variable was used to evaluate general obesity and the WC variable for central obesity.

Data obtained from the food frequency questionnaire (FFQ) were transformed into daily consumption, based on a 100 g of food scale. A routine in the SAS (Statistical Analysis System) software was developed to get daily food consumption data.

A descriptive analysis with demographic and anthropometric data was conducted, and the percentage of general obesity (as evaluated by BMI) and central obesity (as evaluated by the WC) were also obtained. A descriptive analysis of the daily consumption data was also run, and only foods with a consumption greater than 40 % were considered. This is due to an excess of null observations in several foods that characterize non-consumption, which causes overdispersion and may interfere in the factor analysis. Thus, from 71 foods only 45 foods were considered to obtain the study patterns. For these foods an exploratory factor analysis was applied using the principal component method with varimax rotation to establish food patterns. Next a confirmatory factor analysis was performed, in which a chi-squared test was performed and adjustment quality indexes were measured (8). As follows, BMI and WC were associated with scores of consumption and with demographic and morbidity variables by means of structural equation models. Defining patterns as latent variables a correlation was calculated in order to verify the association between them.

All analyses were performed using the SAS for Windows v. 9.4 software, with PROC FACTOR and PROC CALIS, and the R software, v. 3.5.2, using the LAVAAN routine.

RESULTS

The sample was composed of 355 individuals who were sixty years of age or older, of which 163 (45.9 %) were male, and 192 (54.1 %) were female; age ranged from 60 to 92 years, and

average age was 69.54 years (with a standard deviation of 7.73 years). This population lives with an average family income per capita of 1.76 minimum wages (US\$ 330,00). Some demographic, socioeconomic, and lifestyle variables that describe this group are listed in table I.

Among the morbidities reported by the elderly, hypertension (58.6 %) followed by elevated cholesterol/triglycerides (37.5 %) and diabetes mellitus (22.0 %) were most common.

Using the cut-off points for BMI and WC according to the values established by PAHO for the elderly, it was found that 15.9 % of men and 30.2 % of women were classified with general obesity, and 42.9 % of men and 74.5 % of women were classified as having central obesity.

The data used in this study had been previously analyzed and six food patterns were obtained (9). In this work, a new analysis

was run to determine patterns considering only foods with a consumption of at least 40 %. Thus, only 45 foods were included in the analysis. The patterns were obtained using a factor analysis with the principal components method, varimax rotation, and a cutoff point of 0.20. Table II shows the results of the factor analysis with four factors, and table III presents the named patterns with their respective foods. In this new analysis, a 25 % of explained variance was found.

A confirmatory factor analysis was performed defining each pattern as a latent variable, testing the sample variance matrix as being the population variance, and calculating the respective indexes of goodness-of-fit. The result of the confirmatory factor analysis is presented in table IV.

According to table IV, the chi-squared test statistic rejected the sample variance in the proposed model (p -value < 0.0001) as a population variance. It may be noted that the adjustment quality indexes good-of-fit index ($GFI = 0.8116$) and root mean square error of approximation ($RMSEA = 0.0562$; 95 % CI = [0.0523-0.0601]) showed a good fit. Then it may be concluded that the proposed model was adequate and confirmed the obtained patterns.

In order to correlate eating patterns with general and central obesity a multiple regression model was used to verify these effects through a structural equations model for direct effects.

Although the structural equations model is more appropriate to adjust continuous variables, categorized variables were included: gender (0-Male/1-Female), hypertension (1-Yes/2-No), and diabetes (1-Yes/2-No). Also age and scores of consumption related to the eating patterns were included in the analysis.

According to table V and considering BMI as a response variable, significant associations were found for gender (female has a higher BMI), age (the eldest has a lower BMI), hypertension (hypertensive has a higher BMI), diabetes (diabetic has a higher BMI), and the traditional pattern score (lower adherence to this pattern implies a higher BMI). For WC significant associations were found with hypertension (hypertensive has a higher WC), diabetes (diabetics have a higher WC), and the traditional pattern score (lower adherence to this pattern implies a higher WC). The adjustment quality index in this case was 88 %.

As differences between both sexes were found, a separate analysis was made of males and females, as shown in table VI.

According to table VI, considering again BMI as a response variable for males, significant associations were found for age (lower BMI with higher age), hypertension (hypertensive has a higher BMI), traditional pattern score (lower adherence to pattern has a higher BMI) and score for snacks and weekend meals (lower adherence to this pattern has a lower BMI). For WC, associations with hypertension (hypertensive has a higher BMI), traditional pattern score (lower adherence to pattern has a higher BMI), score for snacks and weekend meals (lower adherence to this pattern has a lower BMI), and score for mild diet (lower adherence to this pattern has a higher WC) were found.

Now, considering BMI as a response variable for female, a significant association was found for age (lower BMI with higher age), hypertension (hypertensive has a higher BMI), diabetes (diabetic

Table I. Demographic, socioeconomic and lifestyle variables that characterize individuals aged 60 years old or above, enrolled in the basic health network of the city of Botucatu-SP, Brazil. 2011

Variables	Categories	n	%
<i>Demographics</i>			
Sex	Male	163	45.9
	Female	192	54.1
Age group	60-69 years	196	55.2
	70-79 years	114	32.1
	80-89 years	39	11.0
	90 years and above	6	1.7
Race	White	300	85.2
	Black	19	5.4
	Brunet	32	9.1
<i>Socioeconomics</i>			
Schooling	Never studied	44	12.4
	Elementary	173	48.7
	Fundamental	61	17.2
	High school	40	11.3
	University or more	37	10.4
Marital status	Without partner	140	39.4
	With partner	215	60.6
<i>Lifestyle</i>			
Physical activity	Inactive	160	45.1
	Active	195	54.9
Alcohol consumption	Yes	120	33.8
	No	235	66.2
Alcohol abuse	Yes	24	6.8
	No	96	27.0

Table II. Description of the factor analysis for the consumption data obtained from the FFQ for the elderly. Botucatu-SP, Brazil, 2011

Food	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Communalities
Soup	-0.073	-0.059	-0.026	0.661	0.447
Fried snacks	-0.095	-0.003	0.426	-0.008	0.190
Baked snacks	0.036	-0.042	0.463	0.049	0.220
Pasta with meat	0.105	0.104	0.438	-0.062	0.217
Pizza	0.054	-0.181	0.436	-0.073	0.231
Polenta	-0.054	0.208	0.027	0.357	0.174
Beef	0.074	0.191	0.060	-0.043	0.047
Pork	0.072	0.166	0.060	-0.011	0.037
Sausages	0.040	0.396	0.307	-0.066	0.257
Other sausages	-0.041	-0.239	0.541	-0.086	0.359
Chicken	0.239	0.112	-0.195	0.017	0.108
Fish	0.257	-0.155	-0.084	0.137	0.116
Whole milk	-0.090	0.247	-0.012	0.201	0.109
Mozzarella cheese	0.049	-0.277	0.365	-0.100	0.223
Cottage cheese	0.198	-0.414	0.111	0.101	0.233
Egg	0.116	0.067	0.200	0.029	0.059
Beans	0.128	0.517	-0.159	-0.155	0.333
Feijoada	0.006	0.239	-0.007	0.019	0.058
White rice	0.159	0.545	-0.048	-0.157	0.349
French fries	-0.099	0.170	0.343	-0.006	0.156
Cooked potatoes	-0.050	-0.010	0.018	0.694	0.485
Cassava flour	0.099	0.347	0.018	0.106	0.142
Lettuce	0.656	-0.027	-0.033	-0.111	0.445
Tomatoes	0.643	-0.039	0.024	-0.009	0.415
Carrots	0.330	-0.135	-0.017	0.530	0.409
Other vegetables	0.439	-0.032	-0.031	0.528	0.474
Raw vegetables	0.563	-0.109	-0.040	0.289	0.414
Cooked vegetables	0.492	-0.042	-0.034	0.292	0.331
Broccoli	0.501	-0.118	-0.158	0.352	0.414
Oil	-0.101	-0.014	0.223	-0.046	0.062
Salt	0.617	0.083	0.109	-0.201	0.440
Orange	0.192	-0.231	0.123	0.102	0.116
Banana	0.065	-0.130	0.142	0.279	0.119
Apple	0.249	-0.460	0.053	-0.008	0.276
Papaya	0.258	-0.505	0.010	0.130	0.338
Coffee with sugar	-0.195	0.526	0.139	0.109	0.346
Regular soft drink	-0.150	0.105	0.398	-0.082	0.198
Rolls	-0.046	0.253	0.515	0.146	0.353
Plain cookies	0.063	0.136	0.022	0.202	0.064
Plain cake	0.024	-0.099	0.261	0.165	0.105
Butter	0.082	0.002	0.490	0.179	0.278
Chocolate	0.057	-0.198	0.107	-0.030	0.055
Desserts	0.037	0.024	0.320	0.136	0.123
Sugar	-0.051	0.524	0.079	0.113	0.296
Salad dressing	0.651	0.103	0.113	-0.072	0.452
%	0.087	0.057	0.056	0.046	0.246
Explained variance per factor	3.318	2.790	2.564	2.403	

Table III. Description of eating patterns for the elderly from the exploratory factor analysis. Botucatu-SP, Brazil, 2011

Patterns	Foods
Healthy	Chicken, fish, lettuce, tomatoes, raw vegetables, cooked vegetables, broccoli, salt, apple, papaya, salad dressing
Traditional	Sausage, whole milk, beans, feijoada, white rice, cassava flour, coffee with sugar, sugar
Snacks and weekend meals	Fried snacks, baked snacks, pasta with meat, rolls, pizza, other sausages, mozzarella cheese, egg, French fries, oil, regular soft drinks, plain cake, butter, desserts
Mild diet	soup, polenta, cooked potatoes, carrots other vegetables, banana, plain cake

Table IV. Adjustment indices obtained by confirmatory factor analysis for the eating patterns obtained with the FFQ data for elderly people. Botucatu-SP, 2011

Fit summary	Indices	Values
Modeling info	Number of Observations	355
	Number of Variables	40
	Number of Moments	820
	Number of Parameters	86
	Number of Active Constraints	0
	Baseline Model Function Value	7.3993
	Baseline Model Chi-Squared	2619.361
	Baseline Model Chi-Squared DF	780
	Pr > Baseline Model Chi-Squared	< 0.0001
Absolute index	Fit function	4.3928
	Chi-Squared	1555.0535
	Chi-squared DF	734
	Pr > Chi-squared	< 0.0001
	Z-Test of Wilson & Hilferty	16.3594
	Hoelter Critical N	182
	Root Mean Square Residual (RMR)	0.0342
	Standardized RMR (SRMR)	0.0717
Parsimony index	Goodness of Fit Index (GFI)	0.8116
	Adjusted GFI (AGFI)	0.7895
	Parsimonious GFI	0.7638
	RMSEA Estimate	0.0562
	RMSEA Lower 90 % Confidence Limit	0.0523
	RMSEA Upper 90 % Confidence Limit	0.0601

has a higher BMI) and traditional pattern score (lower adherence to pattern has a higher BMI). For WC, associations with hypertension (hypertensive has a higher BMI) and diabetes (diabetic has a higher WC) were found. The adjustment quality index for this case was 87 %.

Considering the patterns as latent variables, a correlation was found between the healthy and the mild diet patterns ($r = 0.4907$, $p < 0.0001$). This correlation is interesting because the foods that make up the two standards are light, like green groceries, and therefore healthier.

Table V. Adjustment of the structural equations model for BMI and WC for the data of elderly people food patterns. Botucatu-SP, Brazil, 2011

Path		Variables	Estimate	Standard	t-value	Pr > t
BMI	<====	Sex	1.9412	0.5538	3.5051	0.0005
BMI	<====	Age	-0.1176	0.0364	-3.2317	0.0012
BMI	<====	Hypertension	-2.7557	0.5501	-5.0093	< 0.0001
BMI	<====	Diabetes mellitus	-1.5103	0.6574	-2.2973	0.0216
BMI	<====	Score 1	-0.3415	0.2703	-1.2634	0.2064
BMI	<====	Score 2	-1.0267	0.2665	-3.8528	0.0001
BMI	<====	Score 3	0.4163	0.2632	1.5816	0.1137
BMI	<====	Score 4	-0.4104	0.2746	-1.4945	0.1350
WC	<====	Sex	-2.5200	1.3195	-1.9097	0.0562
WC	<====	Age	-0.1291	0.0867	-1.4888	0.1366
WC	<====	Hypertension	-6.5881	1.3107	-5.0263	< 0.0001
WC	<====	Diabetes mellitus	-6.5863	1.5664	-4.2048	< 0.0001
WC	<====	Score 1	-0.3267	0.6441	-0.5073	0.6119
WC	<====	Score 2	-2.4496	0.6349	-3.8583	0.0001
WC	<====	Score 3	0.7210	0.6272	1.1496	0.2503
WC	<====	Score 4	-1.2283	0.6543	-1.8774	0.0605

Table VI. Adjustment of the structural equations model for BMI and WC for the data of food patterns of the elderly stratified by sex. Botucatu-SP, Brazil, 2011

Sex	Path	Variables	Estimate	Standard	t-value	Pr > t
Male	BMI	<==== Age	-0.1528	0.0521	-2.9353	0.0033
	BMI	<==== Hypertension	-2.2854	0.6559	-3.4844	0.0005
	BMI	<==== Diabetes mellitus	0.1825	0.8927	0.2045	0.8380
	BMI	<==== Score 1	-0.1708	0.3599	-0.4745	0.6351
	BMI	<==== Score 2	-1.1743	0.2979	-3.9424	< 0.0001
	BMI	<==== Score 3	0.8341	0.3334	2.5018	0.0124
	BMI	<==== Score 4	-0.2015	0.3635	-0.5544	0.5793
	WC	<==== Age	-0.1381	0.1389	-0.9941	0.3202
	WC	<==== Hypertension	-5.6262	1.7503	-3.2144	0.0013
	WC	<==== Diabetes mellitus	-1.1200	2.3823	-0.4701	0.6383
	WC	<==== Score 1	-0.9376	0.9603	-0.9764	0.3289
	WC	<==== Score 2	-3.3409	0.7949	-4.2029	< 0.0001
	WC	<==== Score 3	2.6094	0.8897	2.9329	0.0034
	WC	<==== Score 4	-2.0326	0.9700	-2.0955	0.0361
Female	BMI	<==== Age	-0.1116	0.0519	-2.1481	0.0317
	BMI	<==== Hypertension	-3.1122	0.8607	-3.6157	0.0003
	BMI	<==== Diabetes mellitus	-2.3366	0.9507	-2.4578	0.0140
	BMI	<==== Score 1	-0.4201	0.4092	-1.0267	0.3046
	BMI	<==== Score 2	-0.9934	0.4581	-2.1686	0.0301
	BMI	<==== Score 3	0.1149	0.3965	0.2898	0.7719
	BMI	<==== Score 4	-0.3519	0.4259	-0.8264	0.4086
	WC	<==== Age	-0.1124	0.1124	-1.0000	0.3173
	WC	<==== Hypertension	-7.0207	1.8629	-3.7687	0.0002
	WC	<==== Diabetes mellitus	-9.5580	2.0576	-4.6453	< 0.0001
	WC	<==== Score 1	-0.1904	0.8856	-0.2150	0.8298
	WC	<==== Score 2	-1.5773	0.9914	-1.5909	0.1116
	WC	<==== Score 3	-0.7706	0.8581	-0.8980	0.3692
	WC	<==== Score 4	-0.1558	0.9217	-0.1690	0.8658

DISCUSSION

The present study makes a reanalysis of the data obtained from a representative sample of the elderly population of the city of Botucatu, SP, Brazil, referring to the application of a questionnaire involving demographic data, morbidities, anthropometry, and FFQ results. In previous results (9) we obtained six eating patterns (healthy, snacks and weekends, fruits, light and diet, soft, and traditional diet). In that case a significant association was found with the socioeconomic level of the population, in which families with higher incomes adhere more to snacks and weekend meals than to a soft and traditional diet, indicating a new scenario and a new challenge regarding food consumption in this group. In addition, associations with obesity were also revealed, obtaining that a high adherence to the healthy pattern is a protective factor for general obesity. Altogether, moderate adherence to the healthy pattern is a protective factor for central obesity whereas moderate adherence to the snacks and weekend pattern is a risk factor for central obesity (10).

In this new approach, only foods with a consumption greater than 40 % were considered, and four eating patterns were obtained. Here, income and some sociodemographic variables were not included. A confirmatory factor analysis demonstrated a good fit for the proposed patterns, as well as a correlation between them through the use of latent variables. It was possible to correlate values of BMI and WC with scores of consumption for each pattern, and for demographic and morbidity variables using structural equation models.

Considering aging as a natural process that involves several anatomical and functional changes, with consequences on the individual's health and quality of life that can lead to a reduction in functional capacity, nutritional status, and eating habits, and the presence of chronic diseases, not forgetting compromised socioeconomic conditions, all of it should be highlighted when it comes to elderly people (11).

In the overall analysis of the elderly sample we found a significant inverse association between BMI and age, adherence to the traditional pattern, and a direct association with hypertension and diabetes. For WC, a significant inverse association with the traditional pattern and a direct association with hypertension and diabetes were obtained.

The results obtained in the present study showed a significant association of anthropometric indicators (BMI and WC) with eating patterns and chronic diseases (hypertension and diabetes), consistent with the national and international literature (12,13). Several researchers have highlighted the association between consumption of foods with high energy content, poor in nutrients and fibers, with weight gain, increased abdominal fat, and development of hypertension, diabetes mellitus and obesity (11,14-16). These findings support the importance of maintaining an adequate and healthy food consumption pattern. Of course, this consumption must be associated with other actions promoting a better quality of life and also ways to prevent and control the development of chronic diseases such as obesity, hypertension, diabetes, and others.

In our study, we found that increased adherence to the traditional pattern of eating decreases BMI and WC. The traditional pattern described in this study is related to the consumption of foods rich in fat (sausage, whole milk, feijoada), low in fiber (white rice, cassava flour, coffee with sugar, sugar), but such is the traditional food in Brazil. However, similar results were found in a study in which the Healthy Eating Index (11) was applied. The authors verified that 32.9 % of the elderly had a "poor quality" diet, 60.3 % "needed improvement," and only 6.8 % had a "good quality" diet with lower intakes of fruits, vegetables, carbohydrates, and milk and dairy products (17). Another study carried out in the city of São Paulo (Health Survey of the City of São Paulo) also found an indirect and inverse association between the traditional pattern and BMI and WC, but in this case mediated with the effect of serum leptin (18).

It is well known that various changes that occur with aging are related to body composition and the distribution of body fat. As observed in this study, increased age showed a significant association with decreased BMI (19).

The recommendations regarding nutritional consumption for population groups, in general, are distinct for men and for women. The study by gender details the one found in the analysis of the general group. For males, it was found that greater adherence to the snacks and weekend pattern tended to increase BMI and WC, while higher adherence to the traditional pattern decreased BMI and WC. Also, low adherence to the mild diet and the traditional patterns tended to cause lower WC values. These findings agree with Brazilian studies that reported that the traditional pattern is more frequent among men (20,21). For women, higher adherence to the traditional pattern decreased BMI as usual in the Brazilian population, although some studies noted that women have a higher consumption of fruits and vegetables (22,23).

One of the study limitations can be pointed out as the occurrence of some bias because individuals can overestimate or underestimate their intake. There is a memory bias and also a bias related to the use of a FFQ instrument, which takes a long period of time to fill out. Another limitation is the use of the factor analysis, as a gold-standard method to obtain eating patterns does not exist (9). Nevertheless, we found a good quality of indexes in the confirmatory analysis, and also a relationship among obesity and morbidities and eating patterns using structural equation models.

Although aging is a dynamic process that involves several modifications in the body, awareness is important of the eating patterns of this population and of their association with some demographic and morbidity factors in order to allow the elaboration and planning of actions aimed at improving this scenario and to maintain healthy habits and an appropriate weight.

FINAL CONSIDERATIONS

The present study addresses a reanalysis of data on food consumption patterns in the elderly, based on an exploratory and confirmatory factor analysis, and their correlations with demographic and morbidity factors through the use of structural equation models.

Considering only the food most commonly consumed by older people, the established patterns presented an approximation of what would be observed in the practice and culture of the region involved. In addition, it was possible to establish associations of these patterns with general and central obesity, and also with morbidity including risk factors for metabolic syndrome.

Thus, through this study, it is possible to follow the trends and behaviors of the elderly regarding nutritional aspects by encouraging and establishing policies to promote healthy eating habits.

REFERENCES

- WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry (1993; Geneva, Switzerland) & World Health Organization (1995). El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un comité de expertos de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42132>.
- Amarya S, Singh K, Sabharwal M. Health consequences of obesity in the elderly. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics* 2014;5(3):63-7. DOI: 10.1016/j.jcgg.2014.01.004
- MINISTRY OF HEALTH. Obesity: determinants of overweight and obesity, Reports on Primary Health Care. Brasília, Brazil; 2006. [Accessed on: 1 Aug. 2018]. Available at: http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/doc_obesidade.pdf.
- Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994;52(9):285-98. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1994.tb01460.x
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy for healthy eating, physical activity and health; 2004. [Accessed on 10 Nov. 2018]. Available at: http://www.pronsaude.org/publicacoes/diversos/Estrategia_Global_portugues.pdf.
- Corrente JE, Marchioni DML, Fisberg RM. Validation of a FFQ (Food Frequency Questionnaire) for older people. *Journal of Life Science* 2013;8:878-82.
- Kac G, Sichieri R, Gigante DP. Nutritional Epidemiology. Fiocruz; 2007. DOI: 10.7476/9788575413203
- Anderson TW. An Introduction to Multivariate Statistical Analysis. Wiley, 3rd Edition; [s.n.]; 2003.
- Ferreira PM, Papini SJ, Corrente JE. Diversity of eating patterns in older adults: A new scenario. *Nutrition Journal* 2014;27(1):67-79. DOI: 10.1590/1415-52732014000100007
- Corrente JE, Funes G, Nunes PMF. Obesity in older people: A new scenario and a new challenger. *Integr Food Nutr Metab* 2016;3. DOI: 10.15761/IFNM.1000156
- Malta MB, Papini SJ, Corrente JE. Assessment of the diets of elderly people in a city in São Paulo state – application of the Healthy Eating Index. *Ciência & Saúde Coletiva* 2013;18(2):377-84. DOI: 10.1590/S1413-81232013000200009
- Moreira PL, Corrente JE, Villas-Boas PJF, Ferreira ALA. Eating patterns are associated with general and central obesity in elderly living in a Brazilian city. *Rev Assoc Med Bras* 2018;60(5):457-64. DOI: 10.1590/1806-9282.60.05.014
- Pereira IFSP, Spyrides MHC, Andrade LMBA. Nutritional status of elderly Brazilians: a multilevel approach. *Reports in Public Health* 2016;32(5):e00178814. DOI: 10.1590/0102-311X00178814
- Bernstein M, Munhos N. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: food and nutrition for older adults: promoting health and wellness. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(8):1255-77. DOI: 10.1016/j.jand.2012.06.015
- Louzada MLC, Durgante PC, Marchi RJ, Hugo FN, Hilgert JB, Padilha DMP, et al. Healthy eating index in southern Brazilian older adults and its association with socioeconomic, behavioral and health characteristics. *J Nutr Health Aging* 2012;16:3-7. DOI: 10.1007/s12603-011-0082-9
- Assumpção D, Domene SMA, Fisberg RM, Barros MBA. Diet quality and associated factors among the elderly: a population-based study in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Reports in Public Health* 2014;30(8):1680-94. DOI: 10.1590/0102-311X00009113
- Moreira PRSM, Rocha NP, Milagres LC, Novaes JF. Critical analysis of the diet quality of the Brazilian population according to the Healthy Eating Index: a systematic review. *Ciênc saúde coletiva* [online] 2015;20(12):3907-23. DOI: 10.1590/1413-812320152012.18352015
- deCastro MA, Baltar VT, Marchioni DML, Fisbert RM. Examining associations between dietary patterns and cardiovascular disease risk factors: a novel use of structural equation modeling. *British Journal of Nutrition* 2016;115(S9):1586-97. DOI: 10.1017/S0007114516000556
- Nunes IFOC, Carvalho CMRG, Nogueira AMT, Moita-Neto JM, Barbosa AM. Anthropometry of the elderly people living in Northeast of Brazil. *Geriatr Gerontol Aging* 2012;6(4):305-13.
- Cardoso LO, Carvalho MS, Cruz OG, Melere C, Luft VC, Molina MCB, et al. Eating patterns in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil): an exploratory analysis. *Reports in Public Health* 2016;32(5):e00066215. DOI: 10.1590/0102-311X000066215
- Ferreira MPN, Previdelli NA, Freitas TI, Marques KM, Goulart RMM, Aquino RC. Dietary patterns and associated factors among the elderly. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* 2017; 20(4):534-544. DOI: 10.1590/1981-22562017020.160115
- Assumpção D, Domene SMA, Fisberg RM, Barros MBA. Diet quality and associated factors among the elderly: a population-based study in Campinas, São Paulo, Brasil. *Reports in Public Health* 2014;30(8):1680-94. DOI: 10.1590/0102-311X00009113
- Yuan YQ, Li F, Meng P, You J, Wu M, Li SG, et al. Gender difference on the association between dietary patterns and obesity in Chinese middle-aged and elderly populations. *Nutrients* 2016;8:448. DOI: 10.3390/nu8080448



Trabajo Original

Nutrición en el anciano

Assessment of the risk of malnutrition due to aspiration pneumonia and oral feeding difficulty

Evaluación del riesgo de desnutrición debido a neumonía por aspiración y dificultad para la alimentación oral

Shinichi Sato¹ and Hidetoshi Takahashi²

¹Oral and Maxillofacial Surgery. Japan Community Health Care Organization. Sendai Hospital. Aoba Ward, Sendai City, Miyagi Prefecture, Japan.

²Department of Exercise and Respiratory Rehabilitation. Saitama Medical University International Medical Center. Hidaka City, Saitama Prefecture, Japan

Abstract

Introduction: many patients with acute-phase swallowing disorders experience malnutrition, which can be caused by oral intake difficulties. Many diseases can cause swallowing difficulties such as aspiration pneumonia, and it is, therefore, necessary to consider the risk of malnutrition during oral feeding therapy in patients with aspiration pneumonia.

Objectives: we aimed to evaluate the risk of malnutrition in patients with aspiration pneumonia and other diseases.

Methods: the participants comprised 62 patients (45 males, 17 females) with acute-phase swallowing disorders who underwent speech therapy (ST) for swallowing rehabilitation. The patients were divided into four groups: 1) oral feeding with pneumonia, 2) parenteral feeding with pneumonia, 3) oral feeding without pneumonia, and 4) parenteral feeding without pneumonia. The serum albumin and total protein levels were measured to evaluate malnutrition, and swallowing ability was assessed using the Fujishima grade.

Keywords:

Swallowing.
Swallowing disorder.
Aspiration pneumonia.
Malnutrition.
Parenteral nutrition.

Results: at the time of ST initiation, serum albumin levels were significantly higher in the oral feeding with pneumonia and oral feeding without pneumonia groups than in the parenteral feeding with pneumonia and parenteral feeding without pneumonia groups. The Fujishima grades differed significantly between the pneumonia/parenteral feeding group and the non-pneumonia/parenteral feeding group.

Conclusions: patients with difficulty in swallowing due to aspiration pneumonia were at higher risk of malnutrition than were those without these difficulties. These findings suggest that the nutritional status of parenterally fed patients who developed pneumonia may be inherently poorer than that of orally fed patients.

Resumen

Introducción: muchos pacientes que padecen trastornos de la deglución en fase aguda experimentan desnutrición, que pueden estar causados por dificultades en la ingesta oral. Muchas enfermedades pueden causar dificultades de la deglución, incluida la neumonía por aspiración, y, por lo tanto, es necesario considerar el riesgo de desnutrición durante la terapia de alimentación oral en los pacientes que padecen neumonía por aspiración.

Objetivos: nuestro objetivo fue evaluar el riesgo de desnutrición en pacientes que padecen neumonía por aspiración y otras enfermedades.

Métodos: los participantes comprendían 62 pacientes (45 hombres, 17 mujeres) con trastornos de la deglución en fase aguda que se sometieron a un tratamiento logopédico (speech therapy, ST) por rehabilitación de la deglución. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos: 1) alimentación oral con neumonía, 2) alimentación parenteral con neumonía, 3) alimentación oral sin neumonía y 4) alimentación parenteral sin neumonía. La albúmina sérica y los niveles totales de proteínas se calcularon para evaluar la desnutrición, y la capacidad de deglución se evaluó usando el grado de Fujishima.

Palabras clave:

Deglución. Trastorno de la deglución.
Neumonía por aspiración.
Desnutrición.
Nutrición parenteral.

Resultados: en el momento de iniciar el tratamiento logopédico (speech therapy, ST), los niveles de albúmina en suero fueron significativamente más altos en los grupos de alimentación oral con neumonía y alimentación oral sin neumonía que en los grupos de alimentación parenteral con neumonía y alimentación parenteral sin neumonía. Los grados de Fujishima difieren de forma significativa entre los grupos de alimentación oral/alimentación parenteral con neumonía y los grupos de alimentación oral/alimentación parenteral sin neumonía.

Conclusiones: los pacientes que poseen dificultades de la deglución debido a neumonía por aspiración presentan un riesgo mayor de desnutrición que aquellos que no poseen estas dificultades. Estas conclusiones sugieren que el estado nutricional de los pacientes alimentados parenteralmente que desarrollaron una neumonía puede ser inherentemente más pobre que el de los pacientes alimentados oralmente.

Received: 13/04/2020 • Accepted: 16/05/2020

Conflict of interest: none declared.

Funding: no funding was received for this study.

Acknowledgments: We thank Editage (www.editage.jp) for their English language editing services.

Sato S, Takahashi H. Assessment of the risk of malnutrition due to aspiration pneumonia and oral feeding difficulty. Nutr Hosp 2020;37(4):723-729

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03109>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Shinichi Sato. Oral and Maxillofacial Surgery. Japan Community Health Care Organization. Sendai Hospital. 3-16-1, Tutumimati. Aoba Ward, Sendai City, Miyagi Pref., Japan
e-mail: first.sato@gmail.com

INTRODUCTION

Aspiration pneumonia, a type of pneumonia frequently caused by swallowing disorders, has been increasing in incidence (1). The rate of aspiration pneumonia in patients with pneumonia increases after the age of 50 years, reaching 75.0 % in patients aged ≥ 70 years and 80.1 % in those aged ≥ 80 years (2). Decreased pharyngeal sensation and delayed swallow initiation are more frequently observed in elderly patients than in younger individuals, and swallowing time has also been reported to be prolonged by 30-50 % (3). These findings explain why the age-related increase in the risk of developing pneumonia is believed to be due to swallowing disorders (4-7).

However, the causes of aspiration pneumonia include not only accidental aspiration during the swallowing of food, but also aspiration due to causes other than feeding, such as gastric reflux and the accidental aspiration of saliva during sleep (2). In particular, sarcopenia, which is an age-related decrease in muscle mass, has been one focus of attention (3). Further, the incidence of dysphagia has been reported to increase with age (8), and malnutrition is reportedly more common in patients with swallowing disorders than in those without swallowing disorders (9).

Thus far, patients admitted to acute care hospitals for disuse syndrome have been reported to exhibit signs of malnutrition (10). In addition, patients undergoing rehabilitation may also be malnourished; > 50 % of these patients have serum albumin levels (Alb) of ≤ 3.5 mg/dL and have been reported to be in poor nutritional condition (11). Therefore, the purpose of our study was to examine whether malnutrition, as indicated by Alb levels, during swallowing rehabilitation interventions, could predict improvements in nutritional status after intervention.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

This retrospective study included 85 patients who were admitted to our hospital between April 2011 and February 2012, and who, at the discretion of the rehabilitation physician, were instructed to consult a speech-language therapist for swallowing rehabilitation therapy. Among the participants, 17 had severe dementia and were unresponsive to instructions during swallowing rehabilitation therapy, and six had a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) inserted while they were hospitalized. With an indwelling PEG, a patient's nutritional status can be improved within a short period of time using means other than oral feeding; therefore, those with PEGs were excluded from the study. Further, in order to exclude the possibility of functional dysphagia due to paralysis, patients hospitalized for cerebrovascular diseases were excluded from the study. The remaining 62 patients (45 males, 17 females, mean age 76 ± 15 years) were included in the final analysis. Details regarding diagnoses were as follows: 30 patients with aspiration pneumonia, 13 with cardiovascular diseases, 7 with gastrointestinal diseases, 2 with kidney diseases, 2 with

plastic surgery-related diseases, 2 with orthopedic diseases, 2 with otorhinolaryngological diseases, and 4 with other diseases.

The participants consisted of patients diagnosed with aspiration pneumonia as well as not diagnosed with pneumonia at the initiation of speech therapy (referred to hereinafter as "at the initiation of ST"). The participants were categorized into four groups based on whether they were subjected to oral feeding at the time of the completion of ST (referred to hereinafter as "at the completion of ST"); these groups consisted of 1) patients who presented with pneumonia and could be fed orally (the pneumonia/oral feeding group), 2) patients who presented with pneumonia and for whom oral feeding was not possible (the pneumonia/parenteral feeding group), 3) patients without pneumonia who could be fed orally (the non-pneumonia/oral feeding group), and 4) patients without pneumonia but with oral feeding difficulty (the non-pneumonia/parenteral feeding group) (Fig. 1).

The patients were explained the purpose of the study and provided their informed consent. This study has only used existing anonymized data and information, and excluded both clinical and epidemiological research guidelines from the scope of its application. Therefore, approval from the ethics review committee was not required.

SWALLOWING REHABILITATION

The initiation of swallowing rehabilitation with ST was defined as the time when the physiatrist estimated that a patient "had a swallowing disorder," prescribed swallowing rehabilitation with ST, and carried out swallowing rehabilitation. The oral feeding period was defined as the period of time within the ST intervention period during which oral feeding was feasible, stable, and on a continuous basis.

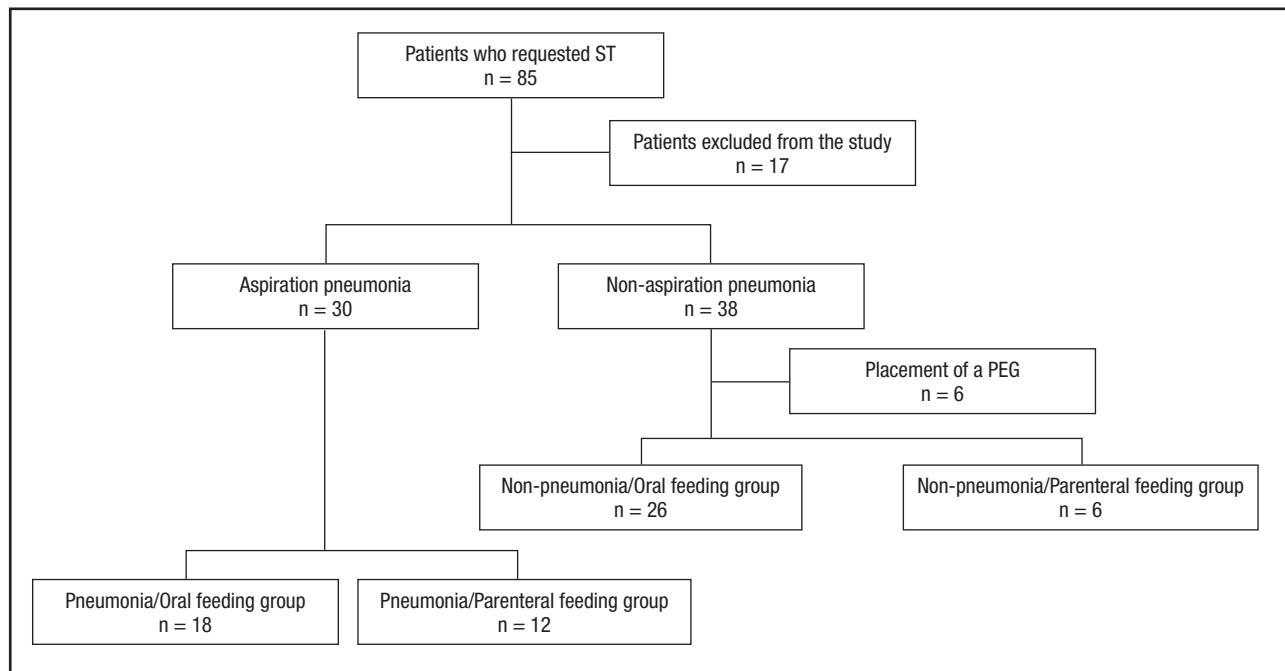
Patients with aspiration pneumonia were prescribed swallowing rehabilitation programs that could be roughly divided into two categories: direct training (12) and indirect training (12-17). The programs predominantly consisted of indirect training, such as training aimed at improving trunk function (13) and oral care (16), but direct training with actual food was prescribed to patients who were able to continue this training for ≥ 3 days, had no frequent choking or fever of ≥ 37.5 °C, and whose continuation of oral intake was promising.

MALNUTRITION EVALUATION

Malnutrition was evaluated in 62 patients by measuring their Alb and total protein (TP) levels at the initiation and at the completion of ST as indices for the assessment of malnutrition.

EVALUATION OF SWALLOWING FUNCTION

To evaluate swallowing function a simplified version of The Evaluation of Eating and Swallowing Disorders was used. Swallowing ability was assessed using Fujishima's Grade of Feeding

**Figure 1.**

Flowchart for the classification of participants into the four groups.

and Swallowing Ability (referred to hereinafter as the "Fujishima grade") (18) as evaluation criteria, and food intake status was assessed using the Food Intake LEVEL Scale (referred to hereinafter as the "food intake level") (19) as evaluation criteria. These parameters were used for comparison between groups.

FEEDING

With regard to the frequency and content of the meals provided to the pneumonia/oral feeding and non-pneumonia/oral feeding groups, these patients were able to be fed orally with three of the meals offered at our hospital, consisting of paste food, mousse meal, transitional food, whole meal, or regular food. Further, nutrition using nasogastric tubes, total parenteral nutrition, or peripheral parenteral nutrition (20) was prescribed to patients in the pneumonia/parenteral feeding and non-pneumonia/parenteral feeding groups according to the attending physician's assessment. In addition, because the amount of nutrients administered daily varied depending on each patient's general condition, an average of 1,200 kilocalories was administered (21) despite marked individual differences.

STATISTICAL ANALYSIS

The analyses were performed using Excel Statcel (Add-in software for Microsoft Excel, 2015). Significance levels of 1 % and

5 % or less were used as rejection values. Comparisons between the four groups in terms of Alb and TP levels at the initiation and completion of ST were performed using the Steel-Dwass test. Comparisons of Fujishima grades and food intake levels at the initiation and completion of ST were carried out using Wilcoxon's signed rank-sum test.

RESULTS

The mean time from the onset of dysphagia to the intervention was 15 ± 19 days, and the mean intervention period was 18 ± 17 days.

The details of the four groups were as follows: 1) the pneumonia/oral feeding group included 18 patients, with a mean period until the initiation of oral feeding of 7.1 ± 9.4 days; 2) the pneumonia/parenteral feeding group comprised 12 patients; 3) the non-pneumonia/oral feeding group included 26 patients, with a period until the initiation of oral feeding of 5.3 ± 6.6 days; and 4) the non-pneumonia/parenteral feeding group comprised 6 individuals. The details of the non-pneumonia groups were as follows (classified according to disease category): in the non-pneumonia/oral feeding group, 10 patients had cardiovascular diseases, 7 had gastrointestinal diseases, 1 had orthopedic disease, 2 had plastic surgery-related diseases, 2 had diseases of the ear, nose, and throat, and 4 had other diseases. In the non-pneumonia/parenteral feeding group, 3 had cardiovascular diseases, 2 had kidney diseases, and 1 had orthopedic disease.

The Alb levels in the pneumonia/oral feeding group (2.9 ± 0.4 g/dL) were significantly lower than those in the pneumonia/parenteral feeding group (2.3 ± 0.4 g/dL; $p < 0.01$). In addition, the Alb levels in the non-pneumonia/oral feeding group (2.9 ± 0.7 g/dL) were significantly lower than those in the non-pneumonia/parenteral feeding group (2.0 ± 0.6 g/dL; $p < 0.05$) (Fig. 2).

Further, Alb levels at the completion of ST were significantly lower in the pneumonia/parenteral feeding group (2.2 ± 0.4 g/dL) than in the pneumonia/oral feeding group (3.0 ± 0.5 g/dL)

and the non-pneumonia/oral feeding group (2.5 ± 1.2 g/dL; $p < 0.01$) (Fig. 3). In addition, TP levels at the completion of ST were significantly lower in the pneumonia/parenteral feeding group (5.6 ± 0.5 g/dL) (Fig. 4) than in the non-pneumonia/oral feeding group (6.2 ± 0.6 g/dL; $p < 0.05$) (Fig. 5).

The comparison of median Fujishima grades and food intake levels between the initiation of ST and the completion of ST (Tables I and II) revealed significant differences. The pneumonia/parenteral and non-pneumonia/parenteral feeding groups had

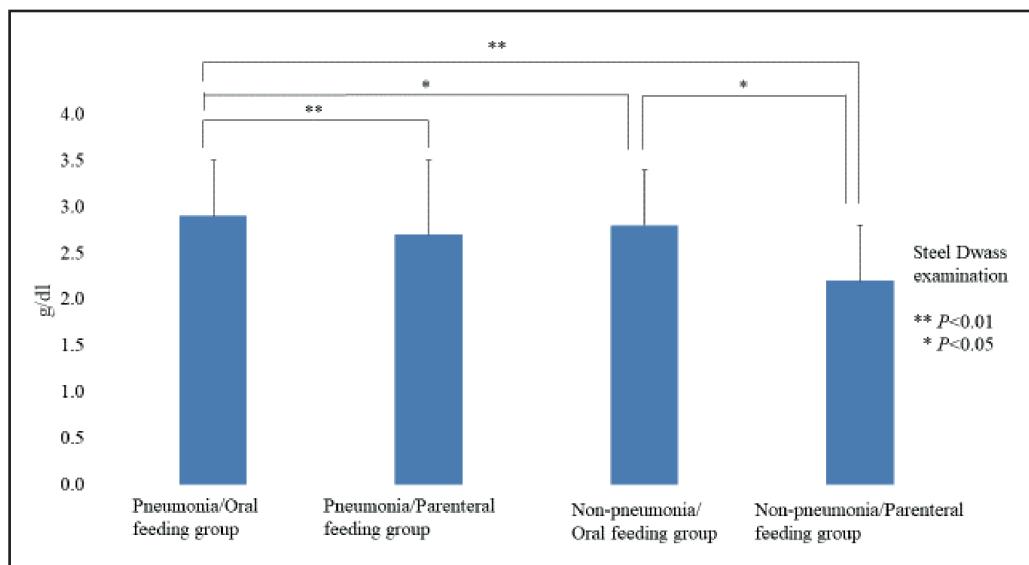


Figure 2.

Serum albumin levels at the initiation of the swallowing rehabilitation therapy in the four groups. The error bars in the graph indicate the standard deviation.

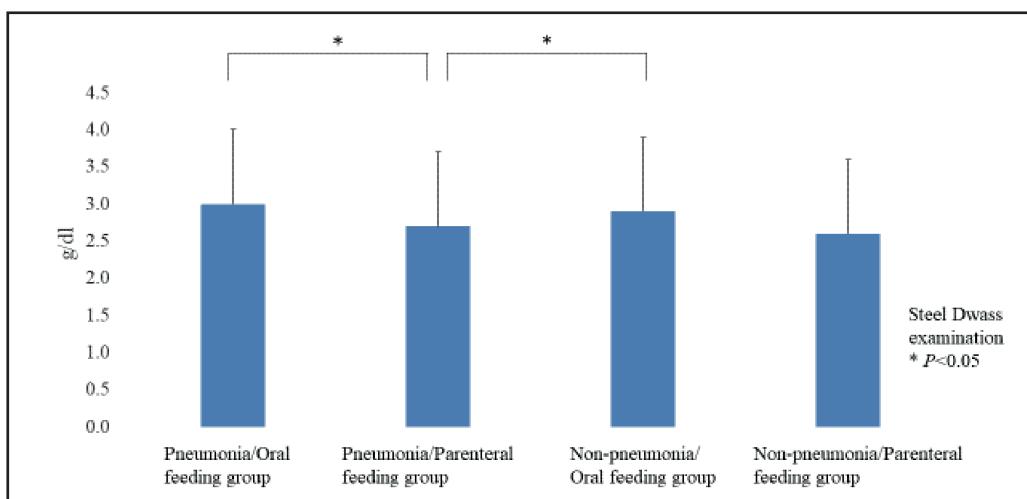
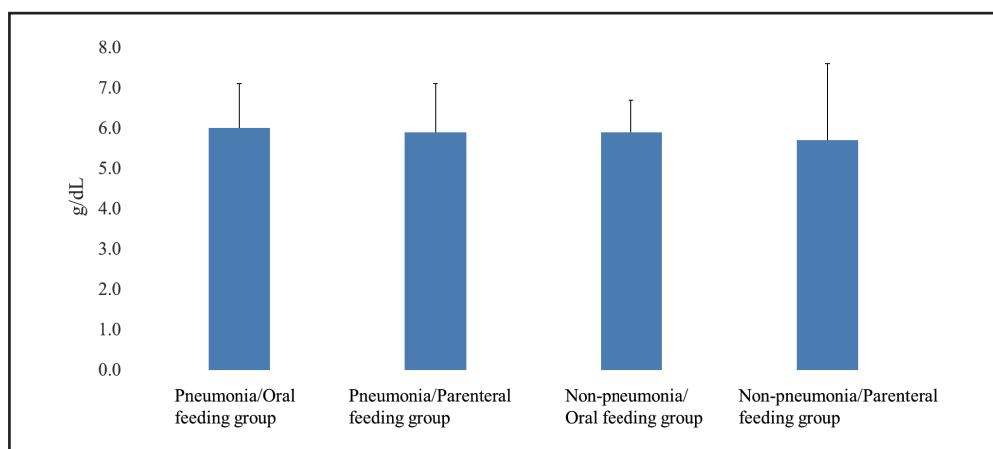
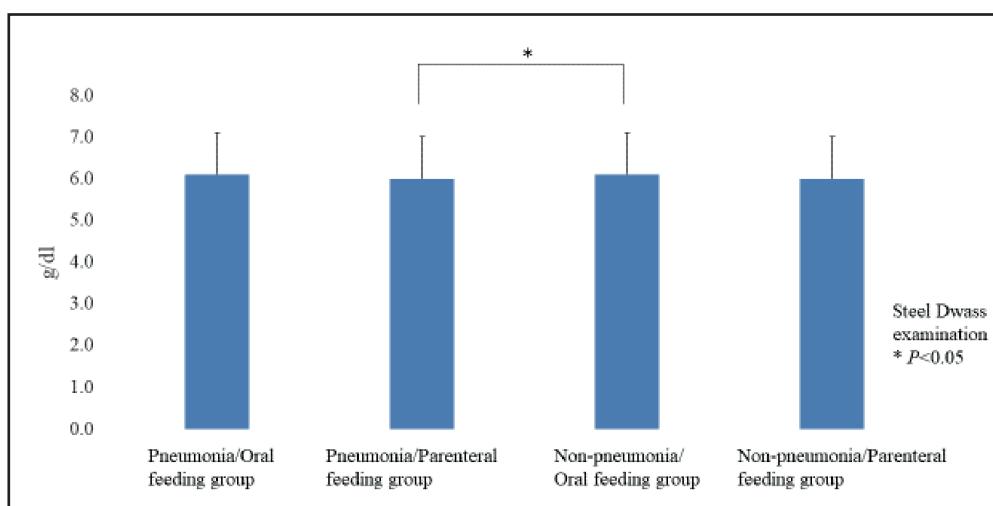


Figure 3.

Serum albumin levels at the completion of the swallowing rehabilitation therapy. The Steel-Dwass test was used for statistical analysis.

**Figure 4.**

Total blood protein at the initiation of swallowing rehabilitation.

**Figure 5.**

Total blood protein at the completion of swallowing rehabilitation.

significantly lower Fujishima grades, and the pneumonia/oral and non-pneumonia/oral feeding groups had significantly higher food intake levels at the completion of ST as compared with the start of ST.

Significant differences were found in Fujishima grades between the pneumonia/parenteral feeding group and the non-pneumonia/parenteral feeding group. Further, significant differences in food intake levels were found between the pneumonia/oral feeding group and the non-pneumonia/oral feeding group, but there was no significant difference for that of the non-pneumonia/parenteral feeding group. In addition, in the pneumonia/parenteral feeding group and the non-pneumonia/parenteral feeding group, a marked reduction in Fujishima grades was observed despite the intervention with ST.

DISCUSSION

In this study, Alb levels at initiation of ST were significantly lower in parenterally fed patients than in orally fed patients, regardless of whether they had pneumonia or not. Meanwhile, Alb levels at the completion of ST were significantly lower in the pneumonia/oral feeding group than in the pneumonia/parenteral feeding group; however, among the non-pneumonia groups, no significant difference in Alb levels was found between the oral feeding group and the parenteral feeding group. These findings suggest that the nutritional status of the parenterally fed patients who developed pneumonia may be inherently poorer than that of orally fed patients. Therefore, in patients with dysphagia, correcting malnutrition at an early stage might be the key to whether a patient can

Table I. Fujishima's Grade of Feeding and Swallowing Ability

	Pneumonia/oral feeding group (n = 18)		Pneumonia/parenteral feeding group (n = 12)		Non-pneumonia/oral feeding group (n = 26)		Non-pneumonia/parenteral feeding group (n = 6)	
Grade	Start	Finish	Start	Finish	Start	Finish	Start	Finish
1				4				3
2				1				
3			2	7	1			3
4	1		1				1	
5			1		2		1	
6	1	1	1		1	1		
7	6	14	6		9	6	2	
8	8	3	1		12	12	2	
9	2				1	7		
10								
*								
Median	8	7	7	3	8	8	7	2

*p < 0.05.

Table II. Food Intake LEVEL Scale

	Pneumonia/oral feeding group (n = 18)		Pneumonia/parenteral feeding group (n = 12)		Non-pneumonia/oral feeding group (n = 26)		Non-pneumonia/parenteral feeding group (n = 6)	
Level	Start	Finish	Start	Finish	Start	Finish	Start	Finish
1				5				3
2			1	1	2		1	
3	17		10	6	17		3	3
4	1						1	
5					1			
6		6	1		2	5	1	
7		9				2		
8		3			3	13		
9					1	6		
10								
*								
Median	3	7	3	3	3	8	3	2

*p < 0.05.

be fed orally. In contrast, individual clinical departments within the hospital may have provided other nutritional support through means other than oral feeding during this study, namely throughout the disease period. Therefore, at the time of hospital admission, and during the course of treatment, the amount of energy provided may have varied according to the disease; thus, this is an issue that may need to be further examined and controlled for in future studies.

Further, although the results were not statistically significant, both the Alb and TP levels in the oral feeding groups (pneumonia and non-pneumonia) increased upon intervention completion as compared to their respective levels during the intervention, whereas in the parenteral feeding groups, the levels of both Alb and TP increased only in the non-pneumonia/parenteral feeding group. This may have been due to the fact that, in patients with pneumonia and oral feeding difficulty, protein consumption may have

increased more than the administered amounts of macronutrients because of respiratory exhaustion due to deteriorated ventilatory function and stress due to pneumonia.

In addition, the Fujishima grade remained consistent in both the pneumonia and non-pneumonia oral feeding groups. This may have been due to the fact that early swallowing rehabilitation intervention with ST helped to prevent swallowing function disuse, and this has allowed for oral feeding to be maintained. Further, in the pneumonia/parenteral feeding group, a detailed evaluation of swallowing was performed at the initiation of ST and, for many patients, oral feeding was determined to be feasible. However, when oral feeding was started, decreased swallowing endurance and silent aspiration resulted in the discontinuation of oral feeding and a return to tube feeding. Accordingly, evaluating the occurrence of silent aspiration by swallowing videofluorography is necessary.

In contrast, the decreased swallowing function in the non-pneumonia/oral feeding group may have been due to an aggravation of the underlying disease (e.g., cardiovascular or kidney disease) that had caused persistently impaired consciousness and decreased endurance, and, in turn, had a great impact on oral feeding difficulty.

In both the pneumonia and non-pneumonia groups, the findings in the oral feeding groups indicated that although the Fujishima grade had been maintained, the food intake level had significantly improved. This may have been due to the fact that maintaining oral feeding had improved swallowing function and allowed for a stepwise shift in food patterns. Conversely, the food intake levels worsened in the pneumonia/parenteral feeding group as well as in the non-pneumonia/parenteral feeding group. This may have been due to an oral feeding difficulty caused by the deterioration of swallowing function, after which it was impossible to carry out direct training. However, verification and comparisons need to be conducted in future studies to determine whether the setting of food intake levels during ST intervention was adequate.

Direct and indirect training were prescribed for swallowing rehabilitation therapy in the patient groups in which oral feeding was feasible, but swallowing rehabilitation therapy alone was not enough to make oral feeding possible. Therefore, for the sake of the maintenance and improvement of oral feeding, swallowing rehabilitation therapy accompanied by consultation with the attending physician and the ward nursing staff during the oral feeding period may facilitate early oral feeding. In patients who were suitable for oral feeding from the time of admission, the continuation of oral feeding may have contributed to maintaining and improving swallowing function.

Based on the above, the findings of our study suggest that when patients with aspiration pneumonia are malnourished at the initiation of ST, the outcome may not allow oral feeding at completion of ST. Thus, we suggest that in patients with aspiration pneumonia, the assessment of malnutrition via Alb levels during the swallowing rehabilitation intervention may be predictive of malnutrition after the completion of the swallowing rehabilitation intervention. Because of the high risk of malnutrition in elderly patients with

aspiration pneumonia and oral feeding difficulty, efforts toward improving oral feeding should be carried out.

REFERENCES

1. Gavazzi G, Krause H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659-66. DOI: 10.1016/s1473-3099(02)00437-1
2. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T, et al. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:577-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01597.x
3. Shaker R, Ren J, Zamir Z, Sarna A, Liu J, Sui Z. Effect of aging, position, and temperature on the threshold volume triggering pharyngeal swallows. *Gastroenterology* 1994;107:396-402. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90164-3
4. Yamaya M, Yanai, M, Ohrui T, Arai H, Sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:85-90. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49015.x
5. Kobayashi H, Sekizawa K, Sasaki H. Aging effects on swallowing reflex. *Chest* 1997;111:1466. DOI: 10.1378/chest.111.5.1466.
6. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;2:154-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
7. Wakabayashi H, Sakuma K. Rehabilitation nutrition for sarcopenia with disability: A combination of both rehabilitation and nutrition care management. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:269-77. DOI: 10.1007/s13539-014-0162-x
8. Carrión S, Cabré M, Montes R, Roca M, Palomera E, Serra-Prat M, et al. Oropharyngeal dysphagia is a prevalent risk factor for malnutrition in a cohort of older patients admitted with an acute disease to a general hospital. *Clin Nutr* 2015;34:436-42. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.014
9. Wakabayashi H, Sashika H. Association of nutrition status and rehabilitation outcome in the disuse syndrome: a retrospective cohort study. *General Medicine* 2011;12:69-74. DOI: 10.14442/general.12.69
10. Constans T, Bacq Y, Bréchot JF, Guilmot JL, Chouhet P, Lamisse F. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:263-8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb02080.x
11. Iwamoto M, Higashibeppu N, Arioka Y, Nakaya Y. Swallowing rehabilitation with nutrition therapy improves clinical outcome in patients with dysphagia at an acute care hospital. *J Med Invest* 2014;61:353-60. DOI: 10.2152/jmi.61.353
12. Burkhead M, Sapienza M, Rosenbek C. Strength-training exercise in dysphagia rehabilitation: Principles, procedures, and directions for future research. *Dysphagia* 2007;22:251-65. DOI: 10.1007/s00455-006-9074-z
13. Shaker R, Easterling C, Kern M, Nitschke T, Massey B, Daniels S, et al. Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. *Gastroenterology* 2002;122:1314-21. DOI: 10.1053/gast.2002.32999
14. Ohrui T. Preventive strategies for aspiration pneumonia in elderly disabled persons. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:3-12. DOI: 10.1620/tjem.207.3
15. Terpenning M. Geriatric oral health and pneumonia risk. *Clin Infect Dis* 2005;40:1807-10. DOI: 10.1086/430603
16. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71. DOI: 10.1056/nejm200103013440908
17. Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S. Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia. *Acta Otolaryngol* 2010;131:96-100. DOI: 10.3109/00016489.2010.516013
18. Kunieda K, Ohno T, Fujishima I, Hojo K, Morita T. Reliability and validity of a tool to measure the severity of dysphagia: The Food Intake LEVEL Scale. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:201-6. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.020
19. Finucane E, Bynum P. Use of tube feeding to prevent aspiration pneumonia. *Lancet* 1996;348:1421-4. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)03369-7
20. Starker PM, Gump FE, Askanazi J, Elwyn H, Kinney M. Serum albumin levels as an index of nutritional support. *Thorax* 1982;37:194-9.
21. Hébuterne X, Frin G, Lefevre S, Eyrraud E, Dorigny B, Schneider S. Effectiveness and tolerance of an oral nutritional supplement highly concentrated in protein and energy in elderly subjects at risk of malnutrition. *Nutrition Clinique et Métabolisme* [in press].



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Efecto antihipertensivo, antihiper glucemiantre y antioxidante de los extractos de *Stevia rebaudiana* Bertoni (variedad criolla INIFAP C01) en ratas Wistar con síndrome metabólico inducido

Antihypertensive, antihyperglycemic, and antioxidant effects of Stevia rebaudiana Bertoni (creole variety INIFAP C01) extracts on Wistar rats with induced metabolic syndrome

Areli Carrera-Lanestosa¹, Juan J. Acevedo-Fernández², Maira R. Segura-Campos¹, Rodolfo Velázquez-Martínez³ y Yolanda Moguel-Ordóñez⁴

¹Facultad de Ingeniería Química. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México. ²Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Morelos. Cuernavaca, Morelos, México. ³División Académica de Ciencias Agropecuarias. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Villahermosa, Tabasco, México. ⁴Campo Experimental Mocochá. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Mocochá, Yucatán, México

Resumen

Introducción: las plantas medicinales han mostrado tener aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de diferentes enfermedades, entre ellas las enfermedades crónicas degenerativas presentes en el síndrome metabólico (SM).

Objetivos: evaluar el efecto en el control del peso, así como el efecto antihipertensivo, antihiper glucémico y antioxidante, de extractos acuosos y etanólicos de hojas y tallos de *Stevia rebaudiana*, variedad criolla INIFAP C01, producidas en los municipios de Muna y Mocochá (Yucatán, México).

Métodos: se administraron por vía oral extractos acuosos y etanólicos de hojas (HAMU y HEMU, respectivamente) y tallos procedentes de Muna (TAMU y TEMU, respectivamente), así como extractos acuosos y etanólicos de hojas (HAMO y HEMO, respectivamente) y tallos de Mocochá (TAMO y TEMO, respectivamente), a ratas Wistar macho en las que se indujo un SM. Se registraron los pesos y se midieron los niveles de presión arterial (PA) y glucosa en sangre, así como los niveles de malondialdehído (MDA) y superóxido-dismutasa (SOD) en plasma sanguíneo.

Resultados: TAMU y HAMO mostraron porcentajes de reducción del peso del 1,91 % y 1,57 %, respectivamente. HEMU y HAMU mostraron porcentajes de reducción de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) del 30,47-29,31 % y 36,98-36,69 %, respectivamente. En el test de tolerancia oral a la glucosa (TTG), HEMU mostró porcentajes de reducción de la glucosa sanguínea del 10,94 % en el día uno y del 14,83 % en el día 30. TEMO y TAMO mostraron una menor concentración de MDA, de 7,0 y 7,3 µM, respectivamente, y HEMU y TEMU mostraron una mayor concentración de SOD, de 1,29 y 1,12 U/mL, respectivamente.

Conclusiones: los extractos de *S. rebaudiana* pueden ayudar a controlar el aumento de peso, disminuir las cifras de presión arterial y la incidencia de diabetes, y reducir el daño oxidativo.

Palabras clave:

Stevia rebaudiana.
Antihiper glucemiantre.
Antihipertensivo.
Malondialdehído.
Superóxido-dismutasa.

Recibido: 09/09/2019 • Aceptado: 28/02/2020

Este trabajo forma parte del proyecto "Desarrollo de productos alimenticios elaborados con hoja de Stevia rebaudiana Bertoni y sus propiedades funcionales", financiado con Fondos Fiscales-INIFAP.

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

Carrera-Lanestosa A, Acevedo-Fernández JJ, Segura-Campos MR, Velázquez-Martínez R, Moguel-Ordóñez Y. Efecto antihipertensivo, antihiper glucemiantre y antioxidante de los extractos de *Stevia rebaudiana* Bertoni (variedad criolla INIFAP C01) en ratas Wistar con síndrome metabólico inducido. Nutr Hosp 2020;37(4):730-741

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02858>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Yolanda Moguel-Ordóñez. Campo Experimental Mocochá. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Antigua carretera Mérida-Motul, km. 25. Yucatán. 97454 Mocochá. Yucatán, México
e-mail: moguel.yolanda@inifap.gob.mx

Abstract

Introduction: medicinal plants have demonstrated therapeutic applications for treating different diseases, including chronic and degenerative diseases associated with metabolic syndrome.

Objectives: to assess the weight control and the antihypertensive, antihyperglycemic and antioxidant effects of aqueous and ethanolic extracts of *Stevia rebaudiana* (creole variety INIFAP C01) leaves and stems cultivated in the Muna and Mocochá municipalities (Yucatán, México).

Methods: aqueous and ethanolic extracts of leaves (HAMU and HEMU, respectively) and stems (TAMU and TEMU, respectively) from Muna, and aqueous and ethanolic extracts of leaves (HAMO and HEMO, respectively) and stems (TAMO and TEMO, respectively) from Mocochá were orally administered to Wistar male rats induced to metabolic syndrome. Weight, blood pressure, blood sugar levels, malondialdehyde (MDA) levels, and superoxide dismutase (SOD) levels in blood plasma were measured.

Keywords:

Stevia rebaudiana.
Antihyperglycemic.
Antihypertensive.
Malondialdehyde.
Superoxide dismutase.

Results: TAMU and HAMO samples reduced weight by 1.91 % and 1.57 %, respectively. On the other hand, HEMU and HAMU samples reduced systolic (PAS) and diastolic (PAD) blood pressure levels by 29.31-30.47 % and 36.69-36.98 %. In the glucose tolerance test (GTT) HEMU showed a reduction in blood sugar levels of 10.94 % on the first day, and of 14.83 % on day 30. TEMO and TAMO samples showed lower malondialdehyde (MDA) concentrations of 7.0 and 7.3 µM, respectively. HEMU and TEMU showed a higher superoxide dismutase (SOD) concentration of 1.29 and 1.12 U/mL, respectively.

Conclusions: extracts of *S. rebaudiana* can help to control weight gain, to decrease blood pressure and the incidence of diabetes, and to reduce oxidative damage.

INTRODUCCIÓN

El SM es un conjunto de factores metabólicos que incluyen hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad abdominal (OA) y dislipemia, entre otros (1,2). La prevalencia del SM aumenta con la edad y varía de acuerdo con factores tales como el género, la edad y la etnia, presentándose entre el 15 % y el 40 % de la población mundial (3,4). En México, la prevalencia del SM en la población es del 24 % a los 20 años, del 30 % o más en las personas mayores de 50 años y superior al 40 % en los adultos mayores de 60 años.

La existencia de un metabolismo disfuncional en el organismo conduce a un desequilibrio de las citocinas que disminuye la adiponectina y aumenta la liberación de leptina, IL-6 y TNF-α, contribuyendo de manera significativa a la presencia de estado inflamatorio, dislipemia, HTA y DM, entre otros (5). Estas condiciones se encuentran asociadas al desarrollo de obesidad, una enfermedad considerada el principal factor de riesgo para el desarrollo de padecimientos crónicos degenerativos. En México, el sobrepeso y la obesidad han ido en aumento en las últimas tres décadas, reportándose en 2016 una prevalencia del 72,5 % en los adultos de 20 o más años de edad (6). La prevalencia en mujeres y hombres es del 82,8 % y 64,5 %, respectivamente, siendo menor en las personas de 20 a 29 años (53,3 %) que en los adultos mayores de 40 años (80 %) (3).

La HTA se presenta cuando se mantiene una presión arterial (PA) sistólica/diastólica superior a 120/80 mmHg, respectivamente (7). En México, actualmente afecta aproximadamente al 25,5 % de la población adulta, con una mayor prevalencia en mujeres que en hombres (70,5 % vs. 48,6 %), y disminuyó un 7,8 % entre 2012 y 2016 (8). La HTA es una comorbilidad extremadamente frecuente en los diabéticos, afectando del 20 % al 60 % de la población con DM. La prevalencia de la hipertensión en la población diabética es 1,5- 3 veces mayor que en las personas sin diabetes (9).

La DM se caracteriza por hiper glucemia causada por defectos en la secreción de insulina por el páncreas, en la acción de la

insulina sobre los tejidos o en ambas cosas (10). La prevalencia de la diabetes en México fue del 9,4 % en 2016, siendo mayor en mujeres (10,3 %) que en hombres (8,4 %) y manteniéndose dicha tendencia tanto en las localidades rurales (9,5 % en mujeres y 8,9 % en hombres) como en las urbanas (10,5 % en mujeres y 8,2 % en hombres) (8).

Los medicamentos se producen en la actualidad por medio de síntesis química y suelen presentar efectos adversos asociados a sus indicaciones terapéuticas, como acidosis láctica, sabor metálico, deficiencia de vitamina B₁₂, etc. (11,12). Debido estos efectos secundarios no deseados, actualmente existe una demanda de nuevos compuestos a base de plantas medicinales para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el SM (13).

S. rebaudiana, descubierta por Bertoni en 1887, es una planta originaria del sudeste de Paraguay, conocida como "hoja dulce". Es un arbusto perenne que alcanza una altura de entre 65 y 80 cm. Sus hojas son lanceoladas, de 5 cm de longitud por 2 cm de ancho, aproximadamente; no contienen calorías y pueden utilizarse en su estado natural debido a su gran poder edulcorante. Han sido utilizadas por la tribu indígena guaraní desde tiempos precolombinos para endulzar alimentos, consumiéndose las hojas secas y molidas o cocidas en forma de té (14).

En la mayor parte del mundo *S. rebaudiana* se considera una planta inocua y segura para el consumo humano; además, ha demostrado tener aplicaciones clínicas interesantes por su acción antioxidante, vasodilatadora, antidiabética y antitumoral, entre otras (14,15). *S. rebaudiana*, variedad criolla INIFAP C01, se ha evaluado para conocer sus características agronómicas, su contenido de compuestos fenólicos y sus glucósidos mayoritarios de esteviol; sin embargo, resulta necesario conocer los efectos biológicos *in vivo* de sus extractos para considerar su potencial aplicación en el área de la salud. Es por ello que el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto en el control de peso y el efecto antihipertensivo, antihiper glucémico y antioxidante de extractos acuosos y etanólicos de hojas y tallos de *S. rebaudiana*, variedad criolla INIFAP C01, producida en los municipios de Muna y Mocochá (Yucatán, México).

MATERIAL Y MÉTODOS

OBTENCIÓN DEL MATERIAL VEGETAL

Se obtuvieron muestras de *S. rebaudiana*, variedad criolla INIFAP C01, en los municipios de Muna (MU) y Mocochá (MO) del estado de Yucatán, México. Las características fenotípicas de esta variedad criolla seleccionada son tallos gruesos y ramificados, y hojas de forma elíptica, dispuestas de manera opuesta. Las muestras se secaron durante tres días, de tres a cuatro horas en períodos de sol-sombra. Concluido el secado se separaron los tallos y las hojas, y ambos materiales se molieron por separado en un molino Cyclotec™ Foss Fisher Scientific 1093 hasta obtener un tamaño de partícula igual o menor a malla 20. Las muestras molidas se almacenaron en bolsas de polietileno dentro de un desecador a temperatura ambiente.

PREPARACIÓN DE EXTRACTOS DE *S. REBAUDIANA BERTONI*

Se obtuvieron extractos acuosos y etanólicos al 10 % de hojas y tallos molidos de acuerdo con la metodología propuesta por Dutta y cols. (12). La extracción se efectuó en vasos de precipitado de 250 mL, en un baño María VWR® *heating circulator* modelo 1130-2S a 40 °C, con agitación continua durante 3 h. Concluido el tiempo, los extractos se centrifugaron a 2700 x g por 30 min a 10 °C en una centrífuga Hermle z300k. Se recuperaron los sobrenadantes, se repitió dos veces el procedimiento, y se filtró el producto al vacío. Al extracto etanólico se le eliminó el etanol, por medio de un rotaevaporador marca Buchi Zwickrland *heating bath* B-491, y se le sustituyó por agua; inmediatamente después se congelaron todos los extractos y se introdujeron en una liofilizadora Labconco *freezone* 4.5 (temperatura -40 °C y 0,045 mbar) durante tres días hasta eliminar totalmente el agua. Posteriormente se almacenaron en un desecador a temperatura ambiente hasta su uso. Se obtuvieron ocho extractos: HAMO (extracto acuoso de hojas de Mocochá), HEMO (extracto etanólico de hojas de Mocochá), HAMU (extracto acuoso de hojas de Muna), HEMU (extracto etanólico de hojas de Muna), TAMO (extracto acuoso de tallos de Mocochá), TEMO (extracto etanólico de tallos de Mocochá), TAMU (extracto acuoso de tallos de Muna) y TEMU (extracto etanólico de hojas de Muna).

INDUCCIÓN DE SM EN RATAS WISTAR

Se emplearon 40 ratas Wistar de dos meses de edad con un peso de 200 a 250 g, que se mantuvieron en una habitación aislada a una temperatura de 22 °C con ciclos de 12 h de luz/oscuridad. Se realizó un proceso de inducción de SM durante ocho semanas, utilizando un modelo de modificación nutrimental en el que se ofreció a las ratas agua con sacarosa al 20 % (p/v) *ad libitum* y una dieta base de pellets (Laboratory Rodent Diet 5001). Al finalizar el período de inducción, las ratas presentaban

tres parámetros del SM: aumento de peso, aumento de los niveles de PA y aumento de la glucosa en sangre.

El experimento realizado fue aprobado por el Comité para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CCUAL-FM-UAEM) y se llevó a cabo de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) "Especificaciones Técnicas para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio", así como todas las regulaciones federales e institucionales.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Las ratas con SM se distribuyeron al azar en diez grupos de cuatro ratas: ocho grupos se utilizaron para suministrar los tratamientos (ocho extractos), un grupo como control positivo con 50 mg de captopril/kg de peso (medicamento antihipertensivo que pertenece al grupo terapéutico de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)) y un grupo como control negativo (agua purificada).

Los extractos se disolvieron en agua destilada y se suministraron oralmente 25 mg de extracto liofilizado/kg de peso corporal a cada rata, directamente al estómago mediante una cánula de acero inoxidable de 2 mm de diámetro para evitar pérdidas de las muestras. Los tratamientos positivo y negativo se suministraron de la misma forma. El experimento tuvo una duración de cuatro semanas (16).

Se utilizó un diseño bifactorial teniendo como factores los tipos de extractos (8) y el tiempo de tratamiento (4 semanas). Las variables de respuesta fueron la variación del peso, la disminución de la presión arterial y los niveles de glucosa en sangre.

EFECTO DE *S. REBAUDIANA* EN LA VARIACIÓN DE PESO

Durante las cuatro semanas de tratamiento con los distintos extractos liofilizados se registró semanalmente el peso corporal de cada rata utilizando una balanza digital previamente calibrada. Se tomaron los datos de peso para conocer el efecto de *S. rebaudiana* sobre el control de este parámetro (17).

EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE *S. REBAUDIANA*

Se midió la PA en la base de la cola de las ratas utilizando un esfigmomanómetro modelo Kent Scientific CODA Standar no invasivo para presión, marca Científica Senna (18). El registro se realizó semanalmente durante las cuatro semanas de tratamiento.

EFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DE *S. REBAUDIANA*

Se determinó el efecto agudo de los extractos de *S. rebaudiana* por medio de curvas del test de tolerancia oral a la glucosa (TTG)

los días 1 y 30 del experimento. Las ratas se sometieron a un ayuno de ocho horas y posteriormente recibieron 25 mg/kg del extracto correspondiente y 1 g/kg de almidón como fuente de glucosa; al grupo de control positivo se le administraron 0,5 mg/kg de acarbosa y 1 g/kg de almidón. Se evaluó la variación de los niveles de glucosa a los 15, 30, 45, 60 y 120 min por medio de un glucómetro digital Accu-Chek Active, marca Roche, obteniéndose la sangre por medio de la técnica de la punción de cola (19).

EFFECTO ANTIOXIDANTE DE *S. REBAUDIANA*

A las cuatro semanas de tratamiento las ratas se sacrificaron con 50 mg/kg de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, extrayéndose la sangre por medio de la técnica de la punción cardiaca. Se colocaron las muestras en un tubo "vacutainer" con EDTA como anticoagulante para obtener el plasma. Las muestras se guardaron en un ultracongelador a -70 °C hasta su análisis. Al plasma obtenido se le realizaron las pruebas que se exponen a continuación.

Determinación de peroxidación lipídica

La concentración de malondialdehído (MDA) se determinó utilizando el kit de ensayo OxiSelect™ TBARS Assay Kit MDA Quantitation. Las muestras se hicieron reaccionar con ácido tiobarbitúrico (TBA) a 95 °C y se leyeron en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 220 UV-VIS a 532 nm. El contenido de MDA en los extractos se determinó por comparación con la curva estándar de MDA predeterminada.

Determinación de la actividad de superóxido-dismutasa (SOD)

Para la medición de las unidades de SOD se utilizó el kit de ensayo Calbiochem® Superperoxide Dismutase Assay Kit II. Los sueros se hicieron reaccionar con una sal de tetrazolio para la detección de los radicales superóxido generados por la xantina-oxidasa y la hipoxantina, y se leyeron utilizando un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 220 UV-VIS a 450 nm. Una unidad de SOD se definió como la cantidad de enzima necesaria para exhibir el 50 % de dismutación del radical superóxido.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se procesaron mediante la estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar). Para cada una de las pruebas *in vivo* (efecto en la variación del peso, antihipertensivo y antihiper glucemiantes) se realizó un análisis de la varianza de dos vías y se efectuó una comparación de medias por el método de Duncan para establecer las diferencias entre los tratamientos.

RESULTADOS

EFFECTO DE *S. REBAUDIANA* EN LA VARIACIÓN DE PESO

En la tabla I se presentan los pesos y sus variaciones en los grupos de ratas sometidas a los diferentes tratamientos. Se

Tabla I. Pesos (g) y porcentajes de variación del peso de ratas con SM tratadas con extractos liofilizados de *S. rebaudiana* (25 mg/kg) durante cuatro semanas

Tratamientos	Semanas 0-4	% Δ peso
TAMO	452,0 ± 10,6 ^{bc}	5,15
TEMO	464,6 ± 25,8 ^c	1,44
HAMO	460 ± 9,2 ^c	-1,57
HEMO	467 ± 13,1 ^c	1,22
TAMU	456 ± 7,2 ^{bc}	-1,91
TEMU	456,6 ± 11,0 ^{bc}	2,05
HAMU	434,6 ± 8,0 ^{ab}	6,0
HEMU	458 ± 8,0 ^{bc}	4,08
CAPT. 50	470,7 ± 15,3 ^c	-3,12
CONTROL	427,3 ± 7,6 ^a	1,24

^{a-c}Letras diferentes en la misma columna indican diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$). HAMO: extracto acuoso de hojas de Mocochá; HEMO: extracto etanólico de hojas de Mocochá; HAMU: extracto acuoso de hojas de Muna; HEMU: extracto etanólico de hojas de Muna; TAMO: extracto acuoso de tallos de Mocochá; TEMO: extracto etanólico de tallos de Mocochá; TAMU: extracto acuoso de tallos de Muna; TEMU: extracto etanólico de hojas de Muna; CAPT. 50: captoril 50 mg.

observó que el grupo de ratas que recibieron los extractos TAMU y HAMO presentaban una reducción de peso del 1,91 % y 1,57 %, respectivamente, desde el inicio del experimento hasta la semana cuatro. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los tratamientos, siendo el grupo tratado con captopril (control positivo) el que presentó el mayor porcentaje de reducción del peso (3,12 %) al final del tiempo evaluado.

EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE *S. REBAUDIANA*

Los porcentajes normalizados del efecto antihipertensivo sobre la PAS de las ratas por consumo de extractos de *S. rebaudiana*

se presentan en la figura 1. Se puede observar que en la primera semana de suministro de los tratamientos, TEMO, TAMU (Fig. 1B) y HEMU mostraron una reducción del 25,50 %, 22,78 % y 17,70 %, respectivamente. No obstante, al finalizar el periodo de cuatro semanas de tratamiento, los extractos HEMU y HAMU fueron los que proporcionaron los mayores efectos antihipertensivos, del 30,47 % y 29,31 %, respectivamente (Fig. 1A).

Los porcentajes normalizados del efecto antihipertensivo sobre la PAD de las ratas, indicados en la figura 2, señalaron que el extracto TEMO, en la primera semana de suministro del tratamiento, fue el que proporcionó el mayor efecto antihipertensivo, con una reducción de la PAD del 23,48 %. Sin embargo, los extractos HEMU, HAMU (Fig. 2A) y TAMU (Fig. 2B) fueron los tratamientos que mostraron mayores efectos antihipertensivos al finalizar el

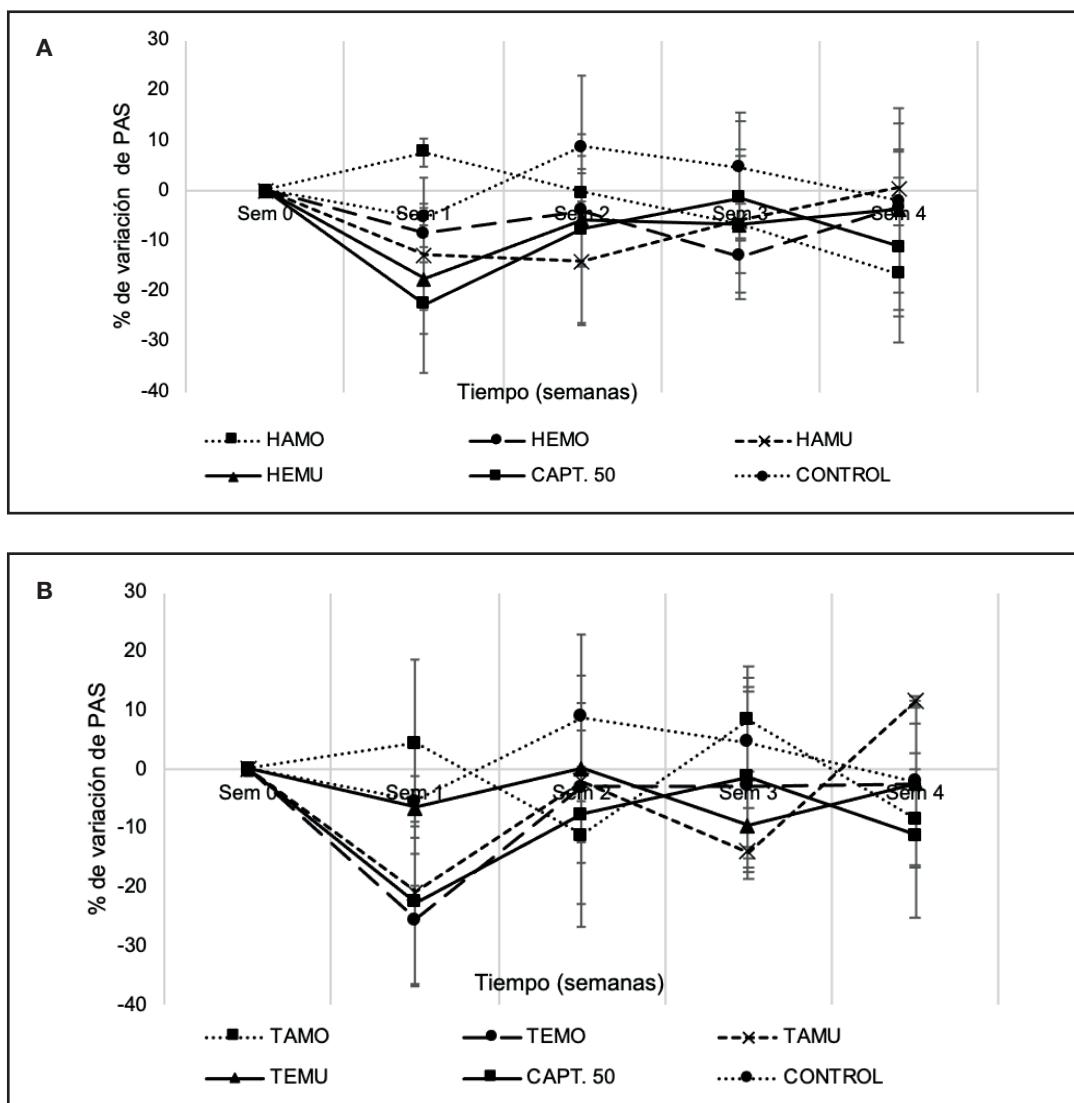


Figura 1.

Porcentajes normalizados de PAS en ratas con SM tratadas con extractos de *S. rebaudiana* (25 mg/kg) durante cuatro semanas: A. Extracto de hojas. B. Extracto de tallos. Prueba de Duncan ($p < 0,05$).

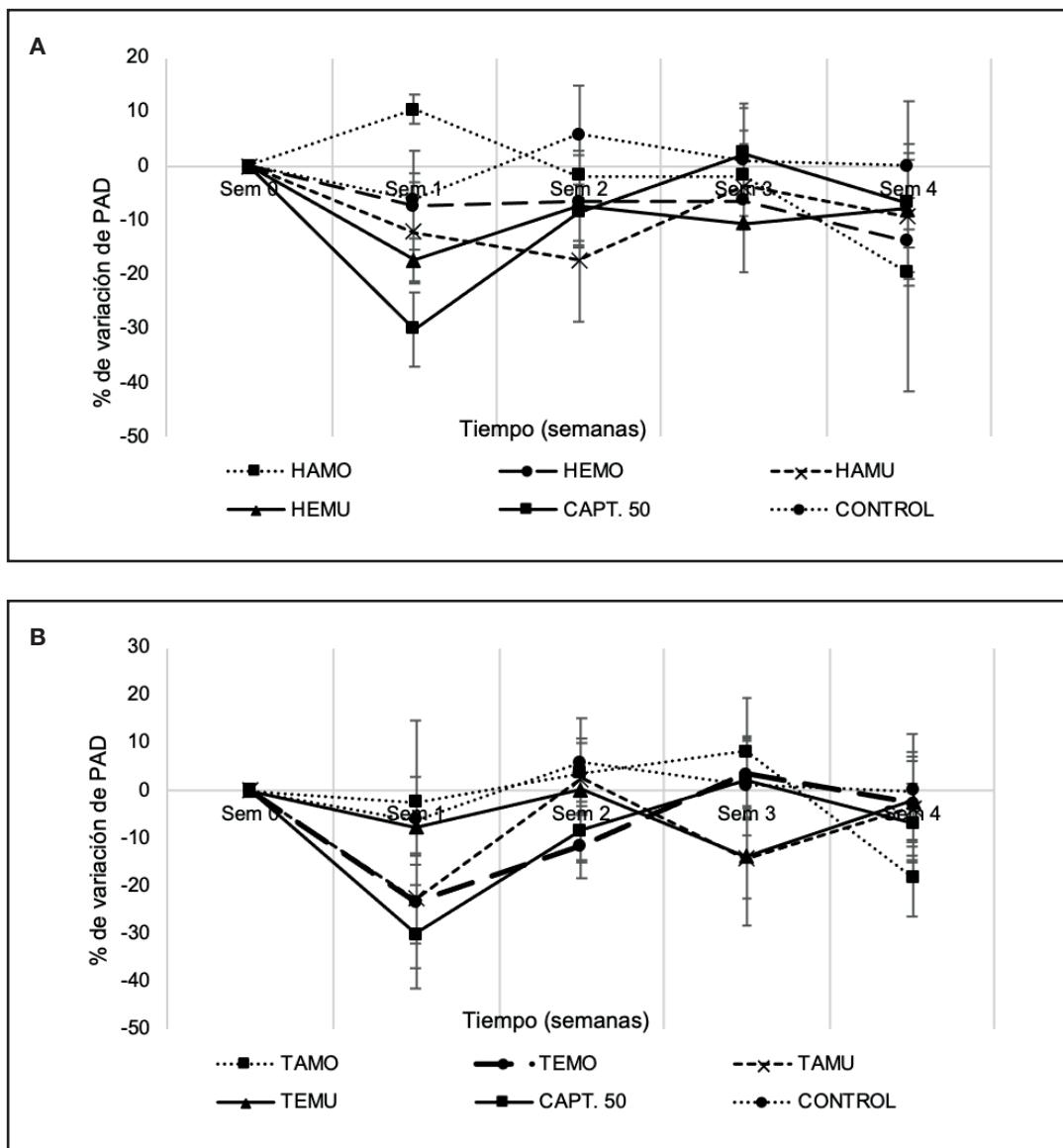


Figura 2.

Porcentajes normalizados de PAD en ratas con SM tratadas con extractos de *S. rebaudiana* (25 mg/kg) durante cuatro semanas: A. Extracto de hojas; B. Extracto de tallos. Prueba de Duncan ($p < 0,05$).

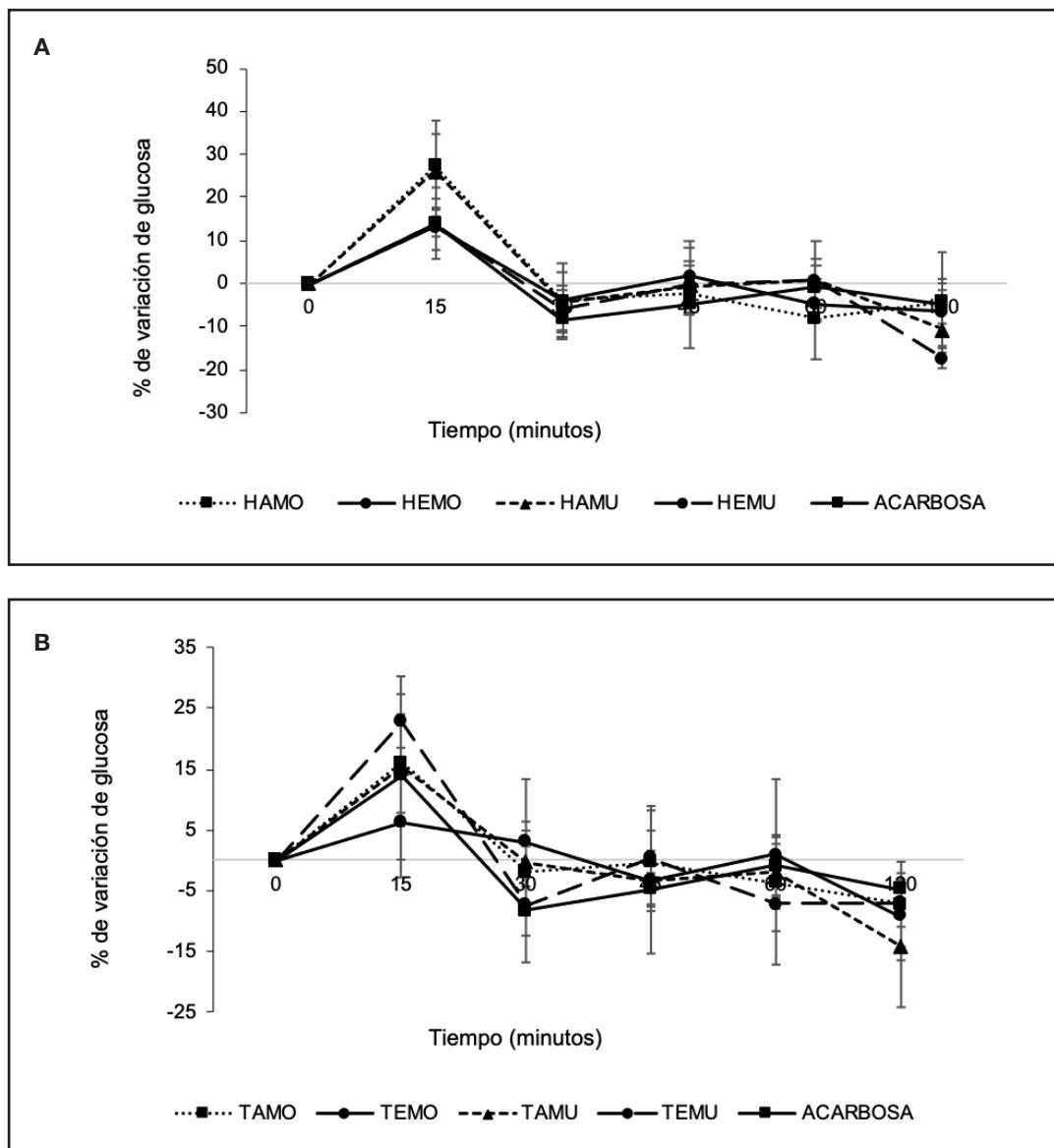
tiempo de tratamiento, con un 36,98 %, 36,69 % y 34,56 % de reducción, respectivamente.

EFFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DE *S. REBAUDIANA*

En la figura 3 se presentan los porcentajes normalizados del TTOG realizado el primer día de tratamiento, observándose que los extractos HAMO (Fig. 3A) y TEMU (Fig. 3B) mostraron un efecto antihiperglucemiante destacable a los 45 y 60 minutos, con una

reducción del 8,2 % y 7,17 %, respectivamente. Sin embargo, el extracto HEMU fue el que mostró un mayor efecto, con una reducción total del 10,94 % a los 120 minutos.

Los resultados del TTOG realizado después de 30 días de tratamiento (Fig. 4), indicaron que del minuto 30 al 45 de la prueba, los extractos TEMU y HAMU obtuvieron una reducción de los niveles de glucosa del 10,73 % y 9,97 %, respectivamente. Sin embargo, los extractos que presentaron un mayor efecto antihiperglucemiante fueron el HEMU, con una disminución del 14,83 %, y el HAMO, con reducción del 14,40 % a los 45 y 120 minutos, respectivamente (Fig. 4A).

**Figura 3.**

Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en ratas con SM. Los valores representan la media ± EEM ($n = 4$) del porcentaje de variación de la glucosa después de la administración de 1 g/kg de almidón, 0,5 mg/kg de acarbosa y 25 mg/kg de cada extracto liofilizado, evaluado durante 120 min. Día 1: A. Extracto de hojas; B. Extracto de tallos. Prueba de Duncan ($p < 0,05$).

EFFECTO ANTIOXIDANTE DE *S. REBAUDIANA*

Determinación de la peroxidación lipídica

Se observó que los valores de malondialdehído (MDA) del plasma sanguíneo de las ratas del grupo de control negativo (ratas a las que se administró por vía oral agua purificada) fueron mayores, encontrándose diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$) con los distintos extractos de *S. rebaudiana*. Los tratamientos que mostraron un menor contenido de MDA fueron TEMO, TAMO y HEMO, con 7,0, 7,3 y 7,9 μ M, respectivamente, mientras que

los tratamientos con una mayor concentración de MDA fueron los extractos HAMU (17,0 μ M) y HAMO (16,5 μ M) (Fig. 5).

Determinación de la actividad de superóxido-dismutasa (SOD)

En la figura 6 se observa que los tratamientos con mayor contenido de la enzima SOD fueron los extractos TAMO, TEMO, TEMU y HEMU. Estos resultados indicaron una tendencia a un mayor contenido de la enzima en los extractos de los tallos obtenidos

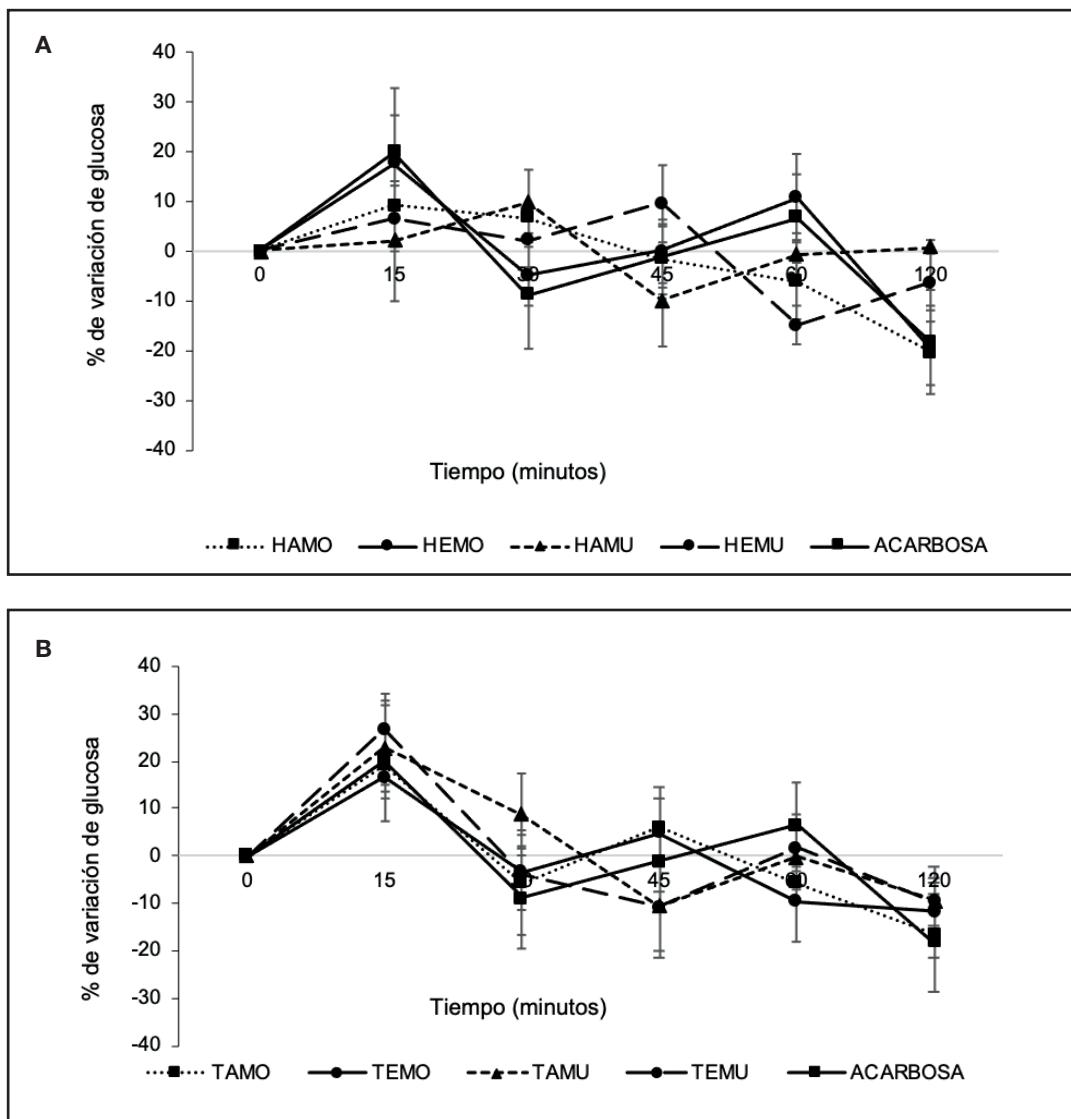


Figura 4.

Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en ratas con SM. Los valores representan la media \pm EEM ($n = 4$) del porcentaje de variación de la glucosa después de la administración de 1 g/kg de almidón, 0,5 mg/kg de acarbosa y 25 mg/kg de cada extracto. Día 30: A. Extracto de hojas; B. Extracto de tallos. Prueba de Duncan ($p < 0,05$).

por extracción etanólica, y un menor contenido en los extractos de hojas obtenidos por extracción acuosa (HAMO, HEMO, HAMU y TAMU). El grupo de control negativo al que se suministró agua purificada fue el que presentó el menor contenido de la enzima.

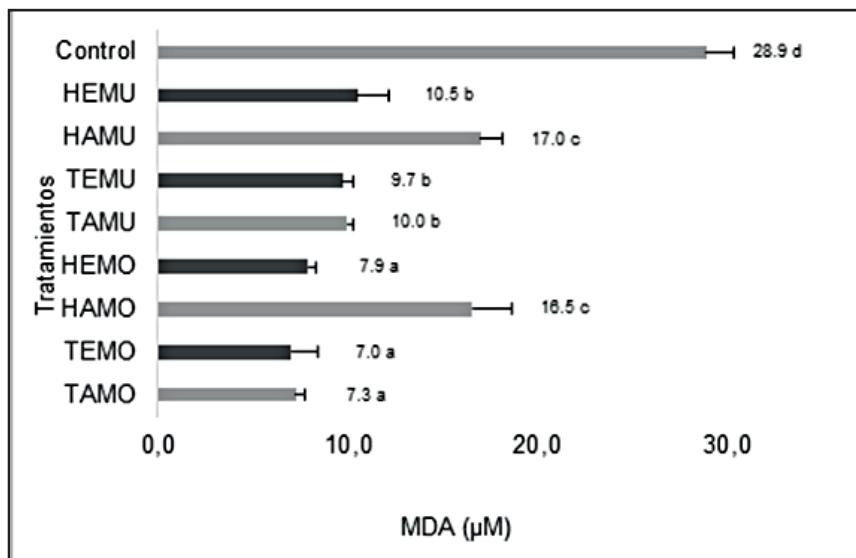
DISCUSIÓN

EFFECTO DE *S. REBAUDIANA* EN LA VARIACIÓN DEL PESO

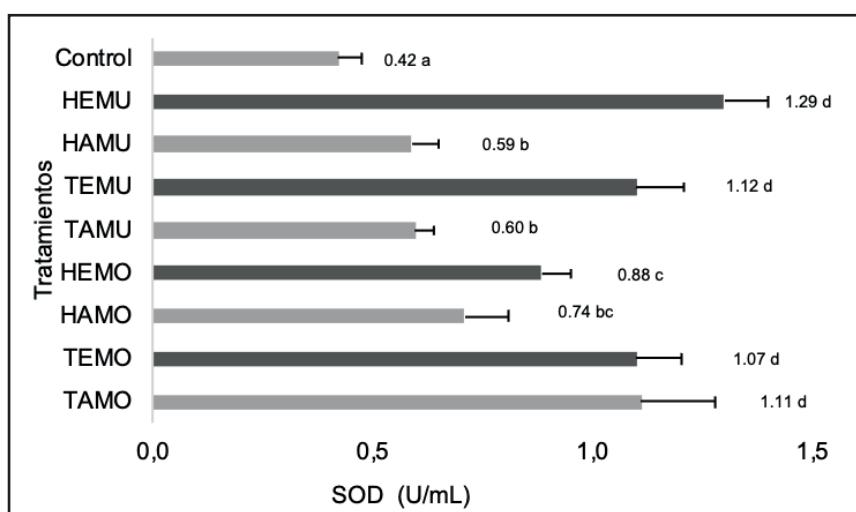
La reducción de peso de las ratas sometidas a los tratamientos fue menor a la reportada por Dutta y cols. (12), que administraron

durante 21 días extractos acuosos de *S. rebaudiana* a ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina, obteniendo reducciones del peso del 5,58, 12,16 y 13,20 % con dosis de 2, 5 y 10 mg/kg, respectivamente. Sin embargo, otros estudios han reportado incrementos del peso del 18,75 % en ratones diabéticos inducidos con aloxano al suministrar un extracto metanólico de *S. rebaudiana* (16).

La diferencia entre los resultados encontrados en el presente estudio y los obtenidos por Dutta y cols. (12) y Singh y cols. (16) probablemente se debió a que el proceso de inducción del SM (aumento de peso, HTA y DM) fue por modificación nutricional y no por inducción farmacológica. Otro factor a considerar y que pudo afectar a la pérdida de peso de las ratas que consumieron los diferentes tratamientos fue que, durante las cuatro semanas

**Figura 5.**

Concentración de MDA en el plasma sanguíneo de ratas en tratamiento durante cuatro semanas con 25 mg/kg de extractos acuosos y etanólicos de hojas y tallos de *S. rebaudiana*. ^{a-d}Letras diferentes indican una diferencia estadística ($p < 0,05$).

**Figura 6.**

Unidades de SOD encontradas en el plasma sanguíneo de ratas en tratamiento durante cuatro semanas con 25 mg/kg de extractos acuosos y etanólicos de hojas y tallos de *S. rebaudiana*. ^{a-d}Letras diferentes indican una diferencia estadística ($p < 0,05$).

del experimento, además del suministro de 25 mg/kg de extracto liofilizado se continuó con el consumo de agua con sacarosa (20 %) para tener un modelo y datos que se asemejaran a los de la realidad de la población, ya que es común que las personas, además de tomar sus medicamentos para controlar trastornos metabólicos, continúen con una dieta generalmente alta en calorías.

Sé observa en la tabla I que, a pesar del consumo continuo de sacarosa, las ratas no mostraron un aumento marcado del peso y que incluso, con algunos de los extractos, se obtuvo una disminu-

ción del peso, lo que representaría un efecto benéfico por el consumo de *S. rebaudiana* para las personas con sobrepeso u obesidad.

EFEITO ANTIHIPERTENSIVO DE *S. REBAUDIANA*

Los metabolitos secundarios, como los flavonoides presentes en los extractos de *S. rebaudiana*, pudieron contribuir al efec-

to antihipertensivo encontrado, ya que se ha reportado que son capaces de captar y neutralizar radicales libres y que, además, son potentes antioxidantes e inhibidores de las enzimas dependientes de zinc (20).

Los extractos se obtuvieron de una variedad criolla en cuyas hojas se ha documentado un alto contenido en fitoquímicos, específicamente una elevada concentración de flavonoides (quercetina, apigenina y luteolina) y esteviósido; sin embargo, los tallos no presentaron altas concentraciones de dichos compuestos (21). A estos metabolitos secundarios se les confiere diversas aplicaciones terapéuticas, como la reducción de la HTA (21), por lo que el mayor efecto antihipertensivo que mostraron los extractos de hojas con respecto a los tallos pudo deberse a la mayor concentración de metabolitos secundarios.

Melis (22), en un estudio realizado con ratas Wistar sanas a las que administró 2 mL de extracto acuoso de *S. rebaudiana* (66,7 g de hojas secas/100 mL de solución) dos veces al día durante 40 días, encontró una reducción de la presión arterial media (PAM) del 18,63 %. Dicho valor fue inferior al obtenido en nuestro estudio ya que, a diferencia del trabajo realizado por dicho autor, en este trabajo se utilizaron ratas con SM inducido por modificación nutrimental, obteniéndose niveles de PA alterados.

Por otro lado, Jeppesen y cols. (23) administraron 0,025 g/kg de esteviósido puro (99,6 %) por vía oral a ratas diabéticas de tipo 2 (Goto-Kakizaki) durante seis semanas, encontrando que el esteviósido obtuvo una reducción de los niveles de PAS y PAD del 6,90 % y 7,5 %, respectivamente, muy por debajo de los niveles de reducción de la PA encontrados en este trabajo, en el cual se administraron a cada rata 25 mg/kg de peso corporal de extractos de *S. rebaudiana* diariamente. Debido a que *S. rebaudiana* contiene diversos metabolitos además de los glucósidos, la reducción de la HTA encontrada por el suministro de los extractos pudo deberse no solo a una molécula en particular sino al cúmulo de metabolitos presentes, que pudieron actuar en conjunto y con diversos mecanismos de acción para conseguir un efecto antihipertensivo más eficaz.

Existen diversos mecanismos de acción por los que una molécula puede actuar para producir efectos antihipertensivos. Melis (22) reportó que el extracto de *S. rebaudiana* induce la diuresis y la natriuresis con un aumento de la tasa de filtración glomerular, encontrando que estos efectos probablemente están relacionados con cambios en la actividad de las prostaglandinas. Lee y cols. (24) reportaron que el esteviósido causa vasorrelajación por medio de la inhibición del flujo de calcio dentro de la célula (calcioantagonista), y Chan y cols. (25) indicaron que el tratamiento crónico de ratas con *S. rebaudiana* durante 40 y 60 días aumenta de manera significativa la excreción de sodio y agua.

EFFECTO ANTIHIPERGLUCEMIANTE DE *S. REBAUDIANA*

El contenido de flavonoides y glucósidos de esteviol presentes en los extractos de *S. rebaudiana* (21) pudo contribuir al efecto

antihiperglucemiante obtenido, encontrándose un mayor efecto con los extractos etanólicos de hojas.

A pesar del efecto antihiperglucemiante obtenido en este trabajo, los resultados fueron menores que los reportados por otros autores. Chang y cols. (26) administraron a ratas Wistar diabéticas (inducidas con estreptozotocina) y resistentes a la insulina (RI) (inducidas con fructosa al 60 %) dosis orales de 0,5 y 5 mg de esteviósido/kg de peso durante cuatro semanas, encontrando una disminución de la glucosa en sangre del 22,6 % al minuto 90 en las ratas con RI alimentadas con fructosa y 5 mg de esteviósido. El mayor efecto antihiperglucemiante encontrado por los autores pudo deberse a que trabajaron con 5 mg de esteviósido puro en comparación con este estudio, en el cual se trabajó con extractos biológicos (19). Los mayores efectos se obtuvieron con los extractos HEMU y HAMO, que aportaron 2,5 y 2,0 mg de esteviósido por cada 25 mg de extracto suministrado, respectivamente.

Se ha reportado que el esteviósido tiene propiedades antihiperglucémicas, estimulando la primera fase de la secreción de insulina y suprimiendo los niveles de glucagón, e induciendo de igual manera los genes de las células β implicados en la glucólisis (23). En otro estudio realizado por Shivanna y cols. (19) con ratas Wistar sanas y alimentadas con una dieta estándar y hojas en polvo de *S. rebaudiana* (4 %), fibra y polifenoles extraídos de la planta (apigenina-7-O-glucósido, luteolina-7-O-rutinosido, quercetina-3-O-oxilósido y ácido cafeico) durante 30 días, encontraron que el consumo de hojas de *S. rebaudiana* y polifenoles disminuyó los niveles de glucosa en las ratas en un 36 % y 64 %, respectivamente.

Los resultados encontrados por Shivanna y cols. (19) fueron mayores que los reportados por Chang y cols. (26), quienes administraron esteviósido puro; esto podría deberse a la acción antidiabética de uno o más metabolitos secundarios presentes en las hojas de *S. rebaudiana* y a los polifenoles extraídos. La diferencia entre los trabajos anteriores y el presente estudio pudo deberse a que la diabetes de las ratas no fue inducida con un fármaco que ocasiona valores elevados de glucosa en sangre sino mediante modificaciones nutricionales e inducción paulatina de la resistencia a la insulina y la DM2, apegándose más a la realidad de esta enfermedad, una problemática clínica que afecta al 95 % de la población.

EFFECTO ANTIOXIDANTE DE *S. REBAUDIANA*

Determinación de la peroxidación lipídica

Los resultados obtenidos en este estudio con los distintos tratamientos fueron mayores a los reportados por Singh y cols. (16), que administraron extracto metanólico de hojas de *S. rebaudiana* a ratones con diabetes inducida con aloxano, encontrando concentraciones de MDA en los tejidos hepáticos, pancreáticos y renales de 0,1, 0,2 y 0,15 µM, respectivamente; también a los reportados por AbdElwahab y cols. (27), quienes administraron extractos etanólicos de *S. rebaudiana* a ratas albinas durante

seis semanas, obteniendo concentraciones de MDA en el tejido hepático de 0,19, 0,19 y 0,23 µM en los grupos control, el grupo sano con *S. rebaudiana* y el grupo diabético con *S. rebaudiana*, respectivamente.

La diferencia entre estos resultados pudo deberse a que en ambos trabajos se administraron dosis orales de *S. rebaudiana* (200 y 300 mg/kg) mayores que las empleadas en este estudio, en el cual se administraron 25 mg de extracto/kg de peso. Lo anterior puede indicar que a una mayor dosis de administración de *S. rebaudiana* de manera crónica se produce un mayor efecto protector contra la oxidación lipídica. Otro factor importante que podría estar ocasionando un mayor contenido de MDA en los distintos grupos de ratas utilizadas en el presente estudio fue que, durante las cuatro semanas de administración de los tratamientos de *S. rebaudiana*, los animales continuaron ingiriendo agua azucarada *ad libitum*, lo que ocasionó aumento y desequilibrio de la glucosa sanguínea, originando una mayor cantidad de ROS.

Determinación de la actividad de superóxido dismutasa (SOD)

Shivanna y cols. (19) alimentaron ratas Wistar sanas durante 30 días con una dieta de control estándar suplementada con algún producto de *S. rebaudiana*. Dichos suplementos fueron: hojas en polvo (4 %), fibra y polifenoles (apigenina-7-O-glucósido, luteolina-7-O-rutinósido, quercetina-3-O-oxilósido y ácido cafeico) extraídos previamente de *S. rebaudiana*, encontrándose contenidos de SOD en el hígado de 2,69, 1,21 y 2,72 U/mL, respectivamente, similar a lo reportado en el presente estudio para HEMU.

Karthik y cols. (28) encontraron concentraciones de SOD de 2,31 U/mg en el suero sanguíneo de grupos de ratas albinas tratadas con extracto acuoso de hojas de *S. rebaudiana* (100 mg/kg) durante 10 días. Estos resultados indicaron que cuanto mayor es la dosis de *S. rebaudiana*, antes se puede alcanzar un mayor contenido de esta enzima. Se observó en estudios publicados de Shivanna y cols. (19) y Karthik y cols. (28) que los grupos de control mostraban concentraciones de SOD similares a las de los grupos experimentales; sin embargo, en el presente trabajo, los grupos experimentales mostraron mayor contenido de SOD que el grupo de control. Es bien sabido que, al existir una mayor cantidad de enzima antioxidante en el organismo, existe una mayor protección contra la oxidación y el envejecimiento prematuro, lográndose que las ratas de este estudio, a pesar de continuar su ingestión de agua con sacarosa al 20 % *ad libitum* durante las cuatro semanas de tratamiento, presentaran un mayor contenido de la enzima en comparación con las ratas del grupo de control.

El mayor contenido de esta enzima en los extractos etanólicos pudo deberse a que el etanol extrae mayor contenido de metabolitos secundarios que el agua, ya que los flavonoides, como las flavonas y los flavonoles, se extraen mejor con disolventes de menor polaridad. La presencia de estos metabolitos es importante por sus propiedades medicinales, ya que al ser excelentes captadores de radicales libres pueden coadyuvar a lograr el equilibrio

metabólico en el organismo y evitar la disminución de la enzima antioxidante natural. Diversos estudios les han atribuido la mejoría de enfermedades tales como úlceras, diabetes, inflamación, cáncer, etc. (29,30).

CONCLUSIÓN

Los extractos etanólicos de hojas de *S. rebaudiana* mostraron un efecto antihipertensivo y antihiperglucemiantre, lo que puede respaldar su uso tradicional para el control de enfermedades crónicas no trasmisibles. Las ratas alimentadas con los distintos extractos mostraron un nivel bajo de MDA y un aumento del contenido de SOD en comparación con las ratas que solo tomaron agua purificada, mostrando defensa y protección frente al daño oxidativo. A pesar de los resultados obtenidos, es importante realizar estudios complementarios para determinar el mecanismo de acción de los efectos de las hojas de *S. rebaudiana* Bertoni, los constituyentes y las dosis efectivas, con el fin de dilucidar el efecto reductor de la PA y los niveles de glucosa, así como los posibles efectos secundarios. *S. rebaudiana* podría ayudar a disminuir las cifras de presión arterial y la incidencia de la diabetes, así como a reducir el daño oxidativo, representando una alternativa natural ante el presente conjunto de medicamentos químicos necesarios para combatir el síndrome metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

- Contreras-Leal EA, Santiago-García J. Obesidad, SM y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. Rev biomed 2011;22:103-11.
- Lizarzaburu RJC. Metabolic syndrome: concept and practical application. Anal Fac med 2013;74:315-20. DOI: 10.15381/anales.v74i4.2705
- Carrera-Lanestosa A, Moguel-Ordóñez Y, Segura-Campos MR. Stevia rebaudiana Bertoni: A Natural Alternative for Treating Diseases Associated with Metabolic Syndrome. J Med Food 2017;20(0):1-11.
- Gamal AM, Sabrin RM, Ehab SE, Riham SE. Natural Anti-obesity agents. Bulletin of faculty of pharmacy, Cairo University 2014;52:269-84. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2014.05.001
- Schnell M, Domínguez ZA, Carrera C. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. Anales Venezolanos de Nutrición 2007;20(2):92-8.
- Rivera Dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, Aguilar Salinas CA, Hernández Licona G, et al. (eds.). La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública 2018;31-40.
- Crombet JS, Sellén ES, Barroso PL, Sellén SS. Assessment and diagnosis of high blood pressure. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas 2009;28(1):1-18.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino (2016). Diabetes mellitus e hipertensión arterial en adultos. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSAUT.pdf>
- Cranwell-Bruce LA. Antihypertensives. Medsurg Nursing 2008;17(5):337-41.
- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014;37(1):581-90.
- Dineshkumar B, Analava M, Manjunatha M. Studies on the anti-diabetic and hypolipidemic potentials of mangiferin (Xanthone Glucoside) in streptozotocin-induced Type 1 and Type 2 diabetic model rats. Int J Adv in Pharma Sci 2010;75-85. DOI: 10.5138/ijaps.2010.0976.1055.01009
- Dutta PK, Razu MMT, Alam MK, Awal MA, Mostofa M. Comparative efficacy of aqueous extract of Stevia (*S. rebaudiana* Bertoni) leaves and metformin hydrochloride (Comet®) in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. Int J Biol Res 2010;2(8):17-22.

13. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of Stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabol* 2004;53:73-6. DOI: 10.1016/j.metabol.2003.07.013
14. Durán AS, Rodríguez NMP, Cordón AK, Record CJ. Stevia (*S. rebaudiana*), non-caloric natural sweetener. *Rev Chil Nutr* 2012;39:203-306.
15. Aranda-González I, Barbosa-Martín E, Toraya-Avilés R, Segura-Campos M, Moguel-Ordoñez Y, Betancur-Ancona D. Evaluación de la inocuidad de Stevia rebaudiana Bertoni cultivada en el sureste de México como edulcorante de alimentos. *Nutr Hosp* 2014;30(3):594-601.
16. Singh S, Garg V, Yadav D. Antihyperglycemic and antioxidative ability of *S. rebaudiana* (Bertoni) leaves in diabetes induced mice. *Int J Pharmacy and Pharm Sci* 2013;5:297-302.
17. Sumon MH, Mostofa M, Jahan MS, Kayesh MEH, Haque MA. Comparative efficacy of powdered form of Stevia (*S. rebaudiana* Bertoni) leaves and glimepiride in induced diabetic rats. *J Bangl Vet Med* 2008;6:211-5. DOI: 10.3329/bjvm.v6i2.2338
18. Herrera FC, Betancur DA, Segura CMR. Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos. *Nutr Hosp* 2014;29(1):10-20.
19. Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *S. rebaudiana*. *J Diab and Its Comp* 2012;6:1-12.
20. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Revisión. *Nutr Hosp* (2002);17:271-8.
21. Carrera-Lanestosa A, Segura-Campos MR, Coral-Martinez T, Ruiz-Ciau D, Araujo-León A, Betancur-Ancona D, et al. Development and validation of a chromatographic method to identify and quantify the flavonoids extracted from *S. rebaudiana* Bertoni. *Bulgarian Chemical Communications* 2019;51(1):80-7.
22. Melis MS. Chronic administration of aqueous extract of Stevia rebaudiana in rats: renal effects. *J Ethnopharmacol* 1995;47:129-34. DOI: 10.1016/0378-8741(95)01271-E
23. Jeppesen PBS, Gregersen SED, Rolfsen M, Jepsen M, Colombo A, Agger J, et al. Antihyperglycemic and Blood Pressure-Reducing Effects of Stevioside in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat. *Metabol* 2003;52:372-8. DOI: 10.1053/meta.2003.50058
24. Lee C, Wong K, Liu J, Chen Y, Cheng J, Chan P. Inhibitory Effect of Stevioside on Calcium Influx to Produce Antihypertension. *Planta Med* 2001;67:196-799. DOI: 10.1055/s-2001-18841
25. Chan P, De-Yi X, Ju-Chi L, Yi-Jen C, Tomlinson B, Wen-Pin H, et al. The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1998;63:1679-84. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00439-1
26. Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res* 2005;37:610-6. DOI: 10.1055/s-2005-870528
27. Abd Elwahab AH, Yousuf AF, Ramadan BK, Elimam H. Comparative Effects of Stevia rebaudiana and Aspartame on hepato-renal function of diabetic rats: Biochemical and Histological Approaches. *J Appl Pharm Sci* 2017;7:034-42.
28. Karthik M, Jeyachandran R. Hepatoprotective Effects of Stevia rebaudiana Bertoni Leaf Extract in CCl₄-Induced Liver Injury in Albino Rats. *Med and Aromatic plant Sci and Bio* 2009;3:59-61.
29. Sandhar HK, Kumar B, Prasher S, Tiwari P & Salham P. A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids. *Inter Phrm Sci* 2011;1:25-41.
30. Ibrahim RM, El-Halawany AM, Saleh DO, El-Shabrawy OAE, El-Hawary SS. HPLC-DAD-MS/MS profiling of phenolics from *Securigera securidaca* flowers and anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic activities. *Rev Brasileira de Farmacognosia* 2015;25:134-41. DOI: 10.1016/j.bjp.2015.02.008



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Efecto de una dieta de patrón mediterráneo en la respuesta metabólica secundaria a la pérdida de peso; papel del polimorfismo de un único nucleótido (rs16147) del gen del neuropéptido Y

Effect of a Mediterranean-pattern diet on the metabolic response secondary to weight loss; role of the single nucleotide polymorphism (rs16147) of neuropeptide Y

David Primo, Olatz Izaola, Juan José López, Emilia Gómez, Ana Ortolá, Esther Delgado, Gonzalo Díaz, Beatriz Torres y Daniel Antonio de Luis

Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Resumen

Introducción y objetivos: los estudios de intervención que evalúan el efecto del rs16147 sobre la respuesta metabólica y el cambio de peso después de una intervención dietética son escasos. En este trabajo evaluamos el papel de la variante genética rs16147 en los efectos metabólicos que produce una dieta hipocalórica de patrón mediterráneo y alto contenido en omega-9.

Material y métodos: se reclutó una muestra de 363 sujetos obesos. En la visita basal, los pacientes se asignaron aleatoriamente, durante 12 semanas, a recibir una de dos dietas: dieta M, de patrón mediterráneo, o dieta C, hipocalórica estándar. En todos ellos se determinaron, en el momento basal y a las 12 semanas, una serie de variables bioquímicas y antropométricas, realizándose el genotipado de la variante rs16147.

Resultados: en todos los sujetos y con ambas dietas mejoraron los parámetros de adiposidad, tensión arterial y leptina circulante. En los sujetos obesos con el alelo menor (A), los niveles de insulina (GG vs. GA + AA) ($-0,9 \pm 1,1$ UI/L vs. $-4,4 \pm 1,0$ UI/L; $p = 0,01$) y HOMA-IR ($-0,3 \pm 0,1$ unidades vs. $-1,2 \pm 0,3$ unidades; $p = 0,02$) disminuyeron significativamente con la dieta M. Los sujetos portadores del alelo menor tras la dieta C mostraron una disminución significativa de los niveles de insulina basal (GG vs. GA + AA) ($0,7 \pm 0,3$ UI/L vs. $-2,2 \pm 0,9$ UI/L; $p = 0,02$) y HOMA-IR ($-0,3 \pm 0,2$ unidades vs. $-0,7 \pm 0,1$ unidades; $p = 0,01$). Esta disminución de los niveles de insulina circulante y HOMA-IR en los pacientes con alelo A fue significativamente superior con la dieta M que con la dieta C.

Conclusiones: el alelo A de la variante rs16147 se relaciona con una mejor respuesta metabólica, en términos de resistencia a la insulina e insulina basal secundaria a la pérdida de peso, a dos dietas hipocalóricas, siendo superior el efecto obtenido con una dieta de patrón mediterráneo.

Abstract

Background and aims: intervention studies that evaluate the effect of rs16147 on metabolic response and weight change after dietary intervention are scarce. We propose to evaluate the role of the rs16147 genetic variant in the metabolic effects produced by a hypocaloric Mediterranean-pattern diet with high content of omega-9.

Material and methods: a sample of 363 obese subjects was recruited. At the baseline visit the patients were randomly assigned to one of two hypocaloric diets for 12 weeks (diet M, Mediterranean pattern; diet C, standard hypocaloric). All patients, at baseline and at 12 weeks, had biochemical and anthropometric variables measured, and genotyping performed for the rs16147 variant.

Results: in all subjects, and with both diets, the parameters of adiposity, blood pressure, and circulating leptin improved. In obese subjects with allele (A) insulin levels (GG vs. GA + AA) ($-0,9 \pm 1,1$ IU/L vs. $-4,4 \pm 1,0$ IU/L; $p = 0,01$) and HOMA-IR ($-0,3 \pm 0,1$ units vs. $-1,2 \pm 0,3$ units; $p = 0,02$) decreased significantly with diet M. Subjects carrying the minor allele showed a significant decrease in basal insulin levels (GG vs. GA + AA) ($0,7 \pm 0,3$ IU/L vs. $-2,2 \pm 0,9$ IU/L; $p = 0,02$) and HOMA-IR ($-0,3 \pm 0,2$ units vs. $-0,7 \pm 0,1$ units; $p = 0,01$) after diet C. This decrease in circulating insulin and HOMA-IR levels in patients with allele A was significantly higher with diet M than with diet C.

Conclusions: the A allele of the rs16147 variant produces a better metabolic response in terms of insulin resistance and basal insulin secondary to weight loss with two different hypocaloric diets in obese subjects, with improvement being higher with the Mediterranean diet.

Keywords:

rs16147. Gen NPY.
SNPs. Adipocitoquinas.
Dieta mediterránea.

Recibido: 13/11/2019 • Aceptado: 12/01/2020

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

Primo D, Izaola O, López JJ, Gómez E, Ortolá A, Delgado E, Díaz G, Torres B, de Luis DA. Efecto de una dieta de patrón mediterráneo en la respuesta metabólica secundaria a la pérdida de peso; papel del polimorfismo de un único nucleótido (rs16147) del gen del neuropéptido Y. Nutr Hosp 2020;37(4):742-749

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02941>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema de salud importante a nivel mundial con importantes comorbilidades asociadas, como diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión, hiperlipemia y eventos cardiovasculares. Los tratamientos de pérdida de peso dirigidos a reducir la ingesta de energía y los medicamentos han mostrado tener una eficacia relativa, en parte debido no solo a los condicionantes sociales y culturales que modulan la ingesta, sino también por los sistemas de control central que regulan el metabolismo y la homeostasis energética. Algunos estudios previos han mostrado un papel fundamental del neuropéptido Y (NPY) en el control de la ingesta y en la obesidad (1,2). En el núcleo arqueado del hipotálamo existen dos poblaciones neuronales principales, una de ellos aumenta el apetito, expresando el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada agouti, y el otro presenta neuronas anorexigénicas que producen pro-opiomelanocortina (POMC) (3).

En este sistema hipotalámico se han descrito polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el propio gen *NPY*, siendo el más frecuente el rs16147 (G-399A) (4). Esta variante genética está situada en la región promotora del gen *NPY*, produciéndose una sustitución de G por A (G como alelo mayor y A como alelo menor). Se ha demostrado que este SNP está relacionado con los niveles séricos de NPY (5), siendo el responsable casi de la mitad de la variación observable en la expresión de este péptido (6). Incluso en algunos trabajos descriptivos se ha relacionado esta variante genética con diversos trastornos metabólicos (7,8).

Como hemos referido previamente, la intervención dietética es la principal herramienta terapéutica de la obesidad con el fin de generar una pérdida de peso saludable, sobre todo siguiendo el patrón de la dieta mediterránea (9). Los estudios de intervención que evalúan el efecto del rs16147 sobre la respuesta metabólica y el cambio del peso después de una intervención dietética son escasos. En el ensayo POUNDS LOST (10), la variante rs16147 del gen *NPY* modulaba el cambio en la adiposidad abdominal en respuesta a cuatro intervenciones hipocalóricas diferentes. En otro ensayo de intervención (11) se demostró que esta variante genética modifica la respuesta bioquímica que produce la ingesta de cáscara de *Plantago ovata* durante 8 semanas. En otro trabajo posterior de intervención a corto plazo (12 semanas) con una dieta hipocalórica estándar (12) se observó que el SNP rs16147 había afectado a la variación de la circunferencia de la cintura, la resistencia a la insulina y los niveles de interleucina 6 tras la pérdida de peso. En otro estudio de 3 meses, dos dietas hipocalóricas con diferentes distribuciones de macronutrientes (bajas en carbohidratos frente a bajas en grasas) produjeron una pérdida de peso similar, con una reducción significativa de la resistencia a la insulina entre los sujetos con el alelo menor (13). Estos resultados fueron replicados en un ensayo de 9 meses con una restricción calórica superior a la de los estudios anteriores (1000 calorías al día) (14).

Teniendo en cuenta los antecedentes previos, nos proponemos evaluar el papel de la variante genética rs16147 en los efectos metabólicos que produce una dieta hipocalórica, en este caso de patrón mediterráneo y alto contenido en omega-9.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio de investigación se han reclutado 363 pacientes obesos de raza caucásica mediante un método consecutivo no probabilístico de muestreo entre los sujetos enviados por los médicos de Atención Primaria a las consultas de la especializada de nuestra Área de Salud. Todo el trabajo se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki. Por otra parte, el comité local de ética aprobó todos los procedimientos y todos los sujetos firmaron un consentimiento informado.

A continuación se exponen los criterios de exclusión que se aplicaron en el estudio: realización de una dieta durante los 6 meses anteriores al estudio, presencia de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares inestables, motivación insuficiente para seguir un tratamiento dietético y consumo habitual de cualquiera de los siguientes medicamentos: metformina, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa de tipo IV, tiazolidinedionas, análogos de GLP-1, inhibidores de sGLT2, insulina, glucocorticoides, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, medicamentos psicoactivos, estatinas y otros medicamentos lipídicos. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: presencia de obesidad determinada por un índice de masa corporal > 30 kg/m² y una edad comprendida entre 18 y 70 años.

Se recogieron muestras de sangre venosa en tubos tratados con EDTA tras un período de ayuno de 10 horas. La glucosa basal, proteína C-reactiva (PCR), insulina, resistencia a la insulina (HOMA-IR), colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y adipocitoquinas séricas (leptina, adiponectina y resistina) se midieron al inicio del estudio y se repitieron después de 12 semanas. Los parámetros antropométricos (peso, talla, circunferencia de la cintura y masa grasa por bioimpedancia monofrecuencia) y la presión arterial también se midieron en ambos puntos de corte. Se evaluó el genotipo del polimorfismo del gen *NPY* (rs16147).

INTERVENCIÓN DIETÉTICA

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de las dos dietas durante un período de 12 semanas (dieta M, hipocalórica con patrón mediterráneo; dieta C, hipocalórica de control). Ambas dietas se diseñaron para proporcionar una restricción calórica aproximada de 500 cal/día sobre el gasto total de energía estimado individualmente, una de ellas con un patrón de dieta mediterránea (consumo de aceite de oliva de 60 ml al día, dos raciones de pescado azul a la semana, consumo de carnes no rojas, 3-5 raciones de fruta y verdura fresca diarias, 2 raciones de leguminosas a la semana) frente a una dieta de control (Tabla I). El programa de ejercicios consistía en realizar ejercicio aeróbico al menos 3 veces por semana (60 minutos cada vez). Los registros de la ingesta dietética diaria durante tres días, incluido un día de fin de semana, se evaluaron con un programa informático (Calculadora de dietas®, www.ienva.org), utilizando como refe-

Tabla I. Composición de ambas dietas

	Dieta M (n = 177)	Dieta C (n = 186)
Energía (cal/día)	1498	1475
Carbohidratos (g/día)	177,1	181,1
Carbohidratos (%VCT)	46,6	47,5
Grasas (g/día)	56,8	56,8
Grasas (%VCT)	34,4	34,1
Grasas monoinsaturadas, %	67,5	55,5
Grasas polinsaturadas, %	10,8	22,7
Grasas saturadas %	21,7	21,8
Proteínas (g/día)	70,7	74,3
Proteínas (%VCT)	19,2	19,9

VCT: valor calórico total.

rencia las tablas nacionales de composición de alimentos (15). Un investigador verificó el cumplimiento de ambas dietas cada 7 días con una llamada telefónica.

PARÁMETROS DE ADIPOSIDAD CORPORAL Y TENSIÓN ARTERIAL

El peso corporal y la circunferencia de la cintura se midieron por la mañana, antes del desayuno, al inicio y a las 12 semanas de seguimiento. El índice de masa corporal se calculó con la fórmula: peso corporal en kilogramos/altura² en metros. La circunferencia de la cintura se midió en el diámetro más estrecho, entre el apéndice xifoideo y la cresta ilíaca. La impedancia eléctrica monofrecuencia (50 KHz) se utilizó para medir la composición corporal con una precisión de 50 g (16) y en condiciones de ayuno de 10 horas, con abstención de toma de alcohol y actividad física durante esas horas previas. La presión arterial se midió tres veces, después de un descanso de 10 minutos, con un esfigmomanómetro de mercurio y se promediaron los valores (Omrom, LA, CA).

DETERMINACIONES DE LABORATORIO

La insulina se determinó mediante radioinmunoanálisis (RIA Diagnostic Corporation, Los Angeles, CA, EUA) con una sensibilidad de 0,5 mUI/L (rango normal, 0,5-30 mUI/L) (17); los niveles de glucosa en plasma se midieron usando un método automatizado de glucosa-oxidasa (Glucose Analyser 2, Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA) y se calculó la resistencia a la insulina (HOMA-IR) usando estos valores (17) con la fórmula: insulinax-glucosa / 22,5. Las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos se determinaron mediante un ensayo colorimétrico enzimático (Technicon Instruments, Ltd., New York, NY, EE. UU.). El colesterol HDL se determinó enzimáticamente en el sobrenadante después de la precipitación de otras lipoproteínas con

dextrano sulfato-magnesio. El colesterol LDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald (colesterol LDL = colesterol total - HDL colesterol – triglicéridos / 5) (19).

Con respecto a las determinaciones de adipocitoquinas séricas, estas se realizaron mediante enzimoinmunoensayo (ELISA). Para la determinación de la leptina se utilizó el kit comercial Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, EUA, con un CV % del 3,5 % (20). Para determinar la resistina se utilizó el kit comercial Biovendor Laboratory, Inc., Brno, República Checa) con un CV % del 3,2 % (21); por último, para la adiponectina se usó el R&D Systems, Inc., Minneapolis, EUA (DRP300), con un CV % del 3,8 % (22). La PCR se determinó por inmunoturbimetría (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), con un CV % del 2,8 %.

GENOTIPADO DEL POLIMORFISMO DEL GEN NPY

El ADN genómico se extrajo de sangre centrifugada mediante un kit comercial (Biorad, LA, CA, EUA). Los cebadores se diseñaron con el programa Sequenom Assay Design v.4 (SEQUENOM, Inc. San Diego, CA, EUA). El genotipado del polimorfismo rs16147 se realizó mediante el análisis en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa. Esta reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se llevó a cabo con 20-25 ng de ADN genómico, 0,1-0,15 µl de cada uno de los oligonucleótidos de fondo para rs16147 (*primer forward: 5'-ACGTTGGATGCACAAAGAGGATTCAAGGTGC -3'* and *reverse 5'-ACGTTGGATGAGCCCAGACGATTCTTGTG -3'* en un volumen final de 2 µl (Termociclador Lifetecnologies, LA, CA, EUA). El equilibrio de Hardy Weinberg se calculó con una prueba estadística (chi cuadrado). La variante del gen NPY estaba en equilibrio de Hardy Weinberg ($p = 0,48$).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comparación de las variables categóricas se evaluó mediante la prueba del chi cuadrado. Las variables numéricas con distribución normal se analizaron con una prueba t de Student de dos colas. Las variables no paramétricas se analizaron con la prueba de Wilcoxon. El análisis estadístico para evaluar la interacción entre el gen y la dieta se realizó mediante un ANCOVA. El análisis estadístico se realizó para el AG y AA combinado como grupo y el genotipo GG como segundo grupo, con un modelo dominante. El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias de más de 2 UI/L en la modificación de los niveles de insulina con una potencia del 90 % y una significación del 5 % ($n = 175$ en cada grupo de dieta). Un valor $p < 0,05$ se consideró significativo. La versión 15.0 del SPSS (IL, EUA) se ha utilizado para realizar el análisis estadístico.

RESULTADOS

Un total de trescientos sesenta y tres obesos fueron incluidos en el estudio. La edad media de la muestra fue de $48,2 \pm 8,9$

años y el IMC medio fue de $36,3 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$, con un total de 102 varones (25,3 %) y 261 mujeres (74,7 %). Todos los pacientes obesos reclutados completaron las 12 semanas de intervención nutricional en ambas ramas (dieta M vs. dieta C). Un total de 85 pacientes (23,4 %) presentaban el genotipo GG (grupo con alelo mayor) y 278 (76,6 %) presentaban el genotipo GA (192 pacientes, 52,8 %) o AA (86 pacientes, 24,8 %) (grupo alelo menor). La distribución por sexos fue similar en ambos grupos, varones (25,8 % vs. 24,9 %) y mujeres (74,2 % vs. 75,1 %). La edad también fue similar en ambos genotipos (alelo mayor: $48,8 \pm 3,1$ años vs. alelo menor: $47,5 \pm 8,9$ years: ns).

Entre los 177 sujetos que recibieron la dieta M, 46 (26,0 %) tenían el genotipo GG (genotipo salvaje), 96 (54,2 %) el GA y 35 (19,8 %) el AA (genotipo mutante: GA + AA). La evaluación de la ingesta basal detectó los siguientes valores: calorías $1998,1 \pm 216,1$ cal/día, carbohidratos $198,9 \pm 12,3$ g/día (43,4 % de las calorías), grasas $62,0 \pm 9,3$ g/día (33,4 %) y proteínas $77,1 \pm 18,0$ g/día (23,2 %). Durante la intervención dietética, los sujetos alcanzaron las recomendaciones de la dieta M (Tabla I), con una actividad física similar en los dos genotipos ($72,7 \pm 19,3$ min/semana vs. $80,3 \pm 19,2$ min/semana: $p = 0,66$). En los 186 sujetos tratados con la dieta C, 39 (21,0 %)

tenían el genotipo GG (genotipo salvaje), 96 (51,6 %) el genotipo GA y 51 (27,4 %) el genotipo AA como genotipo mutante (GA + AA). La encuesta nutricional basal mostró una ingesta calórica de $1916,1 \pm 312,1$ cal/día, de carbohidratos de $202,9 \pm 23,9$ g/día (43,9 % de las calorías), de grasas de $80,1 \pm 18,3$ g/día (36,0 %) y de proteínas de $82,1 \pm 27,9$ g/día (20,1 %). Durante la intervención, estos sujetos alcanzaron las recomendaciones de la dieta C (Tabla I) con un ejercicio similar en ambos genotipos ($79,1 \pm 18,3$ min/semana vs. $80,1 \pm 12,3$ min/semana: $p = 0,56$).

En la tabla II podemos observar las modificaciones de los parámetros antropométricos y la tensión arterial tras 12 semanas de tratamiento con ambas dietas. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de estos parámetros en ambos genotipos (GG vs. GA + AA). La mejoría de todos estos parámetros fue similar en ambos genotipos en los pacientes que recibieron la dieta M; IMC (GG vs. GA + genotipos AA) ($-1,6 \pm 0,7$ kg/m^2 vs. $-1,5 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$: $p = 0,24$), peso ($-5,0 \pm 1,1 \text{ kg}$ vs. $-5,3 \pm 1,2 \text{ kg}$: $p = 0,31$), masa grasa por impedanciometría ($-3,1 \pm 1,1 \text{ kg}$ vs. $-3,41 \pm 1,1 \text{ kg}$: $p = 0,36$), circunferencia de la cintura ($-5,0 \pm 2,0 \text{ cm}$ vs. $-4,8 \pm 1,3 \text{ kg}$: $p = 0,31$) y presión arterial sistólica ($-13,2 \pm 2,5 \text{ mmHg}$ vs. $-12,5 \pm 2,1 \text{ mmHg}$: $p = 0,32$). Después de la dieta S, la disminución del IMC (GG vs. GA +

Tabla II. Modificaciones de los parámetros antropométricos y la presión arterial tras ambas dietas (media \pm DE)

Parámetro	rs16147											
	Dieta M (n = 177)				p Tiempo Genotipo Genotipo x tiempo	Dieta C (n = 186)				p Tiempo Genotipo Genotipo x tiempo		
	GG (n = 46)		GA + AA (n = 131)			GG (n = 39)		GA + AA (n = 147)				
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas		Basal	12 semanas	Basal	12 semanas			
IMC	$36,4 \pm 4,5$	$34,8 \pm 3,6^*$	$36,5 \pm 5,0$	$34,9 \pm 4,3^*$	$p = 0,01$ $P = 0,23$ $P = 0,02$	$36,4 \pm 5,0$	$34,7 \pm 4,1^*$	$36,4 \pm 4,1$	$35,0 \pm 3,0^*$	$p = 0,02$ $p = 0,31$ $p = 0,03$		
Peso (kg)	$95,4 \pm 4,0$	$90,4 \pm 4,1^*$	$96,3 \pm 10,1$	$91,0 \pm 9,11^*$	$p = 0,02$ $P = 0,31$ $P = 0,03$	$95,6 \pm 3,2$	$90,5 \pm 3,1^*$	$95,8 \pm 3,1$	$93,5 \pm 2,1^*$	$p = 0,01$ $p = 0,41$ $p = 0,02$		
Masa grasa (kg)	$37,4 \pm 1,1$	$34,3 \pm 1,9^*$	$38,8 \pm 1,1$	$35,3 \pm 0,9^*$	$p = 0,02$ $P = 0,25$ $P = 0,04$	$37,5 \pm 2,0$	$34,4 \pm 1,9^*$	$38,8 \pm 2,1$	$35,6 \pm 1,9^*$	$p = 0,01$ $p = 0,31$ $p = 0,02$		
CC (cm)	$113,1 \pm 8,1$	$108,1 \pm 2,3^*$	$113,2 \pm 6,1$	$108,4 \pm 5,0^*$	$p = 0,01$ $P = 0,40$ $P = 0,03$	$113,7 \pm 9,0$	$108,1 \pm 5,1^*$	$113,3 \pm 8,0$	$109,6 \pm 4,4^*$	$p = 0,02$ $p = 0,21$ $p = 0,03$		
TAS (mmHg)	$137,3 \pm 3,1$	$124,1 \pm 4,0^*$	$141,3 \pm 12,1$	$127,8 \pm 8,0^*$	$p = 0,01$ $P = 0,23$ $P = 0,02$	$137,3 \pm 6,0$	$124,2 \pm 4,1^*$	$138,2 \pm 7,1$	$123,8 \pm 7,0^*$	$p = 0,02$ $p = 0,40$ $p = 0,03$		
TAD (mmHg)	$82,3 \pm 5,0$	$82,1 \pm 4,2$	$81,9 \pm 6,1$	$79,6 \pm 5,1$	$p = 0,43$ $P = 0,68$ $P = 0,61$	$83,8 \pm 3,1$	$78,6 \pm 4,1$	$84,8 \pm 3,0$	$81,3 \pm 5,2$	$p = 0,54$ $p = 0,74$ $p = 0,59$		

IMC: índice de masa corporal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; CC: circunferencia de la cintura; *Diferencias estadísticamente significativas. SIN diferencias estadísticamente significativas entre genotipos ni en los valores basales, ni tras las dietas.

Tabla III. Modificación de las variables bioquímicas tras ambas dietas (media ± DE)

Parámetros	rs16147								p Tiempo Genotipo Genotipo x tiempo		
	Dieta M (n = 177)				p Tiempo Genotipo Genotipo x tiempo	Dieta C (n = 186)					
	GG (n = 46)		GA + AA (n = 131)			GG (n = 39)		GA + AA (n = 147)			
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas		Basal	12 semanas	Basal			
Glucosa (mg/dl)	99,1 ± 8,2	98,4 ± 7,1	100,3 ± 8,1	99,5 ± 7,1	p = 0,13 p = 0,19 p = 0,25	99,5 ± 5,0	99,0 ± 3,0	102,6 ± 7,2	99,1 ± 6,12	p = 0,20 p = 0,41 p = 0,31	
Colesterol total (mg/dl)	210,6 ± 9,1	202,1 ± 8,2*	208,4 ± 6,1	199,8 ± 7,2	p = 0,15 p = 0,37 p = 0,36	208,5 ± 8,0	202,2 ± 6,1	202,9 ± 7,9	195,8 ± 10,1	p = 0,12 p = 0,24 p = 0,19	
LDL-colesterol (mg/dl)	130,0 ± 9,1	124,6 ± 9,0*	128,8 ± 6,1	123,9 ± 5,2	p = 0,14 p = 0,34 p = 0,24	126,1 ± 9,1	124,6 ± 7,1	126,1 ± 8,1	121,4 ± 9,1	p = 0,13 p = 0,26 p = 0,15	
HDL-colesterol (mg/dl)	54,5 ± 5,0	50,9 ± 4,8	53,9 ± 4,0	51,5 ± 4,1	p = 0,22 p = 0,51 p = 0,32	54,1 ± 4,0	53,9 ± 2,9	50,1 ± 9,1	49,9 ± 7,1	p = 0,29 p = 0,48 p = 0,31	
Triglicéridos (mg/dl)	130,3 ± 18,1	131,1 ± 16,2	122,2 ± 18,2	120,1 ± 10,1	p = 0,51 p = 0,72 p = 0,42	132,1 ± 10,1	130,1 ± 8,2	133,1 ± 10,1	127,4 ± 7,1	p = 0,60 p = 0,80 p = 0,31	
PCR (ng/dl)	8,7 ± 3,2	9,1 ± 2,3	6,1 ± 3,2	5,4 ± 2,9	p = 0,41 p = 0,57 p = 0,14	9,0 ± 3,1	8,8 ± 2,3	7,1 ± 3,0	6,2 ± 3,1	p = 0,52 p = 0,63 p = 0,44	
Insulina (mUI/l)	11,7 ± 2,4	10,6 ± 2,1	16,4 ± 0,8	12,0 ± 2,0*	p = 0,01 p = 0,31 p = 0,02	12,7 ± 2,1	12,0 ± 0,9	14,3 ± 0,9	12,1 ± 1,3*	p = 0,01 p = 0,21 p = 0,02	
HOMA-IR	3,0 ± 0,5	2,7 ± 0,6	4,2 ± 0,6	3,0 ± 0,5*	p = 0,02 p = 0,29 p = 0,03	2,5 ± 1,0	2,2 ± 0,9	3,5 ± 0,1	2,8 ± 0,2*	p = 0,02 p = 0,23 p = 0,03	

PCR: proteína C-reactiva; HOMA-IR: *homeostasis model assessment*; *Diferencias estadísticamente significativas en cada grupo. SIN diferencias estadísticamente significativas entre genotipos ni en los valores basales, ni tras las dietas.

genotipos AA) (-1,7 ± 1,0 kg/m² vs. -1,4 ± 0,9 kg/m²: p = 0,39), el peso (-5,1 ± 1,3 kg vs. -5,3 ± 1,2 kg: p = 0,41), la masa grasa (-3,1 ± 2,1 kg vs. -3,2 ± 1,1 kg: p = 0,51), la circunferencia de la cintura (-5,5 ± 1,9 cm vs. -4,5 ± 2,0 cm: p = 0,41) y la presión arterial sistólica (-13,1 ± 2,9 mmHg vs. -14,0 ± 2,1 mmHg: p = 0,40) fue también similar en ambos genotipos.

La tabla III muestra las modificaciones bioquímicas tras la intervención dietética durante 12 semanas. No existieron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos entre ambos genotipos. Con la dieta de tipo M y en ambos genotipos disminuyeron los niveles de colesterol total y LDL-colesterol, pero sin alcanzar diferencias significativas. En los sujetos obesos con el alelo menor (A), los niveles de insulina (GG vs. GA + AA) (-0,9 ± 1,1 UI/L vs. -4,4 ± 1,0 UI/L: p = 0,01) y HOMA-IR (-0,3 ± 0,1 unidades vs. -1,2 ± 0,3 unidades: p = 0,02) disminuyeron significativamente con la dieta M. Con la dieta de tipo S y en ambos genotipos

también disminuyeron los niveles de colesterol y LDL-colesterol, pero sin alcanzar valores significativos. Los sujetos portadores del alelo menor mostraron una disminución significativa de los niveles de insulina basal (GG vs. GA + AA) (0,7 ± 0,3 UI/L vs. -2,2 ± 0,9 UI/L: p = 0,02) y HOMA-IR (-0,3 ± 0,2 unidades vs. -0,7 ± 0,1 unidades: p = 0,01). Después de ambas dietas, estos parámetros permanecieron sin cambios en los sujetos con el genotipo GG. La disminución de los niveles de insulina circulante (dieta M: -4,4 ± 1,0 UI/L vs. dieta S: -2,2 ± 0,9 UI/L: p = 0,02) y HOMA-IR (dieta M: -1,2 ± 0,3 unidades vs. dieta S: -0,7 ± 0,1 unidades: p = 0,01) en los pacientes con alelo A fue superior con la dieta M que con la dieta S.

La tabla IV muestra los niveles de adipocitoquinas en el suero. Con la dieta de tipo M y en ambos genotipos, los niveles de leptina (-36,1 ± 6,1 ng/ml vs. -26,3 ± 4,2 ng/ml: p = 0,25) disminuyeron. Con la dieta S y en los pacientes con ambos genotipos,

Tabla IV. Modificaciones de los niveles de adiponectinas séricas tras ambas dietas (media ± DE)

Parámetros	rs16147											
	Dieta M (n = 177)				p Tiempo Genotipo Genotipo x tiempo	Dieta C (n = 186)				p Tiempo Genotipo Genotipo x tiempo		
	GG (n = 46)		GA + AA (n = 131)			GG (n = 39)		GA + AA (n = 147)				
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas		Basal	12 semanas	Basal	12 semanas			
Resistina (ng/dl)	6,8 ± 1,1	6,5 ± 1,9	6,7 ± 1,0	6,2 ± 1,3	p = 0,51 p = 0,72 p = 0,23	6,8 ± 1,1	6,4 ± 0,8	6,3 ± 1,0	6,1 ± 0,8	p = 0,51 p = 0,62 p = 0,14		
Adiponectina (ng/dl)	8,4 ± 4,1	8,8 ± 3,2	10,7 ± 4,0	11,9 ± 3,3	p = 0,13 p = 0,34 p = 0,17	9,5 ± 3,0	8,1 ± 3,2	11,0 ± 2,1	14,2 ± 3,1	p = 0,11 p = 0,36 p = 0,22		
Leptina (ng/dl)	75,8 ± 12,3	41,3 ± 7,5*	52,2 ± 8,0	26,0 ± 6,1*	p = 0,02 p = 0,25 p = 0,03	65,8 ± 8,1	40,3 ± 5,1*	71,1 ± 6,1	53,9 ± 6,0*	p = 0,01 p = 0,22 p = 0,02		

*p < 0,05 en cada grupo de genotipo. SIN diferencias estadísticamente significativas entre genotipos ni en los valores basales, ni tras las dietas.

los niveles de leptina ($-25,5 \pm 4,1$ ng/ml vs. $-27,0 \pm 8,1$ ng/ml; $p = 0,23$) también disminuyeron significativamente. Los niveles de resistina y adiponectina no mostraron diferencias estadísticas tras la pérdida de peso con ambas dietas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio de intervención nutricional observamos cómo la presencia del alelo A rs16147 del gen *NPY* mejora el descenso de la insulina basal y la resistencia a la insulina tras la pérdida de peso con una dieta hipocalórica con patrón mediterráneo y también con una dieta hipocalórica de control. Por otra parte, aunque la disminución de peso fue similar con ambas dietas y en ambos genotipos, la mejoría observada en los portadores del alelo A en la resistencia a la insulina y en los niveles de insulina fue superior con la dieta de patrón mediterráneo que con la dieta C.

El gen *NPY* se encuentra localizado en el cromosoma 7p15.1 (23-24). Este SNP rs16147 se ha demostrado que altera la expresión del péptido NPY debido a la pérdida de un factor transcripcional (Sp1) por sustitución de G por A (25) o por la propia interacción del alelo G/A con otras regiones de ADN reguladoras, diferentes de Sp1 (26). Teniendo en cuenta las relaciones con la ingesta y el metabolismo del gen *NPY*, los potenciales efectos de un polimorfismo en este gen sobre los efectos de una modificación dietética son importantes. Por ejemplo, algunos autores han evaluado el efecto de introducir un determinado alimento en la dieta de los pacientes (11); de este modo, la suplementación de la dieta con 14 g al día de cáscara de *Plantago ovata* durante 8 semanas y la restricción de las grasas produjeron una mayor disminución del estado inflamatorio en los pacientes portadores del alelo A,

determinado por los niveles de PCR. Las células inmunes poseen el receptor Y1 sobre el que actúa el NPY y, por ende, pueden modular esta respuesta inflamatoria. Este efecto beneficioso del alelo A ante el estado inflamatorio que presentan los pacientes obesos se ha descrito también en pacientes con hígado graso, demostrándose en un estudio transversal (27) que este alelo menor se asocia a un índice más bajo de inflamación hepática, con un menor porcentaje de esteatohepatitis e inflamación lobular en la biopsia hepática de los pacientes con la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

En trabajos de intervención dietética con una dieta hipocalórica equilibrada (12) se ha demostrado que esta variante genética del gen *NPY* modula la reducción de los niveles de HOMA-IR, insulina, PCR e IL-6 tras perder peso. En este trabajo, el porcentaje de calorías proveniente de las grasas fue del 25 %, con 18 gramos de grasas monoinsaturadas. En otro estudio de 3 meses de intervención nutricional (13), dos dietas hipocalóricas con diferente distribución de macronutrientes (dieta baja en carbohidratos (36 % de grasas con 28 g de grasas monoinsaturadas) frente a dieta baja en grasas (27 % en grasas con 12 g de grasas monoinsaturadas)) produjeron una pérdida de peso similar, con una reducción significativa de la resistencia a la insulina en los sujetos con el alelo A (13). Estos resultados fueron replicados por un ensayo de 9 meses con una restricción calórica que alcanzó las 1000 calorías al día (14). Una de las dietas presentaba un aporte del 39 % de las calorías en forma de grasas (27 g de grasas monoinsaturadas) y otra un 32 % (23 g de grasas saturadas).

En el presente estudio detectamos también una asociación de la variante rs16147 SNP con las modificaciones de los niveles de insulina y HOMA-IR después de ambas intervenciones dietéticas. Los portadores del alelo A tuvieron una mejor respuesta que los

no portadores, con la misma pérdida de peso con ambas dietas. Pero el efecto dentro de los sujetos obesos portadores del alelo A fue superior con la dieta M, que presentaba un 34,4 % de sus calorías en forma de grasa, con un total de 38 g de grasas monoinsaturadas, casi el doble que en la dieta de control. Es necesario tener en cuenta que en algunos trabajos transversales previos ya se había descrito (28) una asociación de la variante rs16147 con diferentes factores de riesgo cardiovascular como, por ejemplo, un mayor riesgo de presentar síndrome metabólico, obesidad central e hiperglucemia en los sujetos obesos sin alelo A de una población caucásica (29,30). Quizás el alelo A produce una alteración de la síntesis, liberación y acción de la insulina en diferentes tejidos, y esta relación se ve modulada por la pérdida de peso y la ingesta de ciertos nutrientes, como pueden ser los ácidos grasos monoinsaturados.

En nuestro trabajo no hemos encontrado ninguna relación de este polimorfismo con las variables de adiposidad, ni en el momento previo a la intervención dietética, ni tras la intervención dietética. En un trabajo realizado en niños (30), los alelos menores de esta variante genética se asociaron a un mayor riesgo de obesidad. En una cohorte pediátrica (31) también se demostró una relación longitudinal entre rs16147 e IMC durante la infancia. Sin embargo, los resultados de los estudios de adultos son contradictorios y no concluyentes (32,33). Tal vez existen circuitos desconocidos mediante los cuales el NPY puede influir en el tejido adiposo blanco a través de las terminaciones nerviosas situadas en este tejido (34), interactuando con las adipocitoquinas. Por ejemplo, la leptina forma un circuito de retroalimentación con el NPY e informa al cerebro de los niveles de grasa corporal (35), y se ha demostrado que la ingesta de grasas en la dieta puede regular la expresión del gen *NPY*, lo que respalda las interacciones entre la vía del NPY, los hábitos dietéticos y la adiposidad.

A pesar de los interesantes hallazgos de nuestro trabajo, este presenta algunas limitaciones. En primer lugar, no hemos podido determinar los niveles circulantes de NPY, lo cual nos hubiera permitido una explicación fisiopatológica más profunda de nuestros hallazgos. En segundo lugar, analizamos solo un SNP, por lo que otras variantes genéticas de baja frecuencia en este gen u otros genes próximos también podrían estar asociadas con los hallazgos encontrados y la fisiología del tejido adiposo. En tercer lugar, nuestros resultados pueden extrapolarse a una población caucásica adulta con obesidad; quizás otras etnias, los sujetos obesos con comorbilidad o los pacientes obesos en edad infantil tendrían otras asociaciones con esta variante genética. Finalmente, la valoración de la cumplimentación de la dieta se ha realizado con métodos indirectos como son las encuestas dietéticas, y por ello podemos infra o sobreestimar los efectos de la dieta y de la cantidad de grasas consumida.

En conclusión, el alelo A de la variante rs16147 produce una mejor respuesta metabólica en términos de resistencia a la insulina e insulina basal secundaria a la pérdida de peso con dos dietas hipocalóricas diferentes en pacientes obesos. Este efecto del alelo A fue superior en los sujetos que siguieron una dieta mediterránea rica en grasas monoinsaturadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aberle J, Flitsch J, Beck NA. Genetic variation may influence obesity only under conditions of diet: analysis of three candidate genes. *Mol Genet Metab* 2008;95:188-91. DOI: 10.1016/j.mgme.2008.07.008
2. Kelishadi R, Gharipour M, Sadri GH. Cardiovascular disease risk factors, metabolic syndrome and obesity in an Iranian population. *East Mediterr Health J* 2008;14:1070-9.
3. Sitticharoen C, Chatree S, Churintaraphan M. Expressions of neuropeptide Y and Y1 receptor in subcutaneous and visceral fat tissues in normal weight and obese humans and their correlations with clinical parameters and peripheral metabolic factors. *Regul Pept* 2013;185:65-72. DOI: 10.1016/j.regpep.2013.06.015
4. Domschke K, Hohoff C, Jacob C. Chromosome 4q31-34 panic disorder risk locus: association of neuropeptide Y Y5 receptor variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:510-6. DOI: 10.1002/ajmg.b.30629
5. Sommer WH, Lidstrom J, Sun H. Human NPY promoter variation rs16147:T4C as a moderator of prefrontal NPY gene expression and negative affect. *Hum Mutat* 2010;31:E1594-E1608. DOI: 10.1002/humu.21299
6. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr* 2008;13:663-81. DOI: 10.1017/S1092852900013754
7. Parizadeh SA, Jamialahmadi K, Rooki H. Lack of an association between a functional polymorphism in the neuropeptide Y gene promoter and the presence of coronary artery disease in an Iranian population. *Ann Nutr Metab* 2014;65:333-40. DOI: 10.1159/000367854
8. Parizadeh SA, Jamialahmadi K, Rooki H. Association of NPY gene rs16147 polymorphism with metabolic syndrome in patients with documented coronary artery disease. *Annals of Human Biology* 2015;42:179-84. DOI: 10.3109/03014460.2014.916750
9. Özata Uyar G, Beyaz Coşkun A, Gökalp G, Köksal E. Association of Mediterranean diet and anthropometric measures with quality of life in coronary artery disease patients. *Nutr Hosp* 2019;36(3):674-80.
10. Lin X, Qi Q, Zheng Y, Huang T. Neuropeptide Y genotype, central obesity, and abdominal fat distribution: the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:514-9. DOI: 10.3945/ajcn.115.107276
11. Crescenti A, Solà R, Valls RM. Polymorphisms in LEP and NPY genes modify the response to soluble fibre *Plantago ovata* husk intake on cardiovascular risk biomarkers. *Genes Nutr* 2013;8:127-36. DOI: 10.1007/s12263-012-0303-9
12. de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B. Polymorphism of neuropeptide Y gene rs16147 modifies the response to a hypocaloric diet on cardiovascular risk biomarkers and adipokines. *J Hum Nutr Diet* 2017;30:159-65. DOI: 10.1111/jhn.12406
13. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Aller R. Polymorphism rs16147 of the Neuropeptide Y Gene Modifies the Response of Cardiovascular Risk Biomarkers and Adipokines to Two Hypocaloric Diets. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2017;10:63-72. DOI: 10.1159/000478528
14. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Aller R. Different effects of high-protein/low-carbohydrate versus standard hypocaloric diet on insulin resistance and lipid profile: Role of rs16147 variant of neuropeptide Y. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;156:107825. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107825
15. Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. Ed: Universidad de Granada; 2003.
16. Lukaski H, Johnson PE. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-2. DOI: 10.1093/ajcn/41.4.810
17. 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
18. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-4. DOI: 10.1007/BF00280883
19. 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
20. 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

21. Pfutzner A, Langefeld M, Kunt T. 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.
22. Suominen P. evaluation of an enzyme immunometric assay to measure serum adiponectin concentrations. *Clin Chem* 2004;50:219-21. DOI: 10.1373/clinchem.2003.025833
23. Zhang X, Qi Q, Liang J, Hu FB. Neuropeptide Y promoter polymorphism modifies effects of a weight-loss diet on 2-year changes of blood pressure: the preventing overweight using novel dietary strategies trial. *Hypertension* 2012;60:1169-75. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197855
24. Kim NS, Oh SM, Ko MM. Association of the C-399T promoter polymorphism of neuropeptide Y with susceptibility to ischemic stroke. *Clin Biochem* 2009;42:1699-704. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.07.012
25. Zain SM, Mohamed Z, Jalaludin MY. Comprehensive evaluation of the neuropeptide-Y gene variants in the risk of obesity: a case-control study and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2015;25:501-10. DOI: 10.1097/PGL.0000000000000164
26. Dimitrijevic M, Stanojevic S, Mitic K. The anti-inflammatory effect of neuropeptide Y (NPY) in rats is dependent on dipeptidyl peptidase 4 (DP4) activity and age. *Peptides* 2008;29:2179-87. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.08.017
27. Aller R, López-Gómez JJ, Izaola O, Primo D, de Luis D. Role of neuropeptide Y gene variant (rs161477) in liver histology in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66:217-22. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.10.007
28. Shah SH, Freedman NJ, Zhang L, Crosslin DR, Stone DH, Haynes C, et al. Neuropeptide Y gene polymorphisms confer risk of early-onset atherosclerosis. *PLoS Genet* 2009;5:e1000318. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000318
29. de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Primo D, Aller R Association of Neuropeptide Y Gene rs16147 Polymorphism with Cardiovascular Risk Factors, Adipokines, and Metabolic Syndrome in Patients with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2016;9:213-21. DOI: 10.1159/000452131
30. Olza J, Gil-Campos M, Leis R. Influence of variants in the NPY gene on obesity and metabolic syndrome features in Spanish children. *Peptides* 2013;45:22-7. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.04.007
31. Hohmann S, Buchmann AF, Witt SH. Increasing association between a neuropeptide Y promoter polymorphism and body mass index during the course of development. *Pediatr Obes* 2012;7:453-60. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00069.x
32. Mutschler J, Abbruzzese E, Wiedemann K. Functional polymorphism in the neuropeptide Y gene promoter (rs16147) is associated with serum leptin levels and waist-hip ratio in women. *Ann Nutr Metab* 2013;62:271-6. DOI: 10.1159/000346799
33. Kirkland JL, Dobson DE. Preadipocyte function and aging: links between age-related changes in cell dynamics and altered fat tissue function. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:959-67. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb02967.x
34. Zhang W, Cline MA, Gilbert ER. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr Metab* 2014;11:27. DOI: 10.1186/1743-7075-11-27
35. Ruipan Z, Xiangzhi M, Li L. Differential expression and localization of neuropeptide Y peptide in pancreatic islet of diabetic and high fat fed rats. *Peptides* 2014;54:33-8. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.01.003



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Efectos del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y resolución de comorbilidades: resultados a 5 años

Effects of gastric bypass on cardiovascular risk and resolution of comorbidities: results at 5 years

Sonia Junquera Bañares¹, Luis Ramírez Real¹, Juan Camuñas Segovia², Mercedes Martín García-Almenta², Katiuska Llanos Egüez² y José Ignacio Botella Carretero³

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. ²Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Resumen

Antecedentes: la cirugía bariátrica es una alternativa terapéutica eficaz en la obesidad mórbida para conseguir pérdidas de peso importantes y mantenidas en el tiempo, la resolución de comorbilidades y una disminución del riesgo cardiovascular.

Material y métodos: estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes intervenidos consecutivamente mediante bypass gástrico laparoscópico en nuestro centro durante 10 años, en los que se estudiaron la pérdida ponderal, la comorbilidad y los factores de riesgo cardiovascular previos a la cirugía y al final del seguimiento.

Resultados: se incluyeron 303 pacientes, 221 mujeres y 82 hombres, con una edad media de $42,3 \pm 10,0$ años y un IMC de $48,2 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$. Se siguió al 96,7 % durante $5,7 \pm 2,6$ años de media. La resolución de comorbilidades al final del seguimiento fue: 53,4 % para la hipertensión arterial, 70,2 % para la diabetes mellitus tipo 2, 83,9 % para la dislipemia y 71,4 % para el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. El riesgo cardiovascular estimado por el algoritmo REGICOR antes y al final del seguimiento fue de $3,2 \pm 2,6$ y $2,2 \pm 1,7$, respectivamente, disminuyendo un 32,2 %, al igual que todos los parámetros incluidos en su cálculo salvo los niveles de HDL-colesterol, que no experimentaron variaciones significativas. El índice de masa corporal y el porcentaje de sobrepeso perdido a los 2 años y al final del seguimiento fueron de $30,7 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ vs. $33,0 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$ y $66,4 \pm 17,1\%$ vs. $57,9 \pm 19,5\%$, respectivamente.

Conclusiones: el bypass gástrico es un método eficaz para resolver la comorbilidad y disminuir el riesgo cardiovascular, pero es muy importante el seguimiento del mayor número de pacientes posible y la comunicación de los resultados a largo plazo para determinar la efectividad real de estos procedimientos.

Abstract

Background: bariatric surgery is an effective therapeutic alternative for morbid obesity as it achieves significant weight loss, maintained over time, as well as the resolution of comorbidities and a decreased cardiovascular risk.

Material and methods: a retrospective study that included all patients consecutively undergoing laparoscopic gastric bypass in our center for 10 years, in which weight loss, comorbidities, and cardiovascular risk factors were studied prior to surgery and at the end of follow-up.

Results: 303 patients, 221 women and 82 men, with a mean age of 42.3 ± 10.0 years and BMI of $48.2 \pm 6.0 \text{ kg/m}^2$ were included. Of these, 96.7 % were followed for 5.7 ± 2.6 years on average. The resolution of comorbidities at the end of follow-up included: 53.4 % for high blood pressure, 70.2 % for diabetes mellitus type 2, 83.9 % for dyslipidemia, and 71.4 % for apnea-hypopnea sleep syndrome. The cardiovascular risk estimated by the REGICOR algorithm before and at the end of follow-up was 3.2 ± 2.6 and 2.2 ± 1.7 , respectively, with a decrease by 32.2 %, like all the parameters included in its calculation except for HDL-cholesterol levels, which did not experience significant variations. The body mass index and percentage of overweight lost at 2 years and at the end of the follow-up was $30.7 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$ vs. $33.0 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$ and $66.4 \pm 17.1\%$ vs. $57.9 \pm 19.5\%$, respectively.

Conclusion: gastric bypass is an effective method for the resolution of comorbidities and reduction of cardiovascular risk, but it is very important to monitor as many patients as possible, and to report on the long-term results, to determine the real effectiveness of these procedures.

Keywords:

Gastric bypass.
REGICOR.
Cardiovascular risk.
Comorbidities. Weight loss.

Recibido: 04/01/2020 • Aceptado: 25/02/2020

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

Junquera Bañares S, Ramírez Real L, Camuñas Segovia J, García-Almenta M, Llanos Egüez K, Botella Carretero JI. Efectos del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y resolución de comorbilidades: resultados a 5 años. Nutr Hosp 2020;37(4):750-756

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02993>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Sonia Junquera Bañares. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Central de la Cruz Roja. C/ Reina Victoria, 22. 28003 Madrid
e-mail: sojuba@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La obesidad ha aumentado de forma alarmante en los últimos 30 años, hasta el punto de ser considerada por la OMS como la epidemia del siglo XXI, con más de 1900 millones de adultos mayores de 18 años con sobrepeso y 650 millones con obesidad en el 2016. En EE. UU. representa la segunda causa de mortalidad, es responsable del 14 % de todas las muertes y provoca un coste sanitario de 238 mil millones de dólares (1).

Basterri y cols. han observado un aumento de la obesidad mórbida en España de más del 200 %, pasando entre 1993 y 2006 de 1,8 a 6,1/1000 habitantes, siendo la prevalencia mayor entre las mujeres. Tras ajustar la edad, en ambos sexos se mantiene un crecimiento significativo de la misma, con un aumento relativo anual del 4 % en hombres y del 12 % en mujeres (2).

El aumento de la mortalidad de la población obesa con respecto a la población con normopeso se produce principalmente como consecuencia del desarrollo de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, así como por la asociación de determinados tipos de cáncer (colon, recto, mama y útero).

Entre los posibles mecanismos responsables se han señalado los siguientes: el efecto mecánico del cúmulo de grasa visceral, la resistencia periférica a la insulina, el síndrome metabólico con diabetes mellitus de tipo 2 y dislipemia, el estrés oxidativo, el estado proinflamatorio y la disfunción endotelial (3).

La cirugía bariátrica es una alternativa terapéutica eficaz en la obesidad mórbida refractaria al tratamiento médico, consiguiendo pérdidas de peso importantes que se mantienen en el tiempo, algo muy difícil de lograr con un tratamiento conservador basado en la dieta y el ejercicio (4).

El bypass gástrico es una técnica quirúrgica considerada mixta, al combinar un mecanismo restrictivo con otro malabsortivo. En esencia, consiste en la confección de un reservorio gástrico de 30-35 cc de capacidad, aislado del estómago, que se anastomosa con un asa yeyunal; a una distancia de entre 100 y 150 cm de esta se realiza una segunda anastomosis yeyuno-yejunal donde se mezclan el contenido gástrico y el biliopancreático.

Es, junto con la gastrectomía vertical, el procedimiento quirúrgico más utilizado y representa el 46,6 % del total de intervenciones de cirugía bariátrica realizadas entre 2013 y 2017 en el mundo.

Se considera de elección por su aceptable morbimortalidad, buenos resultados a largo plazo y excelente calidad de vida. Además, resulta más adecuada que otras técnicas en los pacientes con reflujo gastroesofágico, por un efecto antirreflujo del que carecen las técnicas restrictivas, y en los pacientes con DM2 y síndrome metabólico, por la respuesta hormonal secundaria al bypass gastrointestinal e independiente de la pérdida de peso (5).

El objetivo del estudio es determinar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en los pacientes intervenidos mediante bypass gástrico antes de la cirugía, y la resolución de los mismos al final del seguimiento, así como calcular el riesgo de eventos cardiovaseulares que tienen los pacientes antes y después de la cirugía, y la evolución de la pérdida ponderal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio retrospectivo observacional que incluyó a todos los pacientes intervenidos consecutivamente de bypass gástrico simplificado en Y de Roux laparoscópico según la técnica de Lonroth y Ramos, dejando un tamaño de asa común alimentaria de 150 cm, desde enero de 2005 a diciembre de 2014 (n = 303) en el Hospital Central de la Cruz Roja de San José y Santa Adela de Madrid.

A todos los pacientes se les realizó una valoración preoperatoria protocolizada que incluyó: historia clínica, exploración física, estudio antropométrico, bioquímico y hormonal, valoración complementaria para determinar la comorbilidad asociada, endoscopia o estudio radiológico esófago-gastro-duodenal, pruebas funcionales respiratorias, valoración psiquiátrica, valoración anestésica y consentimiento informado.

La selección de los pacientes se hizo conforme a los criterios establecidos en el Documento de Consenso elaborado por las sociedades SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad) y SECO (Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad) en el 2004 (6).

El seguimiento después de la cirugía se llevó a cabo con la siguiente periodicidad: 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses, y posteriormente de manera anual. En cada visita se llevó a cabo un control ponderal y de las variables antropométricas, y se efectuaron las determinaciones analíticas y pruebas necesarias para el estudio de los FRCV.

Se registraron las comorbilidades mayores: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), dislipemia (DLP), enfermedad cardiovascular, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y artropatía severa de las articulaciones de carga; y las siguientes comorbilidades menores: colelitiasis, reflujo gastroesofágico, esteatosis hepática, alteraciones mestrales/infertilidad, incontinencia urinaria de esfuerzo, varices e hipertensión intracranal benigna (6).

Se siguieron los siguientes criterios para el diagnóstico de las comorbilidades mayores: HTA, si TA > 140/90 mmHg; DM2, si HbA1c > 6,5 % o glucosa en ayunas > 126 dl; DLP, si TG > 150 mg/dl o LDL-Col > 160 mg/dl o HDL-Col < 50 mg/dl en las mujeres o HDL-Col < 40 en los hombres o en caso de recibir tratamientos para estas patologías. El diagnóstico del SAHS se determinó mediante un estudio polisomnográfico si se observaban > 5 eventos/hora de apnea/hipopnea.

Los criterios que se siguieron para determinar la resolución de las comorbilidades mayores fueron: HTA si TAS ≤ 140 mmHg y TAD ≤ 90 mmHg; DM2 si HbA1c < 6 % y glucosa basal < 100 mg/dl sin tratamiento al menos durante un año; DLP si TG ≤ 150 mg/dl, LDL-Col ≤ 160 mg/dl y HDL-Col ≥ 50 mg/dl en las mujeres o HDL-Col ≥ 40 en los hombres. Para la resolución del SAHS fue necesario que en el estudio polisomnográfico se observaran ≤ 5 eventos/hora.

Se registró el consumo de tabaco, alcohol y drogas antes y después de la cirugía como FRCV. Para el cálculo del riesgo cardiovascular utilizamos la ecuación calibrada del *Registre Gironí del Cor* (REGICOR), cuya fórmula nos permite el cálculo del riesgo de cualquier acontecimiento coronario a los 10 años, adaptado a las características de prevalencia de los factores de riesgo y de la incidencia de acontecimientos coronarios de la población española; se expresa en forma de porcentaje (7).

Los factores de riesgo incluidos en el REGICOR son: edad, sexo masculino, tabaquismo, diabetes mellitus, colesterol total (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl), TAS (mmHg) y TAD (mmHg). La clasificación del riesgo a los 10 años es: muy alto (> 39 %), alto (20-30 %), moderado (10-19 %), ligero (5-9 %) y bajo (< 5 %).

Las fórmulas utilizadas para el cálculo de la pérdida ponderal son las recomendadas por la SECO (8):

- Índice de masa corporal: IMC = peso/talla²
- Porcentaje de sobrepeso perdido: PSP = [(P inicial – P actual) / (P inicial – P ideal)] x 100
- Porcentaje de exceso de índice de masa corporal perdido: PEIMCP = [(IMC inicial - IMC final) / IMC inicial - 25] x 100
- Porcentaje de peso total perdido: PPTP = [(P inicial – P actual / P inicial] x 100

El análisis estadístico se realizó a partir de una base de datos creada en el programa SPSS para Windows, versión 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Se realizó un estudio descriptivo de las variables basales de los pacientes. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes, y las variables continuas con la media y la desviación estándar.

Para comparar variables continuas utilizamos la prueba de la t de Student y para las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Para todos los análisis el nivel de significación estadístico se fijó en el 5 %, valor $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 303 pacientes intervenidos de bypass gástrico en nuestro hospital, 221 mujeres y 82 hombres con una media de edad de $42,3 \pm 10,0$ años (20-68) y un IMC inicial de $48,2 \pm 6,0$ kg/m² (35,4-71,6).

Al final del estudio, 10 pacientes se perdieron por traslado a otra comunidad. El tiempo medio de seguimiento desde la cirugía hasta finalizar el estudio fue de $5,7 \pm 2,6$ años ($2,0 \pm 11,7$).

Veintiséis de los 303 pacientes habían sido sometidos previamente a tratamientos no conservadores para la obesidad: 16 (5,3 %) habían tenido previamente implantado un balón gástrico y 4 (1,3 %) una banda gástrica, y 6 pacientes (2 %) se habían sometido a gastroplastia vertical anillada.

La prevalencia de comorbilidades en los pacientes candidatos a cirugía bariátrica se expone en la tabla I; las adicciones antes de la cirugía y al final del seguimiento en la tabla II.

En nuestra serie, antes de la cirugía, el 76,9 % de los pacientes tenían un RCV bajo (< 5 %), el 19,5 % ligero (5-9 %) y el 3,6 % moderado. Al final del seguimiento, el 92,1 % tenían un RCV bajo, el 7,3 % ligero y el 0,6 % moderado, no teniendo ninguno riesgo alto o muy alto, ni antes ni después de la intervención.

La prevalencia de las comorbilidades mayores antes de la cirugía fue: HTA, 44,6 %; DM2, 19,1 %; GBA (glucosa basal alterada), 20,2 %; DLP, 34,7 %, y SAHS, 24,1 %. El tratamiento médico seguido por los pacientes antes de la cirugía y al final del seguimiento se muestra en la tabla III.

Tabla I. Prevalencia de comorbilidades en los pacientes intervenidos de bypass gástrico

	Comorbilidades mayores	Comorbilidades menores
	n (%)	n (%)
Ninguna	106 (35,0)	212 (70,0)
1	85 (28,1)	81 (26,7)
2	57 (18,8)	9 (3,0)
3	36 (11,9)	1 (0,3)
4	17 (5,6)	-
5	2 (0,7 %)	-

Tabla II. Prevalencia de adicciones en los pacientes intervenidos de bypass gástrico antes y al final del seguimiento

	Precirugía	Final del seguimiento	p
	n (%)	n (%)	
Alcohol	45 (15,4)	32 (10,9)	< 0,001
Drogas	8 (2,7)	5 (1,7)	< 0,001
Tabaco	99 (33,8)	83 (28,3)	< 0,001

Tabla III. Tratamiento médico seguido por los pacientes

	Precirugía	Final del seguimiento
	n (%)	n (%)
<i>Antihipertensivos</i>		
Ninguno	171 (56,4)	231 (76,2)
1	74 (24,4)	46 (15,2)
2	42 (13,9)	16 (5,3)
3	16 (5,3)	-
<i>Antidiabéticos</i>		
Ninguno	239 (78,9)	278 (95,0)
1	29 (9,6)	8 (2,6)
2	16 (5,3)	2 (0,7)
3 o insulina	2 (0,7)	-
Insulina + ADO	17 (5,6)	5 (1,7)
<i>Hipolipemiantes</i>		
Ninguno	247 (81,5)	284 (96,9)
Estatinas	48 (15,8)	9 (3,1)
Fibratos	5 (1,7)	-
Fibratos + estatina	3 (1,0)	-
<i>CPAP</i>		
No	236 (77,9 %)	275 (93,8)
Sí	67 (22,1)	18 (6,1)

ADO: antidiabéticos orales; CPAP: presión continua positiva en la vía aérea.

La resolución de las comorbilidades al final del seguimiento fue del 53,4 % para la HTA, del 70,2 % para la DM2, del 83,9 % para la DLP y del 71,4 % para el SAHS (Tabla IV). Setenta de 132 (53,0 %) pacientes dejaron de tomar antihipertensivos, 49 de 64 (76,6 %) antidiabéticos orales y/o insulina y 47 de 56 (83,9 %) hipolipemiantes, y 49 de 67 (73,1 %) dejaron de utilizar CPAP para tratar el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño.

Al final del seguimiento, el porcentaje de eventos cardiovasculares a los 10 años estimado por REGICOR disminuyó en un 32,2 %. Todos los parámetros incluidos en el cálculo del riesgo cardiovascular disminuyeron significativamente al final del seguimiento salvo los niveles de HDL-colesterol, que no experimentaron ninguna variación significativa (Tabla V).

La pérdida ponderal expresada en PSP, PEIMCP y PPTP es significativamente mayor a los 24 meses después de la cirugía

que al final del seguimiento, al igual que el porcentaje de éxitos (PSP > 50 % del inicial), que es del 84,1 % a los 24 meses y disminuye al 64,7 % al final del seguimiento ($p < 0,0001$) (Tabla VI).

El PSP al final del seguimiento es significativamente mayor en los pacientes intervenidos hace menos de 5 años ($n = 140$) que en los que han pasado al menos 5 años desde la cirugía ($n = 153$), siendo de $62,7 \pm 17,3$ vs. $53,5 \pm 20,4$, $p < 0,0001$, respectivamente.

DISCUSIÓN

Hay evidencia suficiente que relaciona la obesidad mórbida con una mayor morbilidad, fundamentalmente debida a

Tabla IV. Porcentaje de resolución de comorbilidades después del bypass gástrico

	Precirugía <i>n</i> (%)	Final del seguimiento <i>n</i> (%)	Resolución <i>n</i> (%)	Mejoría <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
HTA	135 (44,6)	63 (20,8)	72 (53,4)	39 (28,9)	111 (82,3)
DM 2*	58 (19,1)	17 (5,6)	91 (70,2)	15 (26,2)	106 (96,4)
DLP	105 (34,7)	17 (5,6)	89 (83,9)	13 (12,4)	102 (96,3)
SAOS	73 (24,1)	21 (6,9)	52 (71,4)	13 (17,8)	65 (89,2)

*Según criterios de la ADA. DLP: dislipidemia; DM 2: diabetes mellitus de tipo 2; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Nota: el 20,1 % ($n = 61$) tenían GBA (glucemia basal alterada) antes de la cirugía, con normalización del 100 % posteriormente.

Tabla V. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo cardiovascular a los 10 años antes de la cirugía y al final del seguimiento

	Precirugía <i>n</i> = 303	Final del seguimiento <i>n</i> = 293	<i>p</i>
TAS (mmHg)	$134,7 \pm 10,6$ (63-105)	$123,3 \pm 12,6$ (90-145)	< 0,0001
TAD (mmHg)	$84,6 \pm 9,5$ (63-105)	$76,5 \pm 9,0$ (55-95)	< 0,0001
Col-T (mg/dL)	$195,9 \pm 31,1$ (130-195,9)	$162,6 \pm 30,7$ (89-242)	< 0,0001
Col-HDL (mg/dL)	$50,1 \pm 12,2$ (30-101)	$50,7 \pm 12,6$ (33-105)	0,07 (ns)
Tabaquismo (%)	33,8	28,3	< 0,0001
REGICOR	$3,2 \pm 2,6$ (1-13)	$2,2 \pm 1,7$ (1-11)	< 0,0001

Tabla VI. Evolución ponderal de los pacientes a los 24 meses de la cirugía y al final del seguimiento

	24 meses	Final del seguimiento	<i>p</i>
IMC	$30,7 \pm 5,2$ (18,4-50,7)	$33,0 \pm 6,1$ (18,7-53,2)	< 0,0001
PSP	$66,4 \pm 17,1$ (5,9-118,3)	$57,9 \pm 19,5$ (0,7-116,5)	< 0,0001
PEIMCP	$76,8 \pm 20,7$ (6,6-147,2)	$66,9 \pm 23,0$ (0,8-140,9)	< 0,0001
PPTP	$35,7 \pm 9,1$ (3,5-61,8)	$31,2 \pm 10,5$ (0,3-56,7)	< 0,0001
PSP > 50 %*	84,10 %	64,70 %	< 0,0001

IMC: índice de masa corporal; PSP: porcentaje de sobrepeso perdido; PEIMCP: porcentaje de exceso de IMC perdido; PPTP: porcentaje de peso total perdido. *Criterio de éxito de la cirugía si PSP > 50 %.

enfermedades cardiovasculares. El objetivo que perseguimos con la cirugía es la reversión de los factores de riesgo cardiovascular con la pérdida de peso y la diminución del RCV en estos pacientes.

En un análisis publicado en JAMA en 2013, en el que se revisaron 270.000 muertes provenientes de 97 estudios, se observó un aumento significativo del riesgo relativo de muerte (RR: 1,34, IC: 1,21-1,74) para los rangos de IMC superiores a 35 kg/m² (9).

En otro estudio publicado en Lancet en 2009, que registró la causa de muerte de una población de 1 millón de adultos reclutados desde los años 70 hasta la actualidad, se concluye que, a partir de un IMC de 25 kg/m², la mortalidad aumenta en una media del 30 % por cada 5 kg/m² de incremento del IMC, siendo esta relación máxima en el tramo de edad de 35 a 59 años.

El infarto agudo de miocardio estaba fuertemente relacionado con el IMC y, en el tramo de 25 a 50 kg/m², cada aumento de 5 kg/m² del IMC incrementaba la mortalidad un 40 % por infarto y por accidente cerebrovascular, y un 10 % por cáncer (10).

El estudio SOS (*Swedish Obese Subjects Study*), publicado en 2012 sobre 2010 pacientes suecos obesos con una mediana de seguimiento de 14,7 años, demuestra una reducción significativa del número de fallecimientos de origen cardiovascular y del número de sucesos cardiovasculares (infarto de miocardio e ictus) en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica frente al grupo de control sometido a cuidados básicos habituales (11).

Estos datos se corroboran en un estudio publicado por Scott y cols., en el que aparece una reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio, ictus o muerte del 25-50 % en comparación con los pacientes no intervenidos (12).

Hemos utilizado en el estudio el algoritmo REGICOR en lugar de la ecuación de Framingham (NM, EE. UU.), utilizada en otras series, porque esta última presenta diversas limitaciones cuando se aplica a nuestra población, debido a que sobreestima el riesgo cardiovascular más de 2,5 veces, puesto que asume la diabetes como equivalente de riesgo coronario y esto no parece cumplirse en nuestro entorno.

Es por ello por lo que en España se ha propuesto como alternativa la ecuación de REGICOR, que resulta de una calibración mediante una metodología contrastada de la ecuación de Framingham, y ha demostrado que en nuestra población realiza una estimación del riesgo cardiovascular a los 10 años más precisa que otras ecuaciones disponibles.

El RCV calculado en nuestra serie mediante el REGICOR es bajo, tanto antes como al terminar el seguimiento (3,2 % y 2,2 %, respectivamente), probablemente por tratarse de una población joven y exenta de enfermedad cardiovascular sintomática.

Corcelles y cols., en su serie de 403 pacientes, reportan con el mismo algoritmo un RCV antes y a los 12 meses de seguimiento del 4,1 % y 2,2 %, respectivamente (13). Mateo Gavira y cols. estudian el RCV de su serie, antes y a los 2 años del bypass, con ambas ecuaciones; con la de Framingham obtienen un riesgo de evento cardiovascular a los 10 años del 25,9 % y 4,3 %, res-

pectivamente, significativamente mayor que cuando lo calculan mediante el REGICOR, que resulta del 3,0 % y 1,6 % antes y después de la cirugía, respectivamente (14).

Sin embargo, otros estudios que solo utilizan la ecuación de Framingham obtienen un RCV antes y a los 12 meses de la cirugía del 7 % vs. 3,5 % (Batsis y cols.), del 12 % vs. 6 % (Vogel y cols.), del 5,7 % vs. 2,7 % (Torquati y cols.) (12) y del 4,5 % vs. 1 % (Ocon y cols.) (15).

La reducción del RCV en nuestro estudio, después de un seguimiento medio de casi 6 años, es del 32,2 %, comparable al descrito en otros trabajos con seguimientos de 12 meses, que muestran una disminución del 28 % en los pacientes sin síndrome metabólico y de alrededor del 50 % —en otros estudios— en el conjunto de los pacientes (13).

Esto es esperable puesto que la respuesta en cuanto a resolución de comorbilidades siempre es mayor en los pacientes operados con menor tiempo de evolución. Los resultados mejores suelen darse a los 2 años de la cirugía, pero los obtenidos a los 5 años son mucho más fiables para extraer conclusiones firmes, como afirman Baltasar y Fobi en sus estándares de calidad y criterios de mejora tras la cirugía (16).

Cuando analizamos la prevalencia de las comorbilidades en nuestros pacientes, esta es similar a la de otros estudios y la resolución de las mismas mantiene un porcentaje favorable, incluso superior a lo publicado en otras series con seguimiento inferior (17,18). La resolución de las comorbilidades, según los estándares de calidad referidos, define como resultados buenos la remisión de la DM2, la HTA y la DLP en > 70 % de los pacientes a los 2 años, y en un 25 % de los casos de SAHS a los 2 años. En nuestra serie superamos esos requerimientos con creces salvo en el caso de la HTA, que al final del seguimiento se resolvió en el 53,4 %, mostrando curación/mejoría el 82,3 % de los casos.

En una revisión sistemática que incluye 29 estudios y 428 pacientes sometidos a bypass gástrico laparoscópico, con un seguimiento del 80 % a los dos años, el porcentaje de resolución de la HTA es del 38,2 %, el de la DM2 del 66,7 % y el de la DLP del 60,4 % con un PSP del 65,7 % (19). Otros estudios reportan un porcentaje de resolución de la HTA de alrededor del 70 % a los dos años, pero con un porcentaje de pacientes seguidos escaso (20).

El seguimiento de nuestros pacientes es del 97 % de los operados durante casi 6 años, lo que justifica las cifras obtenidas ya que está descrito que hasta un 13,2 % de los pacientes con resolución de la HTA a los 2 años de la cirugía pueden recaer a los 6 años.

Con respecto al resto de comorbilidades, en nuestro caso se resuelven el 100 % de las GBA, el 70,2 % de las DM2, el 83,9 % de las DLP y el 71,4 % de los SAHS, porcentajes iguales e incluso superiores a los publicados en otras series con menor tiempo de seguimiento (21,22).

Hemos observado, al igual que otros autores (23), una mejoría de todos los FRCV menos de los niveles de HDL-colesterol, que no muestran variaciones significativas después de la cirugía (Tabla IV). Vest y cols., en su estudio de 2012, encuentran un

aumento del HDL-colesterol después de la cirugía, con el siguiente efecto beneficioso cardiovascular que ello conlleva (24).

La SECO, en la Declaración de Salamanca del año 2003, se propone como deseable la evaluación del 75 % de los pacientes a los 2 y 5 años después de ser intervenidos para tener un estudio con fiabilidad. En la misma línea, la ASMBS (*Standards Committee of the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*) acepta, para valorar la pérdida ponderal, el PSP y el PEIMCP, y considera resultados definitivos de la cirugía bariátrica los obtenidos a los 10 años de seguimiento postoperatorio, con un seguimiento mínimo del 60 % de los pacientes intervenidos (25).

En una revisión sistemática de 2014 publicada en JAMA, Puzziferri y cols. observan que menos del 16 % de los estudios reportan resultados a más de 2 años y tan solo el 0,4 % de los mismos siguen al menos al 80 % de los pacientes (19). En otro estudio realizado por Higa y cols. con 242 pacientes, el 33 % siguen a los 2 años y tan solo un 7 % de ellos permanecen en seguimiento a los 10 años (26).

A pesar de contar en nuestro hospital con un registro exhaustivo y protocolizado de variables a registrar durante todo el seguimiento de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica desde hace 20 años, una debilidad del estudio es la de ser retrospectivo. Sin embargo, podemos afirmar que no hemos encontrado en la bibliografía otro trabajo con tan alto porcentaje de pacientes evaluados al final del seguimiento, con pérdida de tan solo 10 (3,3 %) durante un seguimiento medio de casi 6 años y con más del 50 % seguidos al menos 5 años, incluyendo los pacientes con reganancia de peso y fracaso, que con frecuencia dejan de acudir a revisión.

El Consenso SEEDO-SECO de 2004, que se basa en las publicaciones de Reinhold y MacLean, categoriza los resultados de la pérdida de peso como: excelente si el IMC < 30 kg/m² y el PSP > 75 %; bueno si el IMC es de 30-35 kg/m² y el PSP es el 50-75 %, y fracaso si el IMC > 35 kg/m² y el PSP < 50 % (5).

La pérdida ponderal en nuestra serie se encuentra dentro del rango catalogado como resultado "bueno" si tomamos el PSP del 50-65 % con un IMC de 30-35 (el PSP a los 24 meses es del 66,4 %, al final del 58 % en nuestra serie), y como "excelente" si tomamos como referencia el PEIMCP > 65 % (en nuestra serie es, a los 24 meses, del 76,82 % y al final del 66,9 %). A los 2 años de la cirugía tenemos un 15,9 % de fracasos con un PSP < 50 %, y al final del seguimiento hay un 32 % de fracasos según este criterio, dato que corrobora la importancia del seguimiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

El bypass gástrico es una técnica muy eficaz para perder peso de forma mantenida y resolver en un alto porcentaje las comorbilidades directamente involucradas en la aparición de eventos cardiovasculares.

Sin embargo, según nuestra experiencia, es muy importante que para evaluar la eficacia real de la técnica se reporten los

resultados con un seguimiento mínimo de 5 años, ya que un porcentaje nada despreciable de pacientes con resultado excelente a los 2 años se convierten en fracasos a lo largo del seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Dumon KR, Murayama KM. Bariatric surgery outcomes. *Surg Clin North Am* 2011;91(6):1313-38. DOI: 10.1016/j.suc.2011.08.014
- Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Tendencia creciente de la prevalencia de obesidad mórbida en España: de 1,8 a 6,1 por mil en 14 años. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(5):424-6. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.06.010
- Ortega Serrano J, Mauricio Aviño MD, Aldasoro Celaya M. Cirugía bariátrica por riesgo cardiovascular (tema 5). Curso avanzado de cirugía bariátrica y metabólica organizado por la SEECO (Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad); 2015.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Laconelli A, Nani G. Bariatric metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(5):964-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6
- Bertomeu García A, Hernández Matías A, Bañuls Laguía L, Ruiz de Adana JC. By pass gástrico. Segunda ed. 2015;205-211.
- Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004;4:223-49.
- Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7. DOI: 10.1136/jech.2005.038505
- Sabench Pereferrer F, Ibarzábal Olano A, Socas Macías M, Domínguez-Adame Lanuza E, Valentí Azcarate V. Estándares de calidad de resultados en cirugía bariátrica. Curso Avanzado de Cirugía Bariátrica y Metabólica organizado por la SEECO (Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad y Enfermedades Metabólicas); 2015.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J. Body mass index and specific mortality in 900000 adults: collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström D, Karason K, Wedel H. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307(1):56-65. DOI: 10.1001/jama.2011.1914
- Scott JD, Johnson BL, Blackhurst DW, Bour ES. Does bariatric surgery reduce the risk of major cardiovascular events? A retrospective cohort study of morbidly obese surgical patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(1):32-41. DOI: 10.1016/j.sord.2011.09.002
- Corcelles R, Vidal J, Delgado S, Ibarzabal A, Bravo R, Momblan D. Efectos del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular estimado. *Cir Esp* 2014;92(1):16-22. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.05.014
- Mateo Gavira L, Vilchez López FJ, Cayón Blanco M, García Valero A, Escobar Jiménez L, Mayo Ossorio MA. Efecto del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida. *Nutr Hosp* 2014;29(3):508-12.
- Ocón J, García P, Benito S, Gimeno R, García R, López P. Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp* 2010;25(1):67-71.
- Larrad A, Sánchez-Cabezudo C. Indicaciones de calidad en cirugía bariátrica y criterios de éxito a largo plazo. *Cir Esp* 2004;75(3):301-4. DOI: 10.1016/S0009-739X(04)72326-X
- Martínez Y, Ruiz-López MD, Giménez R, Pérez de la Cruz AJ, Orduña R. Does bariatric surgery improve the patient's quality of life? *Nutr Hosp* 2010;25(6):925-30.
- González JF, Gómez G, Arriagada G. Evaluación mediante score BAROS de los resultados del bypass gástrico en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Rev Chilena de Cirugía* 2006;58(5):365-70. DOI: 10.4067/S0718-40262006000500010

19. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo H, Gallagher R, Belle S, Livingston H. Long-term follow-up after bariatric surgery. A systematic review. *JAMA* 2014;312(9):934-42. DOI: 10.1001/jama.2014.10706
20. Ocón Bretón J, Pérez Naranjo S, Gimeno Laborda S, Benito Ruesca P, García Hernández R. Eficacia y complicaciones de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Nutr Hosp* 2005;6:409-14.
21. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee NN. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med* 2017;377(12):1143-55. DOI: 10.1056/NEJMoa1700459
22. Purnell JQ, Selzer F, Wahed AS, Pender J, Pories W, Pomp A, et al. Type 2 diabetes remission rates after laparoscopic gastric bypass and gastric banding: results of the longitudinal assessment of bariatric surgery study. *Diabetes Care* 2016;39(7):1101-7. DOI: 10.2337/dc15-2138
23. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292(14):1724-37. DOI: 10.1001/jama.292.14.1724
24. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 2012;98(24):1763-77. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301778
25. Martín García-Almenta M, Camuñas Segovia J, Cerquella Hernández CM. Criterios de evaluación de éxito y resolución de comorbilidades tras cirugía bariátrica. Segunda ed.; 2015. p.317-23.
26. Higa K, Ho T, Tercero F, Yunus T, Broone KB. Laparoscopic Roux-en Y gastric bypass: 10-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7(4):516-25. DOI: 10.1016/j.soard.2010.10.019



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

ACYL-CoA synthetase long-chain 5 polymorphism is associated with weight loss and metabolic changes in response to a partial meal-replacement hypocaloric diet

El polimorfismo de la ACYL-CoA-sintetasa de cadena larga 5 se asocia a pérdida de peso y cambios metabólicos en respuesta a una dieta hipocalórica parcial de reemplazo

Olatz Izaola-Jáuregui¹, Juan José López-Gómez¹, David Primo-Martín², Beatriz Torres-Torres¹, Emilia Gómez-Hoyos¹, Ana Ortolá-Buigues¹, Esther Delgado¹ and Daniel A. de Luis-Román²

¹Endocrinology and Nutrition Service. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, Spain. ²Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición (IEN). Universidad de Valladolid. Valladolid, Spain

Abstract

Background: we hypothesize that the acyl CoA synthetase 5 (*ACSL5*) genotype may influence weight loss secondary to energy restriction.

Aims: the aim of our study was to analyze the effects of the rs2419621 genetic variant of the *ACSL5* gene on weight change and metabolic parameters after a partial meal-replacement hypocaloric diet.

Methods: this was a non-randomized, single-treatment study with a formula-diet in 44 obese subjects with body mass index (BMI) greater than 35 kg/m². Patients received nutritional education and a modified diet with two intakes of a normocaloric hyperproteic formula during 3 months. Anthropometric parameters and biochemical profile were measured at baseline and after 3 months. The rs2419621 variant of the *ACSL5* gene was assessed using real-time polymerase chain reaction.

Results: T-allele carriers showed greater improvement in body weight (CC vs. CT + TT; -7.4 ± 2.1 kg vs. -9.3 ± 1.8 kg; $p = 0.01$), body mass index (-3.1 ± 0.4 kg/m² vs. -3.4 ± 0.5 kg/m²; $p = 0.02$), fat mass (-5.2 ± 1.4 kg vs. -6.4 ± 1.2 kg; $p = 0.01$) and waist circumference (-6.1 ± 1.1 cm vs. -8.6 ± 0.8 cm; $p = 0.02$) than non-T-allele carriers. Only subjects with the T allele showed significant improvement in triglyceride levels (-4.6 ± 2.4 mg/dL vs. -14.4 ± 2.3 mg/dL; $p = 0.01$). Finally, improvements in insulin (-2.0 ± 0.3 mU/L vs. -4.5 ± 0.5 mU/L; $p = 0.01$) and HOMA-IR (-0.4 ± 0.2 units vs. -1.3 ± 0.3 units; $p = 0.02$) were higher in T-allele carriers than in non-T-allele carriers.

Conclusions: our data suggest that the genetic variant (rs2419621) of the *ACSL5* gene is associated with diet response after a partial-meal replacement intervention, with greater improvements in adiposity and biochemical parameters in subjects with the T allele.

Resumen

Antecedentes: se hipotetiza que el genotipo de la acil-CoA-sintetasa 5 (*ACSL5*) podría influir en la pérdida de peso secundaria a la restricción de energía.

Objetivos: el objetivo de nuestro estudio fue analizar los efectos de la variante genética rs2419621 del gen *ACSL5* sobre el cambio de peso y los parámetros metabólicos después de una dieta hipocalórica parcial de reemplazo.

Métodos: estudio no aleatorizado, de centro único, con una fórmula dietética, en 44 sujetos obesos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m². Los pacientes recibieron educación nutricional y una dieta modificada con dos tomas de una fórmula hiperproteica normocalórica durante 3 meses. Los parámetros antropométricos y el perfil bioquímico se determinaron en el tiempo basal y tras 3 meses. La variante rs2419621 del gen *ACSL5* se evaluó mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Resultados: los portadores del alelo T mostraron mejorías de peso corporal (CC vs. CT + TT; -7.4 ± 2.1 kg vs. -9.3 ± 1.8 kg; $p = 0.01$), índice de masa corporal (-3.1 ± 0.4 kg/m² vs. -3.4 ± 0.5 kg/m²; $p = 0.02$), masa grasa (-5.2 ± 1.4 kg vs. -6.4 ± 1.2 kg; $p = 0.01$) y circunferencia de la cintura (-6.1 ± 1.1 cm vs. -8.6 ± 0.8 cm; $p = 0.02$) superiores a las de los portadores de alelos distintos de T. Solo los sujetos con alelo T mostraron una mejoría significativa en los niveles de triglicéridos (-4.6 ± 2.4 mg/dL vs. -14.4 ± 2.3 mg/dL; $p = 0.01$). Por último, la mejoría de la insulina (-2.0 ± 0.3 mU/L vs. -4.5 ± 0.5 mU/L; $p = 0.01$) y HOMA-IR (-0.4 ± 0.2 unidades vs. -1.3 ± 0.3 unidades; $p = 0.02$) fueron mayores en los portadores de alelos T que en los portadores de alelos no T.

Conclusiones: nuestros resultados sugieren que la variante genética (rs2419621) del gen *ACSL5* está asociada a la respuesta a la dieta después una dieta hipocalórica parcial de reemplazo, con una mejoría superior de los parámetros relacionados con la adiposidad y los parámetros bioquímicos en los sujetos con alelo T.

Palabras clave:

ACSL5. Dieta hipocalórica. Reemplazo de comida. rs2419621. Pérdida de peso.

Received: 27/01/2020 • Accepted: 31/03/2020

Funding sources: this research did not receive any specific grants from funding agencies within the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest: All authors declare no conflict of interests.

Izaola-Jáuregui O, López-Gómez JJ, Primo-Martín D, Torres-Torres B, Gómez-Hoyos E, Ortolá-Buigues A, Delgado E, De Luis-Román DA. ACYL-CoA synthetase long-chain 5 polymorphism is associated with weight loss and metabolic changes in response to a partial meal-replacement hypocaloric diet. Nutr Hosp 2020;37(4):757-762

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03019>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Daniel A. de Luis. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. C/Los perales 16. Simancas 47130 . Valladolid. Spain
e-mail: dadluis@yahoo.es

INTRODUCTION

Obesity is a growing global health pandemic. This disease is one of the main causes of mortality and morbidity, including cardiovascular and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, musculoskeletal disorders, and cancer. According to the latest studies, the prevalence of obesity in the world was 12 % (1), while in Spain it was 22 % (2). For obese individuals, even a relatively small amount of weight loss may reduce the risk of developing such morbidities. The cornerstone of all treatment options for obese patients includes a reduced calorie diet and exercise, with the goal of achieving a clinically meaningful weight loss of at least 5-10 % in a 3- or 6-month period. There is evidence that partial meal replacements (MRs) are effective in inducing weight loss. Heymsfield (3) conducted a meta-analysis comparing partial replacement programs to traditional energy-restricted food-based diets, and found that MRs resulted in a 7 % loss in body weight at 3 months, compared to 3 % in the case of traditional diets.

Moreover, weight loss in response to these different caloric restriction approaches shows significant interindividual variability (4). The genes implied in fatty acid (FA) partitioning are strong candidates to play a role in weight loss. Acyl-CoA synthetases (ACSL) are involved in the supply of FAs by catalyzing the activation step of FA metabolism. Due to its location in the inner mitochondrial membrane of liver cells, the ACSL5 isoform is implied in the provision of acyl-CoA for mitochondrial oxidation (5). Because the ability to increase or maintain FA transport capacity may be a determining factor in the success of weight reduction, and ACSL5 has been demonstrated to increase with food deprivation in rats (6), we thought that the *ACSL5* genotype might influence weight loss secondary to different energy-restriction strategies. Previous work (7-8) illustrated that the rs2419621 genetic variant of the *ACSL5* gene (C to T transition) is associated with increased rates of weight and fat loss in overweight and obese subjects who underwent a moderate hypocaloric diet.

The aim of our study was to analyze the effects of the rs2419821 genetic variant of the *ACSL5* gene on weight loss and metabolic parameters after a partial meal replacement hypocaloric diet.

METHODS

STUDY DESIGN

The study was carried out from January 2017 to July 2019. This interventional study was approved by our Ethics Committee (HCUVA Committee 06/2017) and was also in accordance with the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki. All participants provided their informed consent to a protocol approved by the local ethical review committee. This was a non-randomized, single-treatment study with a partial meal-replacement hypocaloric diet with a normocaloric hyperproteic formula (Table I). The recruitment of 44 obese patients was conducted using a

consecutive method of sampling among subjects referred from Primary Care. Obese subjects were eligible to participate if they met the required criteria, including body mass index (BMI) greater than 35 kg/m² and age between 30 and 75 years. Exclusion criteria included the following; history of thyroid disease, heart attack, stroke, severe renal or hepatic disorders, active alcoholism, malignant tumor, and receiving medications known to influence lipid levels (hormonal therapy, glucocorticoids, anti-inflammatory drugs) or glucose levels (sulfonylureas, thiazolidinediones, insulin, GLP-1 receptor antagonists, S-GLT2, DPP-IV inhibitors, metformin) within 3 months before the study.

The primary endpoint was body weight loss after 3 months versus baseline. The secondary endpoints were changes in lipid profile, insulin levels, and insulin resistance. All anthropometric parameters (weight, height, body mass index (BMI), waist circumference, fat mass by impedance) and blood pressure were recorded at baseline and after 3 months. Blood samples were collected in EDTA-treated and plain tubes after a 12-hour overnight fast for the analysis of insulin, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglyceride levels. The variant of the *ACSL5* gene was assessed using a polymerase chain reaction.

THERAPEUTIC INTERVENTION

After the inclusion of a patient in the study, a nutritional assessment and an analysis of biochemical markers were carried out. Patients received nutritional education and a normocaloric hyperproteic formula diet. The nutritional characteristics of the diet are shown in table I. This dietary intervention was structured into 5 meals (breakfast, morning snack, lunch, afternoon snack, dinner). Lunch and dinner were replaced by an artificial nutritional preparation (VEGEStart Complete®), whose nutritional characteristics are described in table I (normocaloric hyperproteic formula). A dietitian provided reinforcement by telephone every seven days. The different assessments and tests were carried out before the start of the dietary intervention and at 3 months after the beginning of the intervention.

ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AND BLOOD PRESSURE

Weight was measured without clothing, with an accuracy of ± 0.1 kg, using a manual scale (Seca, Birmingham, United Kingdom). The height was measured with the patient in an upright position to the nearest centimetre, using a stadiometer (Seca Birmingham, United Kingdom). BMI was calculated using the formula: Weight (kg) / Height x Height (m²). The difference in relative weight was determined using the percentage of weight loss (%PP): (Weight before dietary intervention - Weight after dietary intervention (kg)) / Initial weight (kg) × 100. Waist circumference was determined in the narrowest diameter between the xiphoid process and iliac crest. A bioelectrical impedance analysis (BIA) (BIA 101, EFG, Akern, Firenze, Italy) was conducted in all subjects.

Table I. Macronutrient and micronutrient composition of a diet consisting of five intakes (three intakes as natural food and two intakes as artificial formula) and oral nutrition

Parameters	Diet + formula	Normocaloric hyperproteic formula (200 mL)
Caloric value (kcal)	1035	200
Proteins (g (%TCV))	64.4 (25 %)	15.4 (31 %)
Lipids (g (%TCV))	19.1 (17 %)	5.2 (23 %)
Carbohydrates (g (%TCV))	151.6 (59 %)	21 (42 %)
Fiber (g)	15.9	4.2

The normocaloric hyperproteic formula is Vegestart®. %TCV: total calorific value percentage.

The BIA was performed on all subjects after fasting for at least 8 hours, and subjects were instructed not to exercise or drink alcohol within 48 hours prior to the test. An alternating current of 0.8 mA at 50 kHz produced by a calibrated signal generator (EFG, Akern, Firenze, Italy) was used and applied to the skin by adhesive electrodes placed on the back of a hand and the right foot. The parameter analyzed with the BIA was total fat mass (kg) (9).

Blood pressure was measured twice after a 10-minutes rest with a random zero mercury sphygmomanometer, and then averaged (Omrom, LA, CA, USA).

BIOCHEMICAL AND GENETIC VARIABLES

Serum total cholesterol and triglyceride concentrations were determined by an enzymatic colorimetric technique (Technicon Instruments, Ltd., New York, N.Y., USA). HDL cholesterol was determined enzymatically in the supernatant after precipitation of other lipoproteins with dextran sulphate-magnesium. LDL cholesterol was calculated using Friedewald's formula (LDL cholesterol = total cholesterol - HDL cholesterol – triglycerides / 5) (10). Insulin was analyzed by radio-immunoassays (RIA Diagnostic Corporation, Los Angeles, CA, USA) with a sensitivity of 0.5 mIU/L (normal range, 0.5-30 mIU/L) (11); plasma glucose levels were determined by using an automated glucose oxidase method (Glucose Analyser 2, Beckman Instruments, Fullerton, California, USA), and the homeostasis model of assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was obtained using these values (12).

Genotyping (rs241926) was performed by using customized assays with the TaqMan® OpenArray™ Genotyping platform (ThermoFisher, Pittsburg, Pens, USA). Samples were loaded using the AccuFill system, and amplification performed on the QuantStudio 12K Flex Real-Time qPCR instrument (ThermoFisher, Pittsburg, Pens, USA). A total sample volume of 5 µl with 2.5 µl of TaqMan OpenArray Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and 2.5 µl of human DNA was loaded and amplified on arrays following the manufacturer's instructions. Genotype calling and sample clustering for the OpenArray assays was performed in a TaqMan Genotyper (LifeTechnologies, Carlsbad, CA, USA).

DIETARY INTERVENTION

All patients completed a dietary record of 72 hours to assess the intake of calories and macronutrients. This record was carried out before starting the intervention. A new dietary record was done at 3 months to assess the adherence to formula-diet. The records were reviewed by a dietitian and analyzed by the program (Dietsource®, Nestlé, Geneve, Switzerland). National composition food tables were used as reference (13). The exercise recommendations for patients of both groups were the completion of aerobic physical activities at least 3 times per week (1 hour each). The exercises indicated by the authors were walking, running, cycling, swimming and muscular strength exercises (weight training or weightlifting) were contraindicated. Patients exercise activity was self-reported through a questionnaire.

STATISTICAL ANALYSIS

The genotype distribution was tested for deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium by a chi-squared test with 1 df ($p > 0.05$). The variant of the ACSL-5 gene was in Hardy Weinberg equilibrium ($p = 0.27$). Sample size was calculated to detect differences over 7 kg in body weight loss with 90 % power and 5 % significance ($n = 40$). Each variable was examined for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. For descriptive purposes, results were expressed as average +/- standard deviation. In within-group comparisons we conducted paired t-tests for biochemical parameters at baseline and after caloric restriction. In between-group comparisons, an independent t-test was used to compare differences between both times. Non-parametric variables were analyzed with the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were analyzed with the chi-squared test, with Yates correction as necessary, and Fisher's test. The statistical analysis to evaluate the gene/diet interaction was an univariate analysis of covariance (ANCOVA) with Bonferroni's test post-hoc. A chi-squared test was used to evaluate categorical parameters. The statistical analysis was performed for the combined CT and TT as a group, and for the CC genotype as a second group (wild type genotype), with a dominant model. A p -value < 0.05 was

considered significant. The statistical analysis was carried out with the SPSS version 19.0 software (Chicago, IL, USA).

RESULTS

We enrolled 44 subjects with obesity (29 CC (65.9 %), 13 CT (29.5 %) and 2 TT (4.5 %)). All patients completed the 3-month follow-up period without dropouts, and no adverse symptoms related to the intervention were reported. The mean age of all the group was 64.2 ± 7.3 years (range: 33-72 years) and the mean BMI 38.2 ± 2.5 kg/m² (range: 35.2-44.3 kg/m²). Sex distribution was: 34 women (77.3 %) and 10 men (22.7 %). Age was similar in both genotype groups (wild type (CC) vs. mutant type (CT + TT)) (64.5 ± 7.2 years vs. 63.9 ± 6.0 years: ns). Sex distribution was similar in both genotype groups: males (23.1 % vs. 22.5 %) and females (76.9 % vs. 77.5 %).

In these obese subjects treated with a partial-meal replacement hypocaloric diet, the baseline evaluation of dietary intakes with a 3-day written food record showed the next data: caloric intake of $1,611.8 \pm 531.8$ kcal/day, carbohydrate intake of 159.1 ± 63.9 g/day (39.4 % of calories), fat intake of 66.4 ± 29.3

g/day (37.1 % of calories), protein intake of 78.4 ± 22.1 g/day (23.5 % of calories), and dietary fibre intake of 15.8 ± 7.1 g/day. After 3 months of dietary intervention, these obese subjects reached the recommendations of partial-meal replacement hypocaloric diet; 1,069.9 calories per day, 150.1 ± 43.1 g/day of carbohydrates (64.4 % of calories), 27.7 ± 12.3 g/day of lipids (23.1 % of calories), 62.1 ± 12.1 g/day of proteins (23.5 % of calories) and dietary fibre 18.3 ± 3.1 g/day. The distribution of fat was: 32.9 % of saturated fat, 50.1 % of monounsaturated fat, and 17.0 % of polyunsaturated fat. Physical activity was similar in both genotype groups (123.2 ± 27.3 min/week vs. 129.1 ± 28.2 min/week: p = 0.51).

As reported in table II, there were no significant genotype related differences (baseline and after dietary intervention) in anthropometric parameters and blood pressure. After the partial-meal replacement hypocaloric diet, body weight, body mass index (BMI), fat mass, waist circumference and blood pressure decreased. The percentage of weight reduction at 3 months was 7.2 % (5.2-9.8 %) in non-T allele carriers, with a greater weight loss at 3 months with a percentage of 9.2 % (6.1-11.2 %) in T allele carriers. T allele carriers (CC vs. CT + TT) showed greater improvement in body weight (-7.4 ± 2.1 kg vs. -9.3 ± 1.8 kg: p = 0.01),

Table II. Anthropometric parameters and blood pressure (mean ± SD)

Parameters	n = 44					p Time Genotype Genotype x time	
	CC (n = 29)			CT + TT (n = 15)			
	Baseline	3 months	p Time Genotype Genotype x time	Baseline	3 months		
BMI	38.2 ± 2.2	$35.1 \pm 4.1^*$	p = 0.006 p = 0.41 p = 0.02	38.1 ± 2.3	$34.7 \pm 2.1^*$	p = 0.004 p = 0.32 p = 0.01	
Weight (kg)	101.7 ± 9.5	$94.3 \pm 9.1^*$	p = 0.005 p = 0.41 p = 0.01	100.4 ± 13.1	$91.1 \pm 9.1^*$	p = 0.001 p = 0.35 p = 0.004	
Fat mass (kg)	44.6 ± 5.2	$39.3 \pm 8.0^*$	p = 0.005 p = 0.51 p = 0.002	43.5 ± 5.0	$37.1 \pm 6.1^*$	p = 0.004 p = 0.46 p = 0.001	
WC (cm)	113.3 ± 9.1	$106.2 \pm 8.0^*$	p = 0.03 p = 0.59 p = 0.02	117.2 ± 7.1	$108.7 \pm 5.0^*$	p = 0.02 p = 0.54 p = 0.01	
SBP (mmHg)	136.8 ± 7.2	$122.4 \pm 5.1^*$	p = 0.02 p = 0.23 p = 0.04	135.9 ± 6.1	$117.4 \pm 6.2^*$	p = 0.03 p = 0.31 p = 0.04	
DBP (mmHg)	80.3 ± 6.1	$78.4 \pm 3.4^*$	p = 0.03 p = 0.46 p = 0.02	79.1 ± 5.1	$74.4 \pm 7.0^*$	p = 0.04 p = 0.61 p = 0.03	

BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; WC: waist circumference. Statistical differences, p < 0.05 in each genotype group (*). No statistical differences between genotype groups.

Table III. Biochemical parameters (mean \pm SD)

Biochemical parameters	n = 44					p Time Genotype Genotype x time	
	CC (n = 29)			CT + TT (n = 15)			
	Baseline	3 months	p Time Genotype Genotype x time	Baseline	3 months		
Glucose (mg/dL)	103.3 \pm 8.1	99.2 \pm 7.1	p = 0.12 p = 0.51 p = 0.13	98.1 \pm 9.1	93.9 \pm 7.2	p = 0.15 p = 0.59 p = 0.24	
Total cholesterol (mg/dL)	197.4 \pm 11.7	192.6 \pm 12.2	p = 0.11 p = 0.39 p = 0.12	196.9 \pm 8.1	178.8 \pm 7.2	p = 0.45 p = 0.54 p = 0.15	
LDL-cholesterol (mg/dL)	118.1 \pm 8.3	116.3 \pm 6.8	p = 0.44 p = 0.56 p = 0.19	114.9 \pm 8.0	105.2 \pm 7.9	p = 0.61 p = 0.89 p = 0.35	
HDL-cholesterol (mg/dL)	58.0 \pm 4.2	53.9 \pm 5.1	p = 0.44 p = 0.70 p = 0.66	58.1 \pm 5.0	53.4 \pm 5.2	p = 0.29 p = 0.68 p = 0.50	
Triglycerides (mg/dL)	110.6 \pm 19.1	105.2 \pm 20.2	p = 0.29 p = 0.61 p = 0.31	118.1 \pm 10.2	103.8 \pm 13.1*	p = 0.02 p = 0.21 p = 0.03	
Insulin (mU/L)	15.5 \pm 7.1	13.5 \pm 5.2*	p = 0.01 p = 0.23 p = 0.02	16.3 \pm 5.7	11.8 \pm 3.1*	p = 0.001 p = 0.11 p = 0.003	
HOMA-IR	3.8 \pm 2.1	3.4 \pm 1.9*	p = 0.03 p = 0.18 p = 0.04	4.3 \pm 2.0	3.0 \pm 2.1*	p = 0.01 p = 0.33 p = 0.02	

HOMA-IR (*homeostasis model assessment*). Statistical differences, p < 0.05 in each genotype group (*). No statistical differences between genotype groups.

BMI (-3.1 \pm 0.4 kg/m² vs. -3.4 \pm 0.5 kg/m²: p = 0.02), fat mass (-5.2 \pm 1.4 kg vs. -6.4 \pm 1.2 kg: p = 0.01) and waist circumference (-6.1 \pm 1.1 cm vs. -8.6 \pm 0.8 cm: p = 0.02) than non T allele carriers.

Table III lists biochemical parameters. After the dietary intervention with meal replacement hypocaloric diet, only subjects with a T allele showed a significant improvement in triglycerides (CC vs. CT + TT) (-4.6 \pm 2.4 mg/dL vs. -14.4 \pm 2.3 mg/dL: p = 0.01). After this dietary intervention, subjects with both genotypes showed a significant improvement in insulin levels (-2.0 \pm 0.3 mU/L vs. -4.5 \pm 0.5 mU/L: p=0.01) and HOMA-IR (-0.4 \pm 0.2 units vs. -1.3 \pm 0.3 units: p = 0.02). These improvements in insulin levels and HOMA-IR were higher in T allele carriers than non-T allele carriers.

DISCUSSION

The main finding of this study was that individuals with the T allele of SNP rs2419621 displayed a significantly greater improvement in body weight, fat mass, waist circumference, insulin levels, and HOMA-IR than those who were not carriers of the T allele

after a partial meal replacement hypocaloric diet. T allele carriers showed a significant decrease in triglyceride levels, too.

To explain our results we can use a pathophysiological hypothesis. Because of its location in liver mitochondrial membranes, the increased protein expression in response to food deprivation (6), and deficient change in mRNA expression during adipocyte differentiation (14), the ACSL5 isoform is suggested to provide acyl-CoA bound primarily for beta-oxidation rather than triglyceride synthesis (5). For example, FA oxidation is reduced in the muscle tissue of obese black subjects when compared to obese white subjects, and this fact was related to lower ACSL activity in the mitochondria (15). Thus, a genetic variant modifying FA metabolism in the muscle or liver may importantly influence the rate of weight loss and metabolic changes, and the rs2419621 ACSL5 SNP is associated with positive results after a partial-meal replacement hypocaloric diet. This SNP could act as a cis-acting regulatory variant affecting ACSL5 expression levels, and the effect of the T allele on adiposity and biochemical parameters support that this genetic variant may influence the amount of weight loss by increasing ACSL5 levels and promoting the FA beta-oxidation pathway.

In the literature there are intervention studies that have evaluated this genetic variant. For example, Adamo et al. (7), using a total meal replacement diet of 900 calories per day during a short period of 6 weeks, reported better weight responses in T allele carriers. However, this work did not evaluate any metabolic parameters. Rajkumar et al. (8) showed that obesity and overweight subjects carrying the *ACSL5* rs2419621 T allele are more responsive to two different dietary interventions in comparison to non-carriers. The caloric restriction targets for two previous cohorts used by these authors (8) were determined by subtracting 500 to 800 calories from the participants' daily energy needs without a meal replacement strategy. The dietary prescription in this study (8) was higher than our intervention, and ranged from 1,200 to 1,800 calories per day. The diet's macronutrient composition was different, too (energy intake: 55 % carbohydrates, 30 % fat, and 15 % proteins). Although the dietary intervention was different, the weight loss target was also surpassed in the carriers of the T allele, similar to our work. Rajkumar et al. (8) did not explore any metabolic parameters. However, an important finding was the finding of a greater decrease in visceral fat in the carriers of the T allele as detected by dual-energy X-ray absorptiometry. This finding agrees with the greater decrease in waist circumference found in our work. In addition, this allows to explain our metabolic findings. Excessive accumulation of visceral fat, characterized as fat packed between the inner organs, is associated with impaired metabolic parameters (16). Specifically, this situation entails a rise in lipolytic activity within visceral adipocytes, with an increased delivery of free fatty acids into the liver, resulting in insulin resistance (17,18). The greater decrease in weight, but especially in visceral fat, seen in patients with the T allele explains the greater improvement found in insulin and HOMA-IR levels, together with a significant decrease in triglycerides.

The strength of our study was in its design as an interventional trial with high adherence to a partial-meal replacement diet of practical relevance to the general population. Limitations included the inclusion in the trial of our obese subjects without established cardiovascular disease. Second, we only analyzed one SNP of the *ACSL5* gene, so other genetic variants may be associated with our findings. Third, many uncontrolled factors may influence our results (epigenetics, hormonal status, and level of physical activity). Fourth, the absence of a control group without diet may introduce a bias. Finally, self-reported dietary intake is unreliable and may result in under- or over-reporting biases.

In summary, our data suggest that the genetic variant (rs2419621) of the *ACSL5* gene is associated with diet response after a partial-meal replacement intervention, with greater improvements in adiposity and biochemical parameters in subjects with the T allele. Finally, identifying predictors of weight loss response is important for tailored lifestyle interventions (19).

REFERENCES

- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011;377:557-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5
- Gutiérrez-Fisac JL, Guallar P, León LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. Obes Rev 2012;13:388-92. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x
- Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, Heo M, Frier HI. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27(5):537-49. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802258
- Harper M, Dent R, Monemdjou S, Bézaire V, Van Wyck L, Wells G, et al. Decreased mitochondrial proton leak and reduced expression of uncoupling protein 3 in skeletal muscle of obese and diet-resistant women. Diabetes 2002;51:2459-66. DOI: 10.2337/diabetes.51.8.2459
- Coleman RA, Lewin TM, Van Horn CG, Gonzalez-Barro MR. Do long-chain Acyl-CoA synthetases regulate fatty acid entry into synthetic versus degradative pathways? J Nutr 2002;132:2123-6. DOI: 10.1093/jn/132.8.2123
- Lewin TM, Kim J-H, Granger DA, Vance JE, Coleman RA. Acyl-CoA synthetase isoforms 1, 4, and 5 are present in different subcellular membranes in rat liver and can be inhibited independently. J Biol Chem 2001;276:24674-9. DOI: 10.1074/jbc.M102036200
- Adamo KB, Dent R, Langefeld CD, Cox M, Williams K, Carrick KM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 and acyl-CoA synthetase 5 polymorphisms influence diet response Obesity (Silver Spring) 2007;15:1068-75. DOI: 10.1038/oby.2007.630
- Rajkumar A, Lamothé G, Bolongo P, Harper ME, Adamo K, Doucet É, et al. Acyl-CoA synthetase long-chain 5 genotype is associated with body composition changes in response to lifestyle interventions in postmenopausal women with overweight and obesity: a genetic association study on cohorts Montréal-Ottawa New Emerging Team, and Complications Associated with Obesity. BMC Med Genet 2016;17:56. DOI: 10.1186/s12881-016-0320-4
- 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
- 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
- Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. Ed: University of Granada; 2003.
- Oikawa E, Iijima H, Suzuki T, Sasano H, Sato H, Kamataki A, et al. A novel acyl-CoA synthetase, ACS5, expressed in intestinal epithelial cells and proliferating preadipocytes. J Biochem (Tokyo) 1998;124:679-85. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022165
- Privette JD, Hickner RC, Macdonald KG, Pories WJ, Barakat HA. Fatty acid oxidation by skeletal muscle homogenates from morbidly obese black and white American women. Metabolism 2003;52:735-8. DOI: 10.1016/S0026-0495(03)00034-9
- Teng ACT, Adamo K, Tesson F, Stewart AFR. Functional characterization of a promoter polymorphism that drives *ACSL5* gene expression in skeletal muscle and associates with diet-induced weight loss. FASEB J 2009;23(6):1705-9. DOI: 10.1096/fj.08-120998
- Costford SR, Crawford SA, Dent R, McPherson R, Harper ME. Increased susceptibility to oxidative damage in post-diabetic human myotubes. Diabetologia 2009;52:2405-15. DOI: 10.1007/s00125-009-1480-y
- Strychar I, Lavoie MÉ, Messier L, Karelis AD, Doucet E, Prud'homme D, et al. Anthropometric, Metabolic, Psychosocial, and Dietary Characteristics of Overweight/Obese Postmenopausal Women with a History of Weight Cycling: A MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) Study. J Am Diet Assoc 2009;109(4):718-24. DOI: 10.1016/j.jada.2008.12.026
- Rajkumar A, Liaghati A, Chan J, Lamothé G, Dent R, Doucet É, et al. *ACSL5* genotype influence on fatty acid metabolism: a cellular, tissue, and whole-body study. Metabolism 2018;83:271-9. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.03.019



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Effect of an aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* on the adiposity of Wistar rats fed a high-fat diet

Efecto del extracto acuoso de Chrysobalanus icaco sobre la adiposidad de ratas Wistar alimentadas con una dieta alta en grasas

Heloisa Helena Pessoa Portela-de-Sá¹, Paula Alexandre de Freitas¹, Keciany Alves de Oliveira², Yuri de Abreu Gomes Vasconcelos², Renata Prado Vasconcelos², Said Gonçalves da Cruz Fonseca³, Edgleyson Chaves dos Santos², Edivânia Oliveira Bezerra Pontes², Carla Soraya Costa Maia¹, Andrelina Noronha Coelho-de-Souza², José Henrique Leal-Cardoso², Luciana Catunda Brito³ and Ariclécio Cunha de Oliveira^{1,2}

¹Graduate Program in Health and Nutrition. Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, Ceará. Brazil. ²Graduate Program in Physiological Sciences. Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, Ceará. Brazil. ³Institute of Physical Education and Sports. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará. Brazil

Abstract

Objective: the purpose of this study was to investigate the effects of *Chrysobalanus icaco* on adiposity and its mechanism of action in the gene and protein expression of acetyl-CoA carboxylase (ACC), a key enzyme in lipogenesis.

Method: Wistar rats were divided into a regular or control group (CG) and a high-fat diet (HFD) group. HFD was treated with saline or aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* (AECl) for four weeks. Body weight and food intake were assessed. Subcutaneous, retroperitoneal and periepididymal adipose tissue samples were collected and weighed. Adipocytes from periepididymal tissue were isolated and analyzed. The gene and protein expression of ACC in subcutaneous tissue was determined.

Keywords:

Chrysobalanus icaco. Obesity. Acetyl-CoA Carboxylase.

Results: AECl showed no effect on intake or body weight. However, the weight of the fat pads and the gene and protein expression of ACC were lower, and glucose tolerance was improved.

Conclusion: the aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* proved beneficial for the treatment of obesity, preventing fat storage and improving glycemic homeostasis.

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio fue investigar los efectos del extracto acuoso de *Chrysobalanus icaco* (AECl) en la adiposidad y su mecanismo de acción en la expresión génica y proteica de la acetil-CoA-carboxilasa (ACC), una enzima clave para la lipogénesis.

Métodos: se usaron ratones macho Wistar que se asignaron a una dieta estándar de control (CG) o a una rica en grasa (HFD). La HFD se trató con solución salina o con extracto acuoso de *Chrysobalanus icaco* (AECl) durante cuatro semanas. Se evaluaron el peso corporal y el consumo alimentario. Se aislaron y analizaron muestras de tejido adiposo subcutáneo, retroperitoneal y periepidídimo. Se determinó la expresión génica y proteica de ACC en el tejido subcutáneo.

Palabras clave:

Chrysobalanus icaco. Obesidad. Acetyl-CoA-Carboxilasa.

Resultados: el AECl no mostró ningún efecto sobre la ingesta de alimento y tampoco sobre el peso corporal. Sin embargo, el tratamiento con AECl redujo el peso de los tejidos adiposos y la expresión génica y proteica de ACC, y mejoró también la tolerancia a la glucosa.

Conclusión: *Chrysobalanus icaco* (AECl) resultó ser beneficioso para el tratamiento de la obesidad, previniendo el almacenamiento de grasa y mejorando la homeostasis glucémica.

Received: 12/02/2020 • Accepted: 03/05/2020

Acknowledgements: The study is supported by grants from the following Brazilian agencies: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP).

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

Portela-de-Sá HHP, Freitas PA, Oliveira KA, Vasconcelos YAG, Vasconcelos RP, Fonseca SGC, Santos EC, Pontes EOB, Maia CSC, Coelho-de-Souza AN, Leal-Cardoso JH, Brito LC, Oliveira AC. Effect of an aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* on the adiposity of Wistar rats fed a high-fat diet. Nutr Hosp 2020;37(4):763-769

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03030>

Correspondence:

Keciany Alves de Oliveira. Graduate Program in Health and Nutrition. Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - CEP -60.714.903 - Campus do Itaperi. Fortaleza, Ceará, Brazil
e-mail: keciany@hotmail.com

INTRODUCTION

Obesity is defined as a condition where abnormal and/or excessive accumulation of adipose tissue leads to the development of an inflammatory condition posing risks to health (1), representing an independent risk factor for a number of metabolic disorders (2). Obesity has a multifactorial etiology that involves environmental, behavioral, psychological and genetic factors (3). An inadequate dietary pattern numbers among these factors, particularly high intake of calories and/or fats, implicated as one of the main determinants for the development of obesity (4).

Chrysobalanus icaco is a medicinal plant popularly known as "Grageru" or "Abajeru" and characterized as a medium-sized bushy tree found in many regions of Brazil and other Latin American countries, such as Colombia and Venezuela (5,6). *Chrysobalanus icaco* belongs to the *Chrysobalanaceae* family. In Brazil, its leaves are used for infusions in folk medicine as an anti-diabetic and anti-lipidemic agent (7,8).

Previous studies have demonstrated the effect of the aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* in the reduction of adiposity and improvement of glucose intolerance (9,10). Analyses of the administration of different doses showed that a dose of 0.35 mg/mL, around 200 mg/kg of bodyweight, produced the best results for improving glucose intolerance and reducing adiposity (10). However, the physiological mechanisms promoting the effect of *Chrysobalanus icaco* have not been fully elucidated.

Therefore, the objective of the present study was to investigate the mechanism of action of *Chrysobalanus icaco* in the gene and protein expression of acetyl-CoA carboxylase (ACC), an important enzyme in lipogenesis.

MATERIALS AND METHODS

CHRYSOBALANUS ICACO

An aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* (AECI) leaves was used for this study. The leaves were collected from the village of Jatobá, located within the municipality of Pirambu, Sergipe state. The botanical material was registered under the number ASE 11855 at the herbarium of the Department of Biology, Federal University of Sergipe (UFSE). The extraction was carried out at the Laboratory of Endocrine Physiology and Metabolism of the State University of Ceará (UECE). The dried, macerated *Chrysobalanus icaco* leaves were submitted to extraction by infusion in distilled water at 100 °C in a proportion of 50 g of leaves per liter of water. The solution thus obtained was left to stand and cool at room temperature (25 °C) for 15 min. Subsequently, the solution was filtered through filter paper, lyophilized and then stored at -20 °C for later use.

HIGH-FAT DIET

The control (normocaloric) diet consisted of commercial rat chow (Primor®), whose percentage constituents are: 28 % pro-

tein, 60 % carbohydrate, and 12 % fat, yielding 3.24 kcal/g. The high-fat diet, previously standardized, comprised a mixture of high-calorie foods in the following proportions: 1875 g of regular chow, 1250 g of milk chocolate, 1250 g of unsalted skinned peanuts, and 625 g of cornmeal biscuits for every 5 kilograms of feed. These ingredients were ground, mixed, and offered in pellet form. The percentage composition of the high-fat diet was: 14 % protein, 38 % carbohydrate, and 48 % fat. The energy content of the high-fat diet was 4.64 kcal/g.

ANIMALS AND TREATMENT

The aqueous extract was administered at room temperature to animals in the AECI group at an estimated dose of 200 mg/kg/d; it was free from any toxic or other undesired effects (Ribeiro 2020) and was reported to induce glycemic control by Barbosa (2013) and White (2016). During the same period, the vehicle (drinking water) was administered to the other groups (CG and HFD). The doses were adjusted twice a week according to mean weight of the animal. The AECI and vehicle were fractionated and administered twice daily.

During the experimental period, the animals were housed in a temperature-controlled environment (22 ± 2 °C), 3-4 animals per cage, under an artificial 12-h light/12-h dark cycle, and provided with water and chow *ad libitum*. All experimental procedures were in compliance with the Ethical Principles of Animal Experimentation adopted by the Research Ethics Committee for the Use of Animals of the State University of Ceará, Brazil (number 1847455/2016).

BODY WEIGHT, FOOD INTAKE AND ENERGY EFFICIENCY

Body weight and food intake were assessed twice a week. Daily food intake (F) was calculated as: diet offered minus leftover food.

Energy efficiency (EE) was calculated by dividing total weight gain (g) by total food intake (kcal), as described by Levin et al. (11).

GLUCOSE TOLERANCE TEST (GTT)

Glucose tolerance was determined at two timepoints: on the 12th week (prior to commencement of treatment with AECI) and after the 16th week (end of experimental protocol). The glycemic curve after oral glucose loading was determined in 12-hour fasted animals after administration of a single dose of glucose (75 mg/100 g bw) by gavage. Glycemia measurements from the tail vein were taken using a glucose meter (One Touch Ultra, Johnson & Johnson's) at different timepoints: 0 (pre-gavage) and at 5, 15, 30, and 60 minutes after glucose administration. Based on the values from the glycemia curves for each animal, the area under the curve (AUC) was calculated using the software Graph Pad Prism Version 6.0 for Windows.

ADIPOCYTE ISOLATION AND LEPTIN LEVEL

After 16 weeks of the experimental protocol, the animals were killed by guillotine decapitation. Immediately after sacrifice, the retroperitoneal (RP), periepididymal (PE) and subcutaneous (SC) white adipose tissues were collected and stored at -80 °C for later analyses.

Adipocytes were isolated using the collagenase tissue digestion technique, according to Rodbell (12), with some changes to adapt the method to our laboratory conditions. Briefly, the PE adipose fat pads were removed, cut up using scissors into thin fragments, and incubated in 4.0 mL of digestive buffer for around 30 minutes at 37 °C in a *bain Marie* on an orbital shaker (150 rpm). The sample was then filtered through a plastic sieve with a fine mesh and rinsed three times in 25m L of EHB buffer at 37 °C. Lipids were determined by placing approximately 40 µL of EHB buffer into a glass capillary tube and centrifuging at 2000 rpm for 1 min. The total volume of the suspension corresponds to 100 %, and the volume of adipocytes obtained after centrifugation provides the lipids of the sample.

The serum leptin level was quantified using specific kits for rats RIA (Millipore Corp, St. Charles, MO, USA). All procedures were carried out in accordance with manufacturer instructions.

PROTEIN QUANTIFICATION BY WESTERN BLOTTING

The subcutaneous adipose tissue was weighed and submersed in extraction buffer in Eppendorf tubes. These were homogenized and centrifuged to collect infranatant from the sample, and submitted to polyacrylamide gel electrophoresis until full passage of the proteins through the gel.

The gel was then prepared for the transfer of proteins onto the membrane in an electrophoresis box using transfer buffer with a 0.25-A current for 120 minutes. ACC (Cell Signaling) and α/β-tubulin (Cell Signaling) antibodies were used to analyze the protein expression of these enzymes. The blots were visualized using a bioimaging system (Image QuantTM 400, GE Healthcare), which captured images for 5 to 20 minutes that were then analyzed using the Image Quant TI (GE Healthcare) software.

GENE EXPRESSION BY qPCR

For gene expression assessment, 100 mg of subcutaneous adipose tissue were homogenized in TRIZOL reagent for RNA extraction. The RNA was purified using a Qiagen kit, according to the manufacturer's instructions. RNA concentration was analyzed on a Nano Vue device (GE Healthcare Life Sciences) and integrity was assessed using agarose gel. cDNA was obtained by reverse transcriptase reaction on 2 µg of RNA from the sample using the High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific). A Maxima™ SYBR Greenq PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific) was employed for the qPCR reaction (performed in duplicate). Each reaction comprised 2 µL of sample, 6 µL of master mix, 1.2 µL of primers, and 3.8 µL of water. Gene expression of acetyl-CoA carboxylase was assessed, and beta-actin was used with the constitutive gene. The sequences of the primers used were: ACC (5'-ACAGT-GAAGGCTTACGCTCG-3' and 5'-AGGATCCTACAACCTCTGC-3') and beta-actin (5'-TCAGGGTCATCACTATCGGAATG-3' and 5'-TTTCATGGATGCCACAGGATTG-3').

STATISTICAL ANALYSES

The results were expressed as mean ± SEM. A one-way or two-way ANOVA test, followed by the appropriate post-test, was used for the different comparisons. Differences were considered significant when p < 0.05. Analyses were performed using the GraphPad Prism software version 6.0 for Windows (GraphPad Software, SanDiego, CA, USA).

RESULTS

Comparison of the CG with the HFD and AECl groups revealed a statistical difference in food intake (FI) for total diet consumption in both grams and kcal, where the CG had greater intake for the two parameters assessed. However, no statistical difference between groups was found for energy efficiency (EE) (Table I).

Table I. Body mass, food intake, and energy efficiency for rats fed a standard diet treated with vehicle (CG), a high-fat diet treated with vehicle (HFD), and a high-fat diet treated with aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* (AECl)

Group	CG	HFD	AECl
Initial body mass (g)	211.8 ± 14.42	200.1 ± 7.93	199.5 ± 6.24
Final body mass (g)	398.2 ± 13.39	408.9 ± 12.31	399.5 ± 21.47
Total gain in body mass (g)	186.4 ± 14.39	208.8 ± 10.08	199.9 ± 18.08
Total intake (g)	2345 ± 7.725	1478 ± 29.00*	1460 ± 10.75*
Total intake (Kcal)	7598 ± 25.03	7057 ± 138.4*	6970 ± 51.30*
Energy efficiency (EE)	0.02456 ± 0.001	0.03057 ± 0.001	0.02950 ± 0.002

Values expressed as mean ± SEM; n = 7-8. *Statistically different from control group, p < 0.05.

Regarding the GTT, prior to treatment, rats fed the HFD had glucose intolerance with a significant increase in fasting glycemia from the first 5 minutes to the end of test, as compared to rats fed the control diet (CG) (Fig. 1A).

As expected, after treatment, impaired glucose tolerance was observed in the animals fed the high-fat diet, compared to the animals fed the control diet. A similar result is evident in the area under the curve, which showed significant results. The group administered the AECI exhibited improvement in glucose intolerance, although this was not statistically significant (Fig. 1B).

The HFD group had a significant increase ($p < 0.05$) in PE, RP, and SC adipose mass as compared to the CG and AECI groups (Fig. 2A, 2B and 2C). In the AECI group there was a significant reduction in RP adipose mass to the same mean values measured in animals from the CG (Fig. 2C).

With regard to leptin levels, there was a significant leptin increase ($p < 0.05$) in the animals fed the HFD diet when compared to the animals on the control diet and to rats treated with the extract, where no difference in leptin was evident between these last two groups (Fig. 2D).

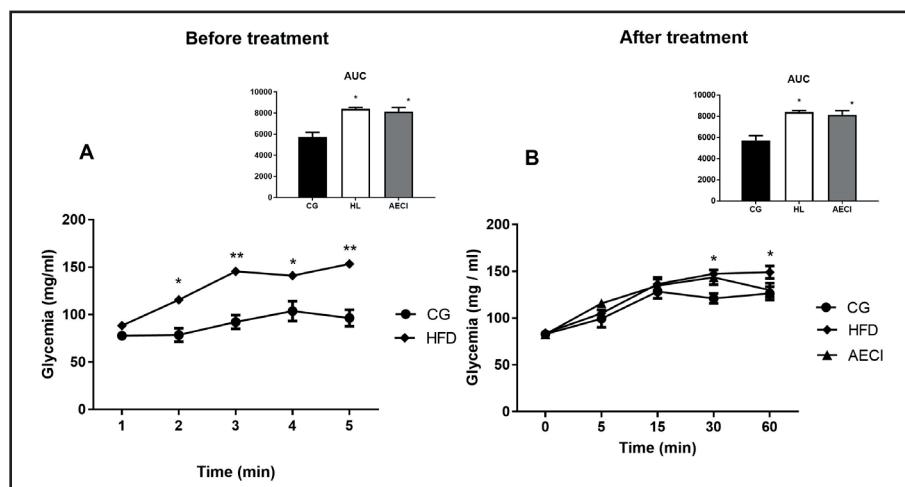


Figure 1.

Glucose tolerance test (GTT). Glycemia was measured at 0 (baseline), 5, 15, 30 and 60 min after oral administration of glucose. The graphs show the glycemic curve at the time. GTT was performed in two moments: (A) at the 12th week before the start of treatment and (B) at the 16th week at the end of the treatment. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Two-way ANOVA with Bonferroni *post hoc* test. n = 7-8.

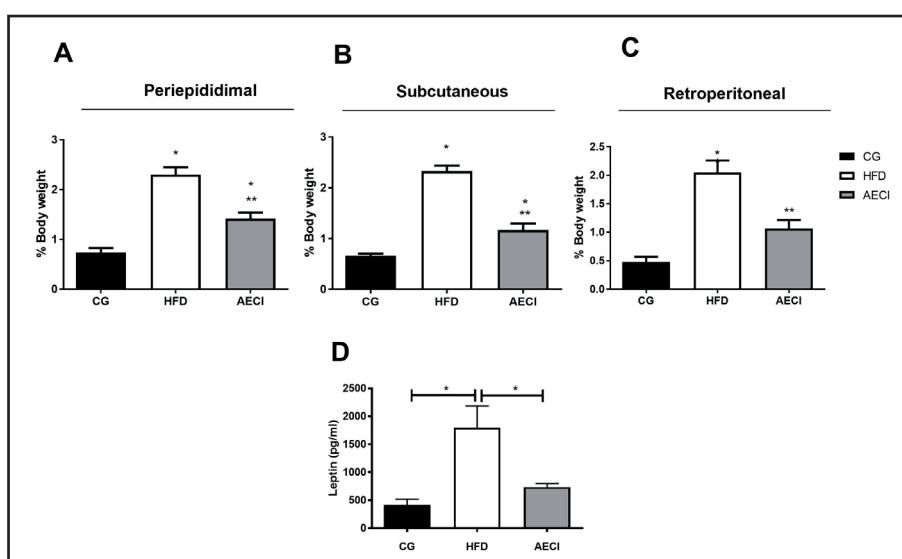


Figure 2.

Adipose tissue weight (A), periepididymal (B), subcutaneous (C) retroperitoneal of control groups (CG), hyperlipidic diet (HFD) and hyperlipidic diet and aqueous extract of *Crysolobalanus icaco* treated (AECI). D. Leptin dosage of these groups. * $p < 0.05$.

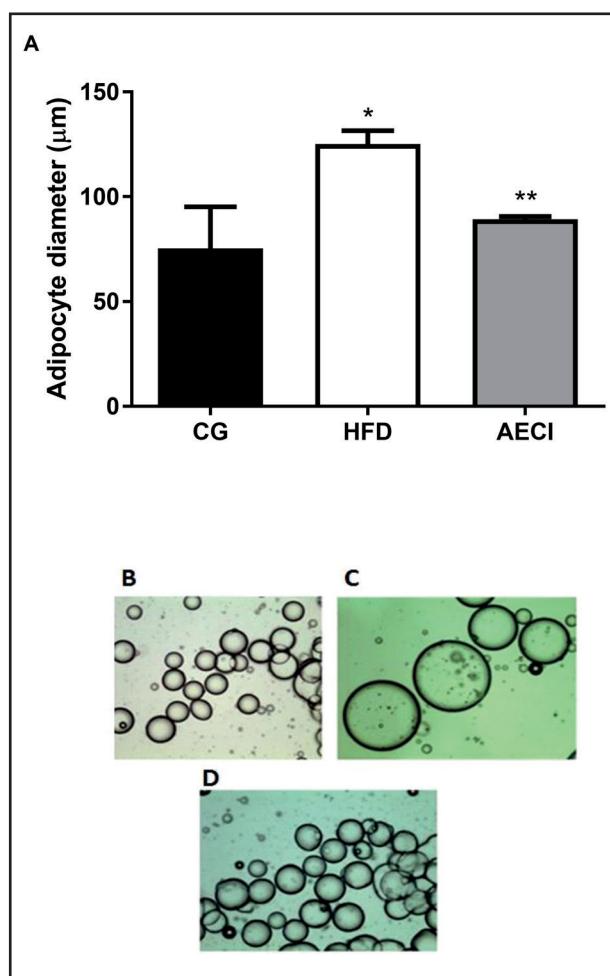


Figure 3.

Adipocyte diameter of peripididimal adipose tissue (A) and macroscopic images of tissues of control (B) groups (CG), (C) hyperlipidic diet (HFD) and (D) hyperlipidic diet and aqueous extract of *Crysobalanus icaco* treated (AECI).

The observation of the diameter of adipocytes in PE adipose tissue showed that the HFD significantly increased the size of adipocytes (hypertrophy) relative to the CG. The AECI had a positive effect in reducing the volume of PE adipocytes, reducing them to the same size as the control group, differing statistically from the group fed the HFD without the extract (Fig. 3).

As depicted in figure 4, the gene expression of ACC was significantly increased ($p < 0.05$) in the group fed the high-fat diet (Panel A). However, the group fed the high-fat diet and treated with the extract showed a significant reduction ($p < 0.05$) in the expression of this gene when compared to the HFD group.

The animals fed the HFD without extract supplementation showed a significant increase in protein expression of ACC ($p < 0.05$). The animals in the group supplemented with the extract (AECI) had a significantly lower expression of ACC ($p < 0.05$) than the group not administered the extract (HFD), although they did not differ significantly from the control group (CG) (Fig. 4B).

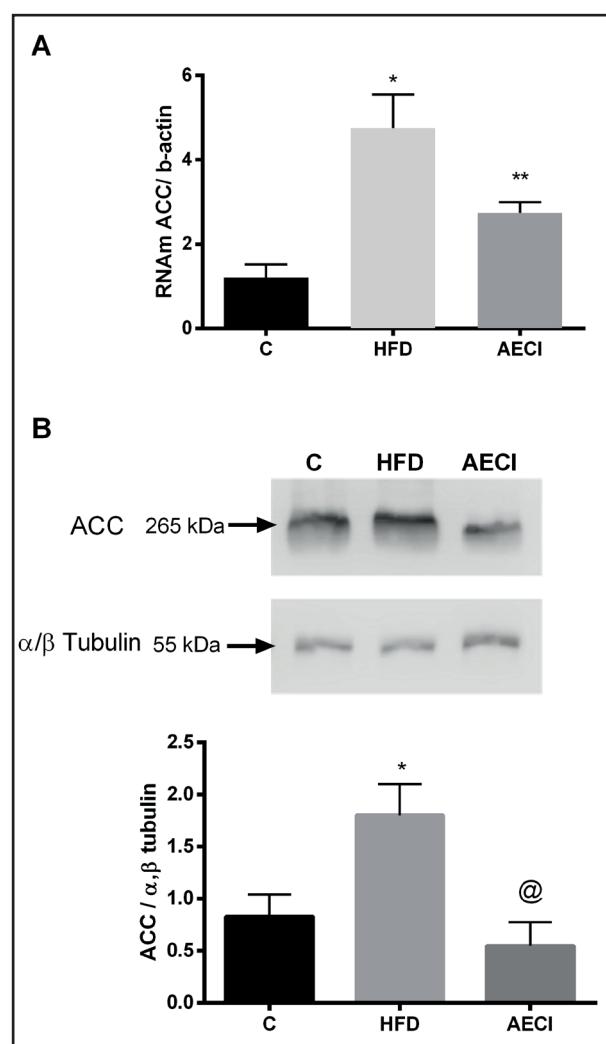


Figure 4.

Gene expression by PCR (A) and protein by Western Blotting (B), Acetyl-CoA carboxylase (ACC) of subcutaneous tissue of control (GC), hyperlipidic diet (HFD) and hyperlipidic diet and aqueous extract of *Crysobalanus icaco* treated (AECI). * $p < 0.05$.

DISCUSSION

In the present study we showed that, although not promoting a significant change in intake and weight gain, treatment reduced the weight of SC, RP, and PE fat pads, and also reduced gene and protein expression in the subcutaneous adipose tissue.

Presta and Pereira (13) revealed a hypoglycemic and antioxidant effect of AECI in normal mice using a concentration of 50 mg/mL, although Presta, Fonseca and Bernardo-Filho (14) found that this dose promoted a strong genotoxic effect on plasmid DNA. Akin to the present study, White et al. (15) used a substantially lower concentration (200 mg/kg = 0.0002-0.003 mg/mL) and found this controlled the glycemia of animals in the group treated with the extract. Barbosa et al. (16) also found a significant reduction in

glycemia levels in alloxan-induced diabetic rats treated with abajeru extract at doses of 200 mg/kg after six weeks of treatment.

This increase in adipose tissue may be the result of changes in the hypothalamic modulation of the signalling due to the hyperleptinemia induced by the high-fat diet, as seen in the present study. In addition, reduced mitochondrial mass and oxidative capacity has also been observed in rodents fed a high-fat diet, favoring a greater accumulation of fat (17,18).

Some studies involving *Chrysobalanus icaco* have shown that a diet containing 10 % of seeds from the plant can induce weight reduction in normal rats without toxic effects (19), promote reduction in glycemic levels (9,13,15), and inhibit weight gain and fat in the liver of high-fat diet-induced obese mice treated with the aqueous extract (10); induce analgesic and anti-inflammatory activity using the methanol extract (20); and increase locomotor activity, increasing energy expenditure and preventing fat storage, besides showing an ability to maintain homeostasis of glucose by normalization of insulin sensitivity and glucose tolerance despite a high fat intake (21).

The assessment of the effects of AECl on the adipose tissue of the rats fed a high-fat diet showed lower weight gain in SC, PE, and particularly RP fat pads in the group supplemented with extract, where the difference in RP adipose tissue was not significant as compared to the control group. This reduction in adipose mass was closely correlated with the improvement in glucose tolerance observed in the same group.

In the study by White et al. (21), AECl administered to mice at a concentration of 200 mg/kg promoted a lower gain in adipose mass, possibly explained by a greater energy expenditure caused by the increased locomotor activity induced by the extract, and also by an excretion of fat in the feces, suggesting that the fat from the high-fat diet was not being absorbed in the gastrointestinal tract of the animals treated with the extract. Harach et al. (22) reported that this is a common mechanism of some extracts and compounds isolated from plants for the prevention of obesity.

In the present study, the effects of AECl supplementation on glucose tolerance and reduction of SC, RP, and PE adipose pads might have been due to the level of flavonoids found in this extract. Recently, a study identified the presence of flavonoids derived from myricetin and quercetin in the AECl, including terpenes, aglycone and glycosylated flavonoids (23). Therefore, the beneficial effects on obesity the treatment showed in the present study may be associated with the presence of these metabolites in the extract.

According to Kazemipoor et al. (24), these natural compounds can induce weight loss through several different mechanisms, such as inhibiting pancreatic lipase activity, stimulating thermogenesis, preventing adipocyte differentiation, enhancing fat metabolism, and suppressing appetite. PANG et al. (25) suggested that the decreased intestinal absorption of lipids from the diet results from the effects of saponin through the inhibition of pancreatic lipase enzyme activity. This reduction in lipid absorption promotes a greater mobilization of lipids from visceral adipose tissue to generate energy, thereby reducing the amount of abdominal fat (26).

The homeostasis of adipose tissue is a balance between lipogenesis and lipolysis. The polyphenols present in the AECl appear to lower lipogenesis in adipocytes, and prevent their differentiation by inhibiting the lipogenic enzyme ACC. ACC is a cytosolic enzyme that promotes carboxylation of cytosolic acetyl-CoA into malonyl-CoA, the initial step in the synthesis of fatty acids and important for completing the biosynthesis of triacylglycerol for its incorporation into cytoplasmic fat droplets (27,28).

The gene expression of ACC in the subcutaneous adipose tissue showed that AECl supplementation reduced ACC expression in the group supplemented with the extract. This may explain, at least in part, the reduction in adipose mass seen in the supplemented animals. It is now known that increased lipid synthesis is strongly stimulated by key lipogenic molecules such as SREBP-1c, ACC and SCD-1 (29). This inhibition might have been caused by the action of the flavonoids present in the AECl. Flavonoids are known for having effects such as: antioxidative capacity (30), and anti-inflammatory (31) and hypolipidemic (32) activities that could be relevant to reduce adiposity in obesity models.

According to the results of the present study, the animals treated with AECl exhibited improved glucose tolerance, lower adipose mass gain, and reduced leptin and gene expression of ACC, reducing lipogenesis in the tissues of diet-induced obese rats. These results showed that AECl prevents and/or treats obesity through the action of the flavonoids with biological properties present in *Chrysobalanus icaco*.

REFERENCES

- Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:1-17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
- Oliveira ML. Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil. Tese de doutorado. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília; 2013.
- Leite LD, Rocha EDM, Brandão-Neto J. Obesidade: uma doença inflamatória. *Ciência & Saúde* 2010;2(2):85-95.
- Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obesity Reviews* 2008;9(1):48-52. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00438.x
- Vargas-Simón G. Icaco (*Chrysobalanus icaco* L.): análisis químico de flavonoides y propagación por estacas. Tesis de maestro en ciencias. Colegio de postgraduados en ciencias agrícolas. Montecillo Edo. de México; 1998.
- Kruel VSF, Peixoto AL. Etnobotânica na reserva extrativista marinha de Araial do Cabo, RJ, Brasil. *Acta Botânica Brasileira* 2004;18(1):177-90.
- Agra MF, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2007;17(1):114-40.
- De Albuquerque UP, Monteiro AJM, Rama MA, De Amorim EL. Medicinal and magic plants from a public market in North-Eastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology* 2007;110(1):76-91. DOI: 10.1016/j.jep.2006.09.010
- Barbosa APDO, Silveira GDO, Menezes IAC, Neto JMR, Bitencourt JLC, Estavam CS, et al. Antidiabetic effect of the *Chrysobalanus icaco* L. aqueous extract in rats. *Journal of medicinal food* 2013;16(6):538-43. DOI: 10.1089/jmf.2012.0084
- White PAS, Araújo JMD, Cercato LM, Souza LA, Barbosa APO, Quintans-Juñior LJ, et al. *Chrysobalanus icaco* L. leaves normalizes insulin sensitivity and blood glucose and inhibits weight gain in high-fat diet-induced obese mice. *Journal of medicinal food* 2016;19(2):155-60. DOI: 10.1089/jmf.2015.0034
- Levin BE, Triscari E, Sullivan AC. Metabolic features of diet-induced obesity with outhy perphagia in young rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1986;251(3):433-40.
- Rodbell M. Metabolismo fisiológico das células adiposas. *J Chem Biol* 1964;239:375-80.

13. Presta GA, Pereira NA. Atividade do Abagerú (*Chrysobalanus icaco* L in, Chrysobalanaceae) em Modelos Experimentais para o estudo de Plantas Hipoglicemiantes. Revista Brasileira de Farmácia 1987;68:91-101.
14. Presta GA, Fonseca AS, Bernardo-Filho MA. *Chrysobalanus icaco* extract alters the plasmid topology and the effects of stannous chlorideon the DNA of plasmids. Revista Brasileira de Farmacognosia 2007;17(3):331-5.
15. White PAS. Efeitos do extrato aquoso da abageru (*Chrysobalanus icaco*) sobre o peso corporal, adiposidade e sensibilidade à insulina de camundongos obesos. 2010. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Sergipe; 2010.
16. Barbosa APO, Menezes IAC, Antonioli AR, Bitencourt JRC, Santos MRV. Effects of the chronic treatment with aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* (Chrysobalanaceae) in alloxan-induced diabetic rats. In: XXII Reunião Annual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, 2007, Águas de Lindóia. Anais da XXII Reunião Anual da FESBE. Águas de Lindóia; 2007. p.120.
17. Pompun D, Voigt A, Schulz TJ, Thierbach R, Pfeiffer AF, Ristow M. Reduced expression of mitochondrial frataxin in mice exacerbates diet induced obesity. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007;104(15):6377-81.
18. Villarroya J, Giralt M, Villarroya F. Mitochondrial DNA: AnUp-andcoming Actor in White Adipose Tissue Pathophysiology. Obesity 2009;17(10):1814-20.
19. Edema MO, Omogbai EK, Afijabi SA, Illdaeor PE. Pathological Changes induced by *Chrysobalanus icaco* seeds. Nigerian Journal of Health and Biomedical Sciences 2007;6(1):35-7.
20. Castilho RO, Souza I, Guimarães UP, Kaplan MACA. Survey of chemistry and biological activities of Chrysobalanaceae. Anais da Academia Brasileira de Ciências 2000;72(2):292-3. DOI: 10.1590/S0001-376520000002000020
21. White PAS, Cercato LM, Batista VS, Camargo EA, De Lucca JRW, Oliveira AS, et al. Aqueous Extract of *Chrysobalanus icaco* leaves, in lower doses, prevent fat gain in obese high-fat fed mice. Journal of ethnopharmacology 2016;179:92-100. DOI: 10.1016/j.jep.2015.12.047
22. Harach T, Aprikian O, Monnard I, Moulin J, Membrez M, Béolar JC, et al. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and liver steatosis in mice fed a high-fat diet. Planta medica 2010;76(6):566-71. DOI: 10.1055/s-0029-1240612
23. Ribeiro NE, Pereira PS, de Oliveira TB, de Arruda Lima SM, Silva TMS, Santana ALBD, et al. Acute and repeated dose 28-day oral toxicity of *Chrysobalanus icaco* L. leaf aqueous extract. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2020, 113:643. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104643
24. Kazemipoor M, Jasimah CW, Radzi WM, Cordell GA, Yaze I. Potential of traditional medicinal plants for treating obesity: a review. International Conference on Nutrition and Food Sciences 2012;39.
25. Pang J, Choi Y, Park. Ilexpara guariensis extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. Archives of biochemistry and biophysics 2008;476(2):178-85. DOI: 10.1016/j.abb.2008.02.019
26. Pedroso GL, Mendes RH, Persh K, Jahn MP, Kucharski LC. Efeito do extrato aquoso de Ilexpara guariensis sobre o metabolismo de ratos machos. Clinical & Biomedical Research 2010;30(3).
27. Fonseca-Alanis MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia 2006;50(2):216-29. DOI: 10.1590/S0004-27302006000200008
28. Choi CS, Savage DB, Abu-Elheiga L, Liu ZX, Kim S, Kulkarni A, et al. Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007;104(42):16480-5. DOI: 10.1073/pnas.0706794104
29. Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. International journal of molecular medicine 2007;20(3):351-8. DOI: 10.3892/ijmm.20.3_351
30. Alzand KI, Mohamed MA. Flavonoids: chemistry, biochemistry and antioxidant activity. Journal of Pharmacy Research 2012;5(8):4013-20.
31. Keshari AK, Kumar G, Kushwaha PS, Bhardwaj M, Kumar P, Rawat A, et al. Isolated flavonoids from *Ficus racemosa* stem bark possess antidiabetic, hypolipidemic and protective effects in albino Wistar rats. J Ethnopharmacol 2016;181:252-62. DOI: 10.1016/j.jep.2016.02.004
32. Georgiev V, Ananga A, Tsolova V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. Nutrients 2014;6:391-415. DOI: 10.3390/nu6010391



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Efecto positivo de un suplemento de propóleo sobre el perfil lipídico, la glucemia y el estado antioxidante hepático en un modelo animal experimental

Positive effect of a propolis supplement on lipid profile, glycemia, and hepatic antioxidant status in an experimental animal model

María Jesús Lisbona-González¹, Candela Reyes-Botella¹, Esther Muñoz-Soto¹, Marta Vallecillo-Rivas¹, Jorge Moreno-Fernández^{2,3} y Javier Díaz-Castro^{2,3}

¹Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Granada. Granada. ²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix". Universidad de Granada. Granada. ³Departamento de Fisiología. Universidad de Granada. Granada

Resumen

Introducción: el uso de suplementos nutricionales naturales puede ser una terapia complementaria ya que tienen fitoquímicos con posibles efectos antioxidantes que pueden mejorar la regulación del metabolismo lipídico y glucémico.

Objetivos: determinar el efecto de la suplementación con propóleo natural sobre el metabolismo lipídico y la actividad antioxidante hepática.

Material y métodos: 20 ratas albinas Wistar macho (8 semanas) se dividieron en dos grupos de 10 animales cada uno y se sometieron a un período de 90 días en el que se alimentaron con dos tipos diferentes de dietas: estándar para el grupo de control (dieta C) y dieta estándar + 2 % de propóleo (dieta P). Se determinaron los parámetros hematológicos y bioquímicos. Se extrajeron los hígados, se lavaron con solución salina y las fracciones citosólicas se prepararon frescas para análisis adicionales de las enzimas antioxidantes catalasa, superóxido-dismutasa, glutatión-peroxidasa y glutatión-reductasa.

Resultados: tras el consumo de la dieta con suplemento de propóleo, encontramos una reducción de la glucosa ($p < 0,01$), el colesterol total ($p < 0,001$), la GOT ($p < 0,05$) y la GPT ($p < 0,01$), mientras que dicha dieta indujo un incremento en la actividad hepática de SOD ($p < 0,001$), CAT ($p < 0,01$) y GR ($p < 0,05$).

Conclusión: el presente estudio revela que el suplemento nutricional de propóleo al 2 % puede mejorar significativamente el perfil lipídico, el glucémico y las enzimas antioxidantes, y reducir la liberación de GOT y GPT hepáticas.

Abstract

Introduction: the use of natural nutritional supplements can be used as a coadjvant therapy since they have several phytochemicals with potential antioxidant effects that could influence lipid and glycemic metabolism.

Objectives: to determine the effect of natural propolis supplementation on lipid metabolism and liver antioxidant activity.

Material and methods: 20 male Wistar albino rats (8 weeks) were divided into two groups of 10 animals each. Subsequently, they were fed two different types of diet for 90 days: a standard diet for the control group (diet C) and a standard diet + 2 % propolis (diet P). Hematological and biochemical parameters were assessed. The livers were extracted and washed with saline solution, and the cytosolic fractions were prepared fresh for additional analysis of antioxidant enzymes catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase.

Results: after consuming the diet supplemented with propolis, we found a reduction in glucose ($p < 0,01$), total cholesterol ($p < 0,001$), GOT ($p < 0,05$) and GPT ($p < 0,01$), whereas the propolis supplement induced an increase in the hepatic activity of SOD ($p < 0,001$), CAT ($p < 0,01$) and GR ($p < 0,05$).

Conclusion: the present study reveals that a dietary propolis supplement (2 %) can improve the lipid and glycemic profiles, also increasing antioxidant enzymes and reducing the release of liver transaminases.

Keywords:

Propóleo. Perfil lipídico. Perfil glucémico. Estrés oxidativo. Transaminasas.

Recibido: 28/02/2020 • Aceptado: 24/04/2020

Agradecimientos: Jorge Moreno-Fernández desea mostrar nuestro agradecimiento al Programa de Doctorado Nutrición y Ciencias de los Alimentos.

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

Lisbona-González MJ, Reyes-Botella C, Muñoz-Soto E, Vallecillo-Rivas M, Moreno-Fernández J, Díaz-Castro J. Efecto positivo de un suplemento de propóleo sobre el perfil lipídico, la glucemia y el estado antioxidante hepático en un modelo animal experimental. Nutr Hosp 2020;37(4):770-775

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03060>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Javier Díaz-Castro. 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: javierdc@ugr.es

INTRODUCCIÓN

La acumulación de grasa visceral generalmente resulta de un desequilibrio energético que implica la combinación de un exceso de calorías de la dieta junto con un gasto energético insuficiente. El aumento de la adiposidad visceral puede inducir resistencia a la insulina y conducir a la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipidemia, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular (1).

Las modificaciones del estilo de vida, en particular el manejo de la dieta, pueden ser útiles para controlar los factores de riesgo de la diabetes y la enfermedad cardiovascular. El uso de suplementos fitoterápicos se reconoce como terapia complementaria ya que los compuestos fitoquímicos poseen efectos antioxidantes que podrían mejorar la regulación del metabolismo lipídico y glucémico (2).

Muchos estudios han demostrado que el hígado desempeña un papel primordial en la regulación de la homeostasis de la glucosa durante el ayuno y el período posprandial. En este sentido, la elevación de las transaminasas se ve comúnmente en la diabetes mellitus de tipo II, siendo la glutamil-oxaloacético-transaminasa (GOT) y la glutamil-piruvato-transaminasa (GPT) marcadores fiables de daño hepático (3).

El propóleo es una sustancia resinosa de árboles y arbustos silvestres que las abejas extraen con el fin de taponar herméticamente la colmena e impedir que se produzca dentro de ella cualquier tipo de infección, manteniéndola así aséptica. Su composición química es compleja y varía según los cambios regionales, estacionales y las fuentes vegetales que visitan las abejas. Los constituyentes químicos más comunes del propóleo son principalmente flavonoides, compuestos fenólicos, ácidos cafeoilquínicos, derivados del ácido cinámico, ácido diterpenoico, lignano, ácido cumarínico y otros compuestos (4).

Además, el hígado es un órgano central en la homeostasis del organismo que está expuesto a productos bacterianos, toxinas y antígenos derivados de los alimentos, con una notable capacidad para el metabolismo de ácidos grasos, tanto propios como procedentes del tejido adiposo, influyendo así en el metabolismo glucídico y lipídico (5). El fallo hepático causa consecuencias críticas para la desintoxicación de metabolitos, la síntesis de proteínas, el metabolismo y el proceso digestivo (5). Las especies reactivas de oxígeno (ERO) oxidan las proteínas celulares, los lípidos y los ácidos nucleicos, lo que conduce a daño y disfunción celular general y puede iniciar la muerte celular a través de varias cascadas de señalización (6).

Teniendo en cuenta el papel clave del hígado como regulador de la glucemia y del metabolismo de los lípidos, y la influencia del estrés oxidativo en el desarrollo de diversas patologías, sería interesante evaluar el efecto de la suplementación oral con una sustancia antioxidante capaz de disminuir la agresión oxidativa y mejorar el perfil lipídico y glucémico. Por lo tanto, el propósito del presente estudio fue determinar si la suplementación con propóleo natural puede ser eficiente para regular el metabolismo lipídico y la actividad antioxidante hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

PROPÓLEO

Las muestras de propóleo fueron suministradas por Verbiotech I + D + i S.L. (Granada, España). El análisis de constituyentes revela que contiene aproximadamente 50 % de resina y bálsamo vegetal, 30 % de cera, 10 % de aceites esenciales y aromáticos, 5 % de polen y 5 % de otros compuestos. Los flavonoides son abundantes e incluyen la crisina, apigenina, luteolina, rutina, morina, quer cetina, myricetina, kaempferol, quer cetina, galangina, naringina, naringenina, hesperidina, daidzeína y genisteína.

ENSAYO DE COMPUESTOS FENÓLICOS TOTALES

Se pesó una muestra liofilizada de 0,5 g de propóleo crudo y se sometió a extracción de productos fenólicos y flavonoides con 50 ml de metanol acuoso al 80 % en un baño ultrasónico Modelo 2510 EMS (Hatfield, EE. UU.) durante 20 min. Una alícuota (1 ml) de los extractos se centrifugó a 14.000 rpm durante 5 min. El contenido fenólico total del propóleo se determinó mediante el ensayo de Folin-Ciocalteau (7). Los extractos se oxidaron con el reactivo de Folin-Ciocalteu y la reacción se neutralizó con carbonato de sodio. La absorbancia del color azul resultante se midió a 760 nm después de 60 min. El uso de ácido gálico como contenido fenólico total estándar (la curva estándar se preparó usando concentraciones de 2,5-50 mg/l) se expresó como mg de equivalentes de ácido gálico (GAE)/100 g de peso fresco. Los datos se obtuvieron por triplicado.

ENSAYO DE FLAVONOIDEOS TOTALES

El contenido total de flavonoides se midió mediante el ensayo colorimétrico de cloruro de aluminio (8). Se añadió una alícuota (1 ml) de extractos (0,5 g de propóleo en 50 ml de metanol acuoso al 80 %) o solución estándar de catequina (20, 40, 60, 80, 100 mg/l) a un matraz volumétrico con 4 ml de H_2O bidestilada. Al matraz se añadieron 0,3 ml de $NaNO_2$ al 5 %. Despues de 5 min se añadieron 0,3 ml de $AlCl_3$ al 10 %. Al sexto minuto se añadieron 2 ml de solución de $NaOH$ 1 M y el volumen total se completó hasta 10 ml con H_2O bidestilada. La solución se mezcló bien y se midió la absorbancia frente al blanco a 510 nm. El contenido total de flavonoides se expresó en mg de equivalentes de catequina (CE)/100 g de masa fresca. Las muestras se analizaron por triplicado.

ANIMALES, DISEÑO EXPERIMENTAL Y DIETAS

Para este estudio se utilizaron veinte ratas albinas Wistar macho (8 semanas de edad), con un peso medio de 215 ± 10 g, obtenidas en el Servicio de Animales de Laboratorio de la Univer-

sidad de Granada. Los procedimientos de cuidado animal y los protocolos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Granada de acuerdo con las directrices de la Comunidad Europea. Las ratas se dividieron en dos grupos de 10 animales cada uno y se sometieron a un período de 90 días en el que se alimentaron con dos tipos diferentes de dietas: una dieta estándar AIN-93M (9) para el grupo de control (dieta C) y dieta AIN-93M + 2 % de propóleo para el grupo de propóleo (dieta P). La tabla I muestra la composición de las dietas experimentales. Los animales se colocaron en jaulas metabólicas individuales en una habitación ambientalmente controlada con una temperatura constante de 22 ± 1 °C, un ciclo de luz-oscuridad de 12 h y un 55 ± 10 % de humedad. La dieta y el agua bidestilada estaban disponibles *ad libitum*. En el día 90, todos los animales fueron sometidos a un período de ayuno durante la noche y luego anestesiados por inyección intraperitoneal de 5 mg de pentobarbital sódico/100 g de peso corporal (St Louis, MO, EE. UU.). Los animales se desangraron completamente mediante canulación aórtica y se analizaron alícuotas de sangre con EDTA para medir los parámetros hematológicos y bioquímicos. El resto de la sangre se centrifugó (1500 x g, 4 °C, 15 min) sin anticoagulante para separar los glóbulos rojos del suero y el posterior análisis del Fe, la TIBC, la ferritina y la hepcidina. Se extrajeron los hígados, se lavaron con solución salina y las fracciones citosólicas se prepararon frescas el mismo día mediante centrifugación diferencial con hemólisis hipotónica y centrifugaciones diferenciales sucesivas según el método de Hanahan y Ekholm (10), preservando estas fracciones citosólicas a -80 °C para análisis adicionales de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT), superóxido-dismutasa (SOD), glutatión-peroxidasa (GPx) y glutatión-reductasa (GR). El contenido de proteínas en las fracciones citosólicas se midió siguiendo el método descrito por Lowry y cols. (11).

Tabla I. Dietas ensayadas

PPE	
Componente	Cantidad (g/kg)
Dieta AIN 93 M^a	
Proteína (caseína)	140
Grasa (aceite de oliva virgen)	40
Fibra (celulosa micronizada)	50
Suplemento mineral ^b	35
Suplemento vitamínico ^c	10
Cloruro de colina	2.5
Almidón de maíz	621
Sacarosa	100
L-Cistina	1,8

^aA la dieta del grupo con propóleo (dieta P) se le agregó un 2 % de propóleo (que contenía $168,7 \pm 3,9$ mg de GAE/100 g como compuestos fenólicos totales y $31,7 \pm 1,1$ mg de CE/100 g como flavonoides totales). ^bEl suplemento mineral se preparó de acuerdo con las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición (9). ^cEl suplemento vitamínico se preparó según las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición (9).

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La glucosa, la urea, la creatinina, el colesterol total, los triglicéridos, la glutamil-oxalacético-transaminasa (GOT), la glutamil-pi-ruvato-transaminasa (GPT), la fosfatasa alcalina y la amilasa se determinaron utilizando kits comerciales (Spinreact, Barcelona, España) y siguiendo las instrucciones del fabricante.

DETERMINACIONES HEMATOLÓGICAS

Todos los parámetros hematológicos estudiados se midieron utilizando un analizador de hematología automático Mythic 22CT (C2 Diagnostics, Grabels, Francia).

HIERRO SÉRICO, CAPACIDAD DE UNIÓN TOTAL DE HIERRO (TIBC) Y SATURACIÓN DE TRANSFERRINA

Para calcular la tasa de saturación de transferrina se determinaron la concentración sérica de Fe y TIBC utilizando los reactivos Sigma Diagnostics Iron y TIBC (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri, EE. UU.). La absorbancia de las muestras se leyó a 550 nm en un lector de microplacas (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, California, EE. UU.). El porcentaje de saturación de transferrina se calculó usando la ecuación: Saturación de transferrina (%) = concentración sérica de Fe ($\mu\text{g/l}$) / TIBC ($\mu\text{g/L}$) x 100.

FERRITINA SÉRICA

La concentración de ferritina en suero se determinó usando el kit Rat Ferritin ELISA (Biovendor GmbH, Heidelberg, Alemania). La absorbancia de la reacción se determinó a 450 nm usando un lector de microplacas (Bio-tek, Vermont, EE. UU.). La intensidad de color desarrollada fue inversamente proporcional a la concentración de ferritina sérica.

HEPCIDINA SÉRICA

La hepcidina 25 se determinó usando un kit DRG ELISA (DRG Instruments GmbH, Alemania). Este kit es un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas en fase sólida (ELISA), basado en el principio de la unión competitiva. Los pocillos de microtitulación estaban recubiertos con un anticuerpo monoclonal (de ratón) dirigido hacia un sitio antigénico de la molécula de hepcidina-25. Después de la incubación, el conjugado no unido se retiró por lavado y se añadió un complejo de enzima estreptavidina-peroxidasa a cada pocillo. Después de la incubación, el complejo de enzima no unido se separó por lavado y se añadió el sustrato. La reacción se detuvo con la solución de detención y la microplaca se leyó a 450 nm con un lector de placas (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, California, EE. UU.). La intensidad del color desarrollada es inversamente proporcional a la concentración de hepcidina en la muestra.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se muestran como medias \pm error estándar de la media (SEM). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS (versión 25.0, 2013, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Las diferencias entre el grupo alimentado con dieta de control (C) y el suplementado con propóleo (P) se evaluaron con la prueba de la t de Student. Se estableció el nivel de significación en el valor de $p < 0,05$. Se realizó un análisis de potencia para estimar el número de ratas necesarias para obtener un 80 % de potencia con un nivel de confianza del 95 %. Se requerirían ocho animales para obtener una diferencia del 8 % en los parámetros hematológicos entre las dietas. De forma similar, se requerirían 7 animales por grupo para obtener una diferencia del 10 % en los parámetros bioquímicos entre las dietas. Para garantizar la potencia estadística, se usaron 10 ratas por grupo.

ACTIVIDADES DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES HEPÁTICAS

La actividad de la superóxido-dismutasa (SOD) se determinó de acuerdo con el método de Crapo y cols. (12), basado en la inhibición de la reducción del citocromo c, medido por espectrofotometría (Thermo Spectronic, Rochester, EE. UU.) a 550 nm.

La actividad de catalasa (CAT) se determinó siguiendo el método descrito por Aebi (13), monitorizando a 240 nm por espectrofotometría (Thermo Spectronic, Rochester, EE. UU.) la descomposición del H_2O_2 como consecuencia de la actividad catalítica de CAT.

La actividad de la glutatión peroxidasa (GPx) se midió por el método de Flohé y Gunzler (14), basado en la formación instantánea de glutatión oxidado durante la reacción catalizada por la glutatión-peroxidasa. La oxidación de NADPH a NADP+ se controló espectrofotométricamente (Thermo Spectronic, Rochester, EE. UU.) a 340 nm.

La actividad de la glutatión-reductasa (GR) se determinó utilizando el método de Worthington y Rosemeyer (15), basado en la oxidación de NADPH a NADP, catalizada por una concentración limitante de GR. En esta reacción, la reducción del glutatión oxidado se determinó indirectamente midiendo el consumo de NADPH espectrofotométricamente a 340 nm (Thermo Spectronic, Rochester, EE. UU.).

RESULTADOS

Después de la ingesta de la dieta C o P, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros hematológicos estudiados (Tabla II).

El suplemento de propóleo indujo una reducción de la glucosa ($p < 0,01$), el colesterol total ($p < 0,001$), la GOT ($p < 0,05$) y la GPT ($p < 0,01$), en comparación con el grupo control (sin propóleo) (Tabla III).

Tras el consumo de la dieta con suplemento de propóleo, encontramos un incremento en la actividad hepática de la SOD ($p < 0,001$), CAT ($p < 0,01$) y la GR ($p < 0,05$) en comparación con el grupo control (Tabla IV).

Tabla II. Parámetros hematológicos en ratas alimentadas con dieta control o suplementada con propóleo

	Dieta C (n = 10)	Dieta P (n = 10)
Sangre total		
Concentración de Hb (g/L)	121,27 \pm 2,81	122,35 \pm 2,36
Eritrocitos ($10^{12}/L$)	7,03 \pm 0,21	7,11 \pm 0,32
Hematocrito (%)	40,88 \pm 1,12	41,07 \pm 1,26
VCM (fL)	54,38 \pm 0,49	55,43 \pm 0,54
HCM (pg)	19,81 \pm 0,17	18,88 \pm 0,43
CHCM (g/dL)	35,01 \pm 0,32	34,65 \pm 0,57
ADE (%)	16,31 \pm 0,34	15,87 \pm 0,39
Plaquetas ($10^9/L$)	761 \pm 74,02	756 \pm 71,21
Glóbulos blancos ($10^9/L$)	8,56 \pm 0,37	8,67 \pm 0,76
Linfocitos ($10^6/mL$)	7,75 \pm 0,51	7,67 \pm 0,63
Suero		
Fe ($\mu\text{g}/L$)	1332 \pm 88,53	1325 \pm 58,50
TIBC ($\mu\text{g}/L$)	2677 \pm 165	2521 \pm 165
Saturación de Tf (%)	47,83 \pm 3,75	46,48 \pm 3,25
Ferritin ($\mu\text{g}/L$)	79,01 \pm 2,12	78,98 \pm 2,59
Hepcidina (ng/mL)	15,89 \pm 0,53	14,93 \pm 0,61

hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hb corpuscular media; CHCM: concentración de hb corpuscular media; ADE: ancho de distribución de eritrocitos; Tf: Transferrina; TIBC: Capacidad total de fijación al Fe. *Diferencias estadísticamente significativas del grupo control ($p < 0,001$, test de la t de Student).

Tabla III. Parámetros bioquímicos en ratas alimentadas con dieta control o suplementada con propóleo

	Dieta C (n = 10)	Dieta P (n = 10)
Glucosa (mg/dL)	126,12 \pm 6,11	98,46 \pm 5,91**
Urea (mg/dL)	31,12 \pm 2,87	32,35 \pm 3,85
Creatinina (mg/dL)	0,57 \pm 0,14	0,62 \pm 0,15
Colesterol total (mg/dL)	85,3 \pm 6,2	60,1 \pm 6,9***
Triglicéridos (mg/dL)	77,61 \pm 7,23	75,8 \pm 7,54
GOT (IU/L)	125,21 \pm 9,14	103,67 \pm 10,24*
GPT (IU/L)	33,11 \pm 2,98	25,24 \pm 3,11**
Fosfatasa alcalina (IU/L)	407,54 \pm 30,24	411,12 \pm 31,76
Amilasa (IU/L)	1811 \pm 188	1875 \pm 176

*Diferencia estadísticamente significativa del grupo C ($p < 0,05$).

**Diferencia estadísticamente significativa del grupo C ($p < 0,01$).

***Diferencia estadísticamente significativa del grupo C ($p < 0,001$).

Tabla IV. Enzimas antioxidantes hepáticas (U/mg proteína) en ratas alimentadas con dieta control o suplementada con propóleo

	Dieta C (n = 10)	Dieta P (n = 10)
SOD	1,003 ± 0,185	1,956 ± 0,134***
CAT	10,123 ± 0,628	12,395 ± 0,636**
GPx	0,820 ± 0,064	0,881 ± 0,071
GR	26,445 ± 0,886	28,445 ± 0,714*

*Diferencia estadísticamente significativa del grupo C ($p < 0,05$).

**Diferencia estadísticamente significativa del grupo C ($p < 0,01$).

***Diferencia estadísticamente significativa del grupo C ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

En el estudio actual, hemos encontrado que el propóleo tuvo un efecto significativo, reduciendo los niveles de colesterol total y la glucemia, mientras que produjo un incremento de las enzimas antioxidantes hepáticas y una reducción en las transaminasas, sin embargo no tuvo ningún efecto sobre los parámetros hematológicos estudiados, en comparación con el grupo control.

El propóleo es efectivo para reducir la glucemia por diferentes mecanismos. Aga y cols. (16) han encontrado que el extracto de propóleo inhibe la resistencia a la insulina de adipocitos diferenciados *in vitro*. Estos resultados sugieren que el extracto de propóleo puede regular el metabolismo glucémico y lipídico, además de mejorar la sensibilidad a la insulina. Adicionalmente, otro estudio sugiere que el propóleo evita el desarrollo de resistencia a la insulina inducida en animales de experimentación que consumen elevadas cantidades fructosa (17). La mejora del perfil glucémico y presión arterial inducida por el propóleo es atribuible al ácido cafeoilquínico, uno de los principales componentes bioactivos de esta sustancia natural (18). Adicionalmente, Ueda y cols. (19) mostraron que el propóleo tiene el potencial de prevenir la hiperglucemia a través de la promoción de la translocación del transportador GLUT4 en el músculo esquelético.

Por otro lado, un estudio informó que la administración de propóleo redujo la proteína HMG-CoA reductasa, lo que sugiere que inhibió la síntesis de colesterol hepática (20). Otro posible mecanismo para reducir el colesterol total podría atribuirse a los compuestos resinosos presentes en el propóleo (21). Estos compuestos actúan como quelantes de las sales biliares en el intestino, aumentando así su eliminación fecal. Esto podría dar como resultado un aumento de la síntesis de sales biliares hepáticas a partir del colesterol para compensar las mayores pérdidas a través de la circulación enterohepática de las sales biliares. La combinación de estos efectos podría explicar el efecto hipコレsterolemico del propóleo. Otro estudio mostró que los polifenoles como del propóleo reducen los triglicéridos plasmáticos después del consumo de una dieta alta en grasas (22). Además, algunos componentes del propóleo atenúan la

acumulación de grasa a través de la represión del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR γ) en los adipocitos (20). Se ha demostrado que el agonista PPAR γ aumenta la masa de tejido adiposo en ratas Wistar alimentadas con una dieta alta en grasas (23). Estos datos sugieren que PPAR γ juega un papel importante papel en el tejido adiposo y su reducción por el suplemento de propóleo puede estar involucrado en la disminución de acumulación de grasa.

Uno de los índices más comunes para evaluar la función hepática son las transaminasas (24). La disminución marcada de estas dos aminotransferasas con el suplemento de propóleo indica que hay una menor liberación de las transaminasas intracelulares hepáticas a la circulación, en comparación con la dieta control (25). Sin embargo, hay que tener en cuenta que las enzimas hepáticas GOT y GPT, son marcadores frecuentemente utilizados para medir el daño hepatocelular y son muy útiles en el contexto de investigación con modelos animales, pero su valor al analizar el efecto de una intervención en hígados no patológicos es limitado. En este sentido, sería interesante validar cambios en los valores de estas enzimas en un modelo experimental de daño hepatocelular. Este trabajo pretende servir de modelo experimental basal para futuras líneas en las que evaluar el efecto de suplemento de propóleo (esteatosis, hiperlipidemia).

Por otra parte, la prevención del estrés oxidativo es un mecanismo clave para proteger el hígado de las lesiones inducidas por diversas sustancias. Para dilucidar el mecanismo del efecto protector del propóleo, determinamos SOD, CAT, GR y GPx, como índices para evaluar el estrés oxidativo (26). Las SOD cataliza la eliminación del anión superóxido y generan oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno (27). En nuestro estudio, el suplemento de propóleo aumentó significativamente las actividades de SOD, CAT y GR. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con propóleo redujo el estrés oxidativo hepático, activando las enzimas antioxidantes. La actividad antioxidante del propóleo puede atribuirse al alto contenido de compuestos fenólicos y flavonoides en esta sustancia natural (28), hecho que incide de manera positiva en el aumento de las enzimas antioxidantes y la reducción de la liberación de transaminasas hepáticas.

CONCLUSIÓN

El presente estudio revela que el suplemento nutricional de propóleo al 2 % puede mejorar significativamente el perfil lipídico y glucémico, las enzimas antioxidantes y reducir la liberación de GOT y GPT hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Stolar MW. Insulin resistance, diabetes, and the adipocyte. Am J Health Syst Pharm 2014;59:S3-S8. DOI: 10.1093/ajhp/59.suppl_9.S3
- Liu J, Zhang M, Wang W, Grimsgaard S. Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD003642.
- Al-Jameil N, Khan FA, Arjumand S, Khan MF, Tabassum H. Associated liver enzymes with hyperlipidemic profile in type 2 diabetes patients. Int J Clin Exp Pathol 2014;7:4345-9.

4. Tazawa S, Warashina T, Noro T. Studies on the Constituents of Brazilian Propolis. *Chem Pharm Bull* 1999;47:1388-92. DOI: 10.1248/cpb.47.1388
5. Crispe IN. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003;3(1):51-62. DOI: 10.1038/nri981
6. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:65-74. DOI: 10.2174/157015909787602823
7. Singletor VR, Orthifer R, Lamuela-Raventos R. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods Enzymol* 1999;299:152-78. DOI: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1
8. Zhishen J, Mengcheng T, Jianming W. Research on antioxidant activity of flavonoids from natural materials. *Food Chem* 1999;64:555-9. DOI: 10.1016/S0308-8146(98)00102-2
9. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 Purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition and Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* 1993;123:1939-51. DOI: 10.1093/jn/123.11.1939
10. Hanahan DJ, Ekholm JE. The preparation of red cell ghosts (membranes). *Methods Enzymol* 1997;31:168-72.
11. Lowry OH, Rosenburgh NJ, Farr AL and Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-70.
12. Crapo JD, McCord JM and Fridovich I. Preparation and assay of superoxide dismutases. *Methods Enzymol* 1978;53:382-93. DOI: 10.1016/S0076-6879(78)53044-9
13. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6. DOI: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3
14. Flohe L, Gunzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 1984;105:114-21. DOI: 10.1016/S0076-6879(84)05015-1
15. Worthington DJ, Rosemeyer MA. Human glutathione reductase: purification of the crystalline enzyme from erythrocytes. *Eur J Biochem* 1974;48:167-77. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1974.tb03754.x
16. Aga M, Arai N, Ohashi E, Ariyasu T, Arai S, Iwaki K, et al. Propolis enhances adipocyte differentiation and prevents insulin resistance in 3T3-L1 cells (propolis improves insulin resistance in vitro). *J Japan Soc Food Sci Tech* 2009;56:31-9. DOI: 10.3136/nskk.56.31
17. Zamami Y, Takatori S, Koyama T, Goda M, Iwatani Y, Doi S, et al. Effect of propolis on insulin resistance in fructose-drinking rats. *Yakugaku Zasshi* 2007;127:2065-73. DOI: 10.1248/yakushi.127.2065
18. Mishima S, Yoshida C, Akino S, Sakamoto T. Antihypertensive effects of brazilian propolis: Identification of caffeoylquinic acids as constituents involved in the hypotension in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1909-14. DOI: 10.1248/bpb.28.1909
19. Ueda M, Hayashibara K, Ashida H. Propolis extract promotes translocation of glucose transporter 4 and glucose uptake through both PI3K- and AMPK-dependent pathways in skeletal muscle. *Biofactors* 2013;39:457-66. DOI: 10.1002/biof.1085
20. Ichii I, Hori H, Takashima Y, Adachi N, Kataoka R, Okihara K, et al. The beneficial effect of propolis on fat accumulation and lipid metabolism in rats fed a high-fat diet. *J Food Sci* 2009;4:H127-31. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2009.01147.x
21. Salatino A, Fernandes-Silva CC, Righi AA, Salatino MLF. Propolis research and the chemistry of plant products. *Nat Prod Rep* 21;28:925-36. DOI: 10.1039/c0np00072h
22. Han LK, Sumiyoshi M, Zhang J, Liu MX, Zhang XF, Zheng YN. Anti-obesity action of Salix matsudana leaves (Part 1). Anti-obesity action by polyphenols of Salix matsudana in high fat-diet treated rodent animals. *Phytother Res* 2003;17:1188-94. DOI: 10.1002/ptr.1404
23. Pickavance LC, Tadayyon M, Widdowson PS, Buckingham RE, Wilding JP. Therapeutic index for rosiglitazone in dietary obese rats: separation of efficacy and haemodilution. *Br J Pharmacol* 1999;128:1570-6. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702932
24. Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *The Lancet* 2000;355:591-2. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)00219-6
25. Hyder MA, Hasan M, Mohieldeen AH. Comparative levels of ALT, AST, ALP and GGT in liver associated diseases. *European Journal of Experimental Biology* 2013;3:280-4.
26. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci* 2015;16:26087-124. DOI: 10.3390/ijms161125942
27. Auger C, Alhasawi A, Contavado M, Appanna VD. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. *Frontiers Cell Develop Biol* 2015;3:1-8. DOI: 10.3389/fcell.2015.00040
28. Bazmandegan G, Boroushaki MT, Shamsizadeh A, Ayoobi F, Hakimizadeh E, Allahtavakoli M. Brown propolis attenuates cerebral ischemia-induced oxidative damage via affecting antioxidant enzyme system in mice. *Biomed Pharmacother* 2017;85:503-10. DOI: 10.1016/j.bioph.2016.11.057



Trabajo Original

Valoración nutricional

Population specificity affects prediction of appendicular lean tissues for diagnosed sarcopenia: a cross-sectional study

La especificidad de la población impacta en la predicción de los tejidos magros apendiculares para la sarcopenia diagnosticada: un estudio transversal

Ana Claudia Rossini Venturini¹, Pedro Pugliesi Abdalla¹, André Pereira dos Santos¹, Thiago Cândido Alves², Anderson dos Santos Carvalho³, Jorge Augusto Pinto Silva Mota⁴, José Augusto Gonçalves Marini⁵, Franciane Goés Borges⁶ and Dalmo Roberto Lopes Machado⁵

¹Fundamental Nursing Program. Escola de Enfermagem. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. ²Universidade do Estado de Minas Gerais. Passos, Minas Gerais, Brazil. ³Universidade Paulista. São José do Rio Preto, Brazil. ⁴CIAFEL-Universidade do Porto. Porto, Portugal. ⁵School of Physical Education and Sport of Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Abstract

Introduction: sarcopenia is a disease characterized by reduced musculoskeletal tissue and muscle strength. The estimation of appendicular lean soft tissue by DXA (ALST_{DXA}) is one of the criteria for the diagnosis of sarcopenia. However, this method is expensive and not readily available in clinical practice. Anthropometric equations are low-cost and able to accurately predict ALST, but such equations have not been validated for male Brazilian older adults between the ages of 60 to 79 years. To this end, this study sought to validate the existing predictive anthropometric equations for ALST, and to verify its accuracy for the diagnosis of sarcopenia in male Brazilian older adults.

Methods: this cross-sectional study recruited and enrolled 25 male older adults (69.3 ± 5.60 years). ALST_{DXA} and anthropometric measures were determined. ALST estimations with 13 equations were compared to ALST_{DXA}. The validity of the equations was established when: $p > 0.05$ (paired t-test); standard error of the estimate (SEE) < 3.5 kg; and coefficient of determination $r^2 > 0.70$.

Results: two Indian equations met the criteria (Kulkarni 1: 22.19 ± 3.41 kg; $p = 0.134$; $r^2 = 0.78$; EPE = 1.3 kg. Kulkarni 3: 22.14 ± 3.52 kg; $p = 0.135$; $r^2 = 0.82$; SEE = 1.2 kg). However, these equations presented an average bias (Bland-Altman: 0.54 and 0.48 kg) and 'false negative' classification for the ALST index. Thus, three explanatory equations were developed. The most accurate equation demonstrated a high level of agreement ($r^2_{adj} = 0.87$) and validity ($r^2_{PRESS} = 0.83$), a low predictive error ($SEE_{PRESS} = 1.53$ kg), and an adequate ALST classification.

Conclusion: anthropometric models for predicting ALST are valid alternatives for the diagnosis and monitoring of sarcopenia in older adults; however, population specificity affects predictive validity, with risks of false positive/negative misclassification.

Keywords:

Body composition.
Anthropometry. DXA.
Sarcopenia. Older adults. Equation.

Received: 04/11/2019 • Accepted: 26/03/2020

Statement of Authorship: ACRV, PPA and DRLM conceived the study, participated in its design, coordination, and acquisition of data. APS and TCA were involved in recruiting patients and data collection. ASC and JAPSM helped in the statistical analysis and in revising the methods section. JAGM and FGB participated in the interpretation of results and in editing the whole manuscript. All authors contributed significantly, read and approved the final manuscript.

Funding: this work was carried out with the support of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES) - Financing Code 001, and by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil), grant number 142078/2019-0.

Conflict of interest: The authors declare there is no conflict of interests.

Venturini ACR, Abdalla PP, Santos AP, Alves TC, Carvalho AS, Mota JAPS, Marini JAG, Borges FG, Machado DRL. Population specificity affects prediction of appendicular lean tissues for diagnosed sarcopenia: a cross-sectional study. Nutr Hosp 2020;37(4):776-785

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02929>

Correspondence:

Ana Claudia Rossini Venturini. GEPEATE - Grupo de Estudo e Pesquisa em Antropometria, Treinamento e Esporte, Universidade de São Paulo. Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900, Campus Universitário. Monte Alegre. 14030-680. Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Resumen

Introducción: la sarcopenia es una enfermedad caracterizada por una reducción del tejido musculoesquelético y la fuerza muscular. Uno de los criterios utilizados para su diagnóstico es la determinación de tejido blando apendicular por DXA ($TBMA_{DXA}$), método costoso que no siempre está disponible en la práctica clínica. Las ecuaciones antropométricas suponen un bajo coste y predicen bien el $TBMA$, pero con una validez desconocida para los varones brasileños de 60 a 79 años. Por lo tanto, nuestro objetivo fue validar las ecuaciones antropométricas existentes predictivas del $TBMA$ y verificar su precisión para el diagnóstico de sarcopenia en varones brasileños de edad avanzada.

Métodos: participaron en este estudio transversal 25 hombres de edad avanzada ($69,3 \pm 5,60$ años). Se determinaron el $TBMA_{DXA}$ y las medidas antropométricas. Las ecuaciones predictivas del $TBMA$ se compararon con el $TBMA_{DXA}$. La validez de las ecuaciones en las comparaciones se confirmó cuando: $p > 0,05$ (prueba de la “” pareada); error estándar estimado (EEE) $< 3,5$ kg; coeficiente de determinación $r^2 > 0,70$.

Palabras clave:

Composición corporal.
Antropometría. DXA.
Sarcopenia. Adultos mayores. Ecuación.

Resultados: dos ecuaciones indias cumplieron los criterios (Kulkarni 1: $22,19 \pm 3,41$ kg; $p = 0,134$; $r^2 = 0,78$; $EEE = 1,3$ kg. Kulkarni 3: $22,14 \pm 3,52$ kg; $p = 0,135$; $r^2 = 0,82$; $EEE = 1,2$ kg). Sin embargo, presentaron sesgo promedio (Bland-Altman: 0,54 y 0,48 kg) y clasificación de ‘falso negativo’ para el índice de $TBMA$. Por lo tanto, se crearon tres ecuaciones explicativas. La ecuación más precisa mostró un alto acuerdo ($r^2_{adj} = 0,87$), una alta validez ($r^2_{PRESS} = 0,83$), un bajo error predictivo ($EEE_{PRESS} = 1,53$ kg) y una clasificación del $TBMA$ adecuada.

Conclusión: los modelos antropométricos para predecir el $TBMA$ son alternativas válidas para el diagnóstico y el seguimiento de la sarcopenia en los ancianos. Pero la especificidad de la población afecta a su validez predictiva, con riesgos de incorrección por clasificación falsa positiva/negativa.

INTRODUCTION

The older adult population is increasing in developed and developing countries. The World Health Organization estimates that by 2050 20 % of the world's population will consist of individuals over the age of 65 years (1). This poses a challenge to the society and the healthcare system as aging-related conditions such as sarcopenia, malnutrition or cachexia are on the rise. Such conditions are strongly associated with functional limitations resulting from loss of muscle mass. Among the referred conditions, special attention should be paid to sarcopenia, a disorder (2) registered in the International Classification of Diseases with the code M62.84. Sarcopenia is defined as a generalized, progressive dysfunction of skeletal muscle tissue, which is characterized by a reduction of muscle strength and muscular structure (3), with a prevalence of 17 % among Brazilian older adults (4). In older adults the negative consequences associated with sarcopenia include, but are not limited to, motor dependence, increased risk of falls, fractures, cognitive impairment, and premature death (5).

The established consensus for the identification of sarcopenia (3,5-10) takes into consideration morphological aspects and reduced appendicular lean soft tissue (ALST), functional responses with an impact on motor performance (3,6-10) and muscle strength (3,7). Muscle tissue estimation may be measured using imaging techniques such as magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound, and dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) (3). However, these modalities are associated with high costs, high levels of radiation exposure (tomography), requirement of adequate space, specialized personnel, and longer time for evaluation. Thus, their use is restricted to specialist hospital and clinical settings (11). Further, these techniques are not always viable in estimating ALST for the diagnosis of sarcopenia, according to established consensus criteria. However, there are several advantages to the use of DXA, including: observer independence, fast and accurate total body measurements, and lower costs and exposure to radiation (12). With DXA, ALST is measured with great accuracy, as composed of lean mass free of fat and bone from the upper and lower limbs, the use of which by consensus is shown in table I.

Table I. Different approaches to the Appendicular Lean Soft Tissue (ALST) or its Index (ALSTI), according to the international consensus diagnosis of sarcopenia

Institution	Sarcopenia Indicator
FNIH	ALST
	ALST/BMI
IWGS	ALSTI = ALST/stature ²
SCWD	ALSTI = ALST/stature ²
ESPEN	-
EWGSOP	ALSTI = ALST/stature ²

FNIH: Foundation for the National Institutes of Health; IWGS: International Working Group on Sarcopenia; SCWD: Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders; ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Group on cachexia/anorexia in chronic wasting diseases; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People; ALST: appendicular lean soft tissue (kg); ALSTI: appendicular lean soft tissue index (kg/m²); BMI: body mass index (kg/m²). Stature in m².

The first anthropometric equation developed to predict ALST for the diagnosis of sarcopenia was based on the DXA scores of adult-older Americans (13). The idea was to propose a strategy to be used in epidemiological approaches, when DXA was not readily available. Later, predictive equations were proposed for Danish older women (14), for Australian older adults of both sexes (15), and for Indian (16), Chilean (17), and Mexican (18) adults. Brazilian equations for individuals over the age of 60 were developed (19) when the validity of previous equations failed, such as those by Baumgartner et al. (1998) and Tanko et al. (2002). However, these involved only physically active women, like most studies of this nature. One Brazilian study was found that proposed equations for older adults, but the sample comprised individuals of both sexes over 80 years of age (20). In addition, the study reported a trend ($p < 0,05$) for ALST as compared to DXA. To this end, to the best of our knowledge, no studies were found to verify the validity of such equations for Brazilian male subjects aged 60 to 79 years of age.

The validity of anthropometric equations is important as it represents an alternative method/approach to DXA, which is relatively expensive and involves a greater complexity of execution, thus being impractical for epidemiological studies. On the other hand, anthropometry involves simpler and lower-cost measurements (21). Thus, this study sought to validate and examine the accuracy of the existing anthropometric equations developed to predict ALST in male Brazilian older adults between the ages of 60 and 79 years. Our hypothesis is that the validity of existing anthropometric equations may fail for elderly Brazilians, impacting the appropriate diagnosis of sarcopenia. We believe that early diagnosis and appropriate disease monitoring may favor more efficient interventions and more effective monitoring, thus reducing the condition's adverse effects.

MATERIAL AND METHODS

STUDY POPULATION

This cross-sectional study involved a convenience sample of 25 male older adults. This manuscript followed the guidelines from the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) conference list, and the completed checklist follows attached.

Participants in this study were involved in: a) health services at the University of São Paulo Clinical Hospital in Ribeirão Preto, Brazil (HC-FMRP/USP); b) the Physical Activity for Seniors program at the School of Physical Education and Sports in Ribeirão Preto (EEF-ERP/USP); and c) Projeto Fragilidade (Fragility Project) developed by FMRP/USP. Data collection was conducted from July 2016 to August 2017. Inclusion criteria included: a) between 60 and 79 years of age; b) able to walk independently; c) no amputated limbs; d) free of unstable cardiovascular diseases and other conditions such as acute infections, tumors, and back pain; e) no knee or hip prostheses, no body weight loss greater than 3 kg in the previous 3 months; f) able to perform the proposed battery of tests, and g) participants were excluded if unable to complete the testing protocol, presented with uncontrolled chronic diseases, had stroke sequelae, or voluntarily decided to no longer participate in the study.

To ensure data quality a sample size calculation was performed to define the desired maximum error (ϵ) and degree of confidence (Z_y), with previous knowledge of the population's variability (σ^2) (22). The variability of the ALST index was used as a reference in a multiethnic study of different populations (23). The highest variance used was observed for the ALST index of men over the age of 18 ($SD = 2.35$ kg). From the predetermined estimated error ($\epsilon \leq 1.0\%$) and confidence interval ($y = 0.95$), the ideal sample size for our study ($n = 22$) was defined by the equation: $n = [Z_y S_D / \epsilon]^2$ (22). The minimum number of participants was reached ($n = 25$) even after applying the exclusion criteria.

Our study is in agreement with the Helsinki declaration. All participants were informed about the objectives of the study, and signed an inform consent form prior to data collection. The study protocol was approved by the Ethics Committee of EEFERP/USP (CAAE nº 54345016.6.0000.5659).

DETERMINATION OF APPENDICULAR LEAN SOFT TISSUE (ALST) USING DXA

Appendicular lean soft tissue was measured using DXA (ALST_{DXA}; Hologic® scanner, model QDR4500W; software version 11.2, Bedford, MA, USA). ALST_{DXA} was treated as a dependent variable, and was obtained by summing upper and lower limb LSTs as obtained by a total and regional body scan. The equipment was calibrated every morning before measurements by the same technician, in accordance with the manufacturer's instructions. Participants were instructed to remove metallic objects (e.g., earrings, bracelets, rings, removable piercings) and wear a hospital gown, when necessary. They were positioned in a supine position, centered on the scanner table, with their lower limbs secured by Velcro strips. Their hands remained open, with palms resting laterally on the examination table, and arms extended along the body (within the sweep lines of the table). Image alignment adjustments were made following the anatomical references of the body regions. The entire procedure was performed by a specialized technician following the manufacturer's recommendations (24).

MEASUREMENTS

Anthropometric and muscle strength measures were necessary for the equations in order to predict ALST. Measures included: body mass (kg); stature (cm); girth (cm) of the arm, calf, waist and hip; skinfolds (mm) of biceps, triceps, subscapular, and suprailiac, and knee height (cm). All measurements followed conventional international standardization (25).

BMI (kg/m^2) was calculated and classified according to Lipschitz (26). The corrected arm muscle area (AMA_a) in cm^2 was calculated using the equation proposed by Heymsfield, McManus, Smith, Stevens and Nixon (27). To predict the ALST from the American, Chilean and Mexican equations, it was also necessary to determine handgrip strength (HS). This was measured using an analogic handheld dynamometer (Jamar®, model 5030J1). HS assessment procedures were conducted according to the recommendations proposed by the American Society of Hand Therapists, provided by Massy-Westropp et al. (28). Thus, the largest of three attempts at one-minute intervals was recorded.

PREDICTIVE ANTHROPOMETRIC EQUATIONS OF ALST

Thirteen ALST predictive equations developed for American (BAUMGARTNER et al., 1998; SANTOS et al., 2019), Australian (VISVANATHAN et al., 2012), Brazilian (GOMES et al., 2013), Indian (KULKARNI et al., 2013), Chilean (LERA et al., 2014), and Mexican (RAMIREZ et al., 2015) individuals were compared against the obtained ALST_{DXA}. The search to include these equations met the following criteria: studies published between 1998 and 2019; studies using older adults in their sample. Of note, studies involving only young individuals were not included. We further adopted the following keywords during the search: equations, appendicular lean soft tissue, older, aging, DXA. The equations used in our study are described in table II.

Table II. Predictive equations of appendicular lean soft tissue (ALST) found in the literature for older men

Author (year)	Sample country of origin	n for proposition	Age _[years] : mean (SD) or range	Eq.	ALST predictive equations		Original study
					r^2	SEE	
Baumgartner et al. (1998)	USA	149 (male/female)	73.6 (5.8)	1 2.5843 * sex _[♂=1;♀=0] + 5.8828	0.2487 * Weight _[kg] + 0.0483 * Stature _[cm] - 0.1584 * Hip circumference _[cm] + 0.0732 * HS _[kg] +	0.91	1.58
Visvanathan et al. (2012)	Australia	188 (male/female)	18 to 83	1 2 3 5.096201 * sex _[♂=1;♀=0]	9.11472 + 0.36992 * Weight _[kg] - 0.67551 * BM _[kg/m^2] + 5.00840 * sex _[♂=1;♀=0] -27.879919 + 0.129727 * Weight _[kg] + 22.122674 * Stature _[m] + 4.980820 * sex _[♂=1;♀=0] 10.047427 + 0.353307 * Weight _[kg] - 0.621112 * BM _[kg/m^2] - 0.022741 * Age _[years] +	0.90*	1.89
Gomes et al. (2013)	Brazil	106 (male = 35; female = 71)	> 80	1 2 1† 2	0.074 * Stature _[m] + 0.277 * Weight _[kg] - 0.144 * TS _[mm] - 0.103 * waist circumference _[cm] + 1.831 * sex _[♂=1;♀=0] - 0.966 0.138 * Stature _[m] + 0.103 * Weight _[kg] + 3.061 * sex _[♂=1;♀=0] - 12.489 -13.432 - 0.0445 * age _[years] + 0.200 * Weight _[kg] + 0.140 * Stature _[cm]	0.91*	1.87
Kulkarni et al. (2013)	India	851 (male)	18 to 79	1 2 3† 4	-12.81 - 0.029 * age _[years] + 0.211 * Weight _[kg] + 0.153 * Stature _[cm] + 0.255 * Calf circumference _[cm] + 0.141 * Arm circumference _[cm] - 0.178 * Hip circumference _[cm] -16.270 - 0.037 * age _[years] + 0.143 * Weight _[kg] + 0.159 * Stature _[cm] + 0.087 * AMAC -0.966 - 0.023 * age _[years] + 0.274 * Weight _[kg] + 0.090 * Stature _[cm] + 0.223 * Calf circumference _[cm] +	0.75*	1.94
Lera et al. (2014)	Chile	308 (male = 109; female = 199)	69.9 (5.2)	1 0.034 * Hip circumference _[cm] - 0.104 * Hip circumference _[cm] - 3.163 * LOG	0.143 * Arm circumference _[cm] - 0.104 * Hip circumference _[cm] - 3.163 * LOG 0.107 * Weight _[kg] + 0.251 * Knee height _[cm] + 0.197 * Calf circumference _[cm] + 0.047 * HS _[kg] - 0.034 * Hip circumference _[cm] + 3.417 * sex _[♂=1;♀=0] - 0.020 * age _[years] - 7.646	0.82*	1.17
Ramirez et al. (2015)	Mexico	171 (male/female)	60 a 86	1 0.112 * Stature _[cm] - 16.449	0.215 * Calf circumference _[cm] + 0.093 * HS _[kg] + 0.061 * Weight _[kg] + 3.637 * sex _[♂=1;♀=0] +	0.92	1.25
Santos et al. (2019)	USA	15,293 (male = 7810; female = 7,483)	≥ 18	1 black * 2.203 or mexican american * -0.540 or others * -0.402	-10.427 + (Calf circumference _[cm] * 0.768) - (age _[years] * 0.029) + (sex * 7.523) + (white * 0 or black * 2.203 or mexican american * -0.540 or others * -0.402)	0.88	1.95

r^2 : determination coefficient; SEE: standard error of the estimate; *Adjusted; ♂: men; HS: handgrip strength, BMI: body mass index; weight_[kg]/Stature_[m]²; TS: triceps skinfold; AMAC: arm muscle área, corrected: [arm circumference_[cm] - $(\pi * TS_{[cm]})^2 / 4 * \pi^2$] / 10277; rr: 3.14:1:0G: logarithm of the sum of the biceps, triceps, subscapular, and suprailiac skinfolds, all in mm; Sex: 0 for males, 1 for females, 1 for white, black, Mexican American and others; †Valid equation ($p < 0.05$) vs DXA.

STATISTICAL ANALYSIS

A descriptive analysis was used to describe the sample and ALST estimates by predictive equations. A confidence interval (95 % CI) was used to indicate the estimate reliability (%). The normality of the data was verified using the Shapiro-Wilk test. The validity of the equations was tested based on the criteria proposed by Lohman (29): a) no statistically significant differences ($p > 0.05$) from the ALST values referenced in the DXA using a paired t-test; b) standard error of the estimate (SEE) $< 3.5 \text{ kg}$ between predicted (equations) and measured (DXA) values; and c) coefficient of determination $r^2 > 0.70$ in the estimates. Because the diagnosis of sarcopenia requires an adequate estimation of ALST, a Bland-Altman plot (30) was used to identify the degree of agreement between measured and predicted values. Valid predictive models of the ALST index (ALSTI) were tested for the diagnosis of sarcopenia ($< 7 \text{ kg/m}^2$) according to the current cutoff points

proposed by the EWGSOP (3). The cases of sarcopenia diagnosed by DXA were compared with the diagnoses made with the valid equations to verify predictive accuracy. In case of disagreement an explanatory regression model would be proposed using stepwise multiple regression. If the new equation demonstrated predictive potential for ALST, the assumptions of reduced multi-collinearity and variance inflation factor (VIF) lower than 10 would be considered (31). Statistical analyses were performed using the SPSS software, version 20 (Chicago, IL, USA). The plots were created using MedCalc® 2015 (v.15.2) and the PRESS statistics using Minitab® (v.17.3.1). Statistical significance was set at $\alpha = 5\%$.

RESULTS

The mean values of the variables were within the 95 % CI (Table III) with small amplitude. This suggests more reliable val-

Table III. Descriptive analysis and normality test (Shapiro-Wilk) of body composition, anthropometric variables, and handgrip strength of Brazilian older males

Variables	Mean (SD)	95 % CI	Shapiro-Wilk	
				p-value
<i>Characterization</i>				
Age (years)	69.28 (5.6)	66.97 to 71.59	0.967	0.562
ALST (kg)	21.65 (3.8)	20.08 to 23.23	0.926	0.071
ALSTI (kg/m ²)	7.98 (1.0)	7.57 to 8.38	0.963	0.473
Fat mass (kg)	21.92 (6.9)	19.07 to 24.77	0.973	0.715
Weight (kg)	74.98 (13.2)	69.55 to 80.41	0.970	0.638
Stature (cm)	169.36 (7.4)	166.31 to 172.41	0.945	0.190
BMI (kg/m ²)	26.08 (3.7)	24.53 to 27.63	0.937	0.127
HS (kg)	37.32 (8.8)	33.68 to 40.96	0.991	0.998
<i>Circumferences (cm)</i>				
Arm	29.18 (3.3)	27.81 to 30.55	0.972	0.701
Waist	92.38 (11.8)	87.51 to 97.25	0.963	0.477
Hip	97.24 (6.4)	94.59 to 99.89	0.971	0.662
Calf	36.42 (3.1)	35.13 to 37.71	0.980	0.894
Knee height (cm)	53.94 (2.6)	52.87 to 55.01	0.922	0.058
<i>Skin folds (mm)</i>				
Biceps	8.40 (3.4)	7.02 to 9.78	0.950	0.248
Triceps	15.08 (5.9)	12.64 to 17.52	0.979	0.862
Subscapular	23.56 (8.6)	20.00 to 27.12	0.949	0.235
Suprailiac	19.64 (9.7)	15.63 to 23.65	0.947	0.216
<i>Derivatives</i>				
LOG (mm)	1.79 (0.2)	1.71 to 1.87	0.890	0.011
AMBC (cm ²)	38.16 (11.6)	33.37 to 42.95	0.908	0.027

SD: standard deviation; CI: confidence interval; ALST: appendicular lean soft tissue; ALSTI: appendicular lean soft tissue index: $ALST_{[kg]}/Stature_{[m]}^2$; BMI: body mass index: $Weight_{[kg]}/Stature_{[m]}^2$; TS: triceps skinfold; LOG: logarithm of the sum of the biceps, triceps, subscapular and suprailiac skinfolds, all in mm; AMBC: arm muscle area, corrected: $[Arm Circumference_{[cm]} - (\pi * TS_{[cm]})]^2 / 4 * \pi - 10[27]$; $\pi: 3.14$; HS: handgrip strength.

ues of the parameters. BMI values indicated that, in general, the 25 older adults presented with adequate body weight, and normal weight (between 22 and 27 kg/m²). However, the minimum (17.48 kg/m²) and maximum (31.08 kg/m²) values indicated the presence of older adults being classified as below (BMI < 22 kg/m²) and above (BMI ≥ 27 kg/m²) the normal weight limits. The data normality trend (Shapiro-Wilk) showed well-centered residual values, with high potential for the use of linear regression or other empirical interpretation analyses.

The predicted ALST mean values and criteria for validation of the equations (difference test [t-test], standard error of the estimate [SEE] and coefficient of determination [r^2]) are shown in table IV.

The Indian equations Kulkarni 1 and Kulkarni 3 met the criteria proposed by Lohman (29) (Table IV). However, agreement with the reference (ALST_{DXA}) indicated some degree of bias by overestimating the ALST prediction (Fig. 1A and 1B).

For ALST values below 21 kg, the equations tended to overestimate the reference values (as measured by DXA). For older adults with higher ALST (> 21 kg), the tendency of underestimation of the reference values was greater. To ensure the practical application of the equations, a simulation with the older adults data from this study was performed. We consider the ALST_I cutoff point proposed by the EWGSOP of 7.0 kg/m² for men to identify low muscle quantify (3). The Kulkarni 1 and Kulkarni 3 equations misclassified 33 % of the tested cases (4 cases) as compared to ALST_{DXA} (6 cases). Thus, although the equations met the criteria

proposed by Lohman (29) they indicated a bias in the estimate, compromising the diagnosis.

Given this problem, anthropometric equations were proposed to predict ALST (Table V). The assumptions for proposing and validating new models considered: analysis of the accuracy of explanatory variables, statistical and biological relationships within and between variables (explanatory and response variables), structuring of the statistical methods used to formulate the equation from sample size, and inter-colinearity between response variables and homoscedasticity of results (32). Once these recommendations were met, three new anthropometric equations were generated using linear regression analyses. The new equations were able to explain the variance of the ALST with high significance ($p < 0.01$ and $^{**}p < 0.001$).

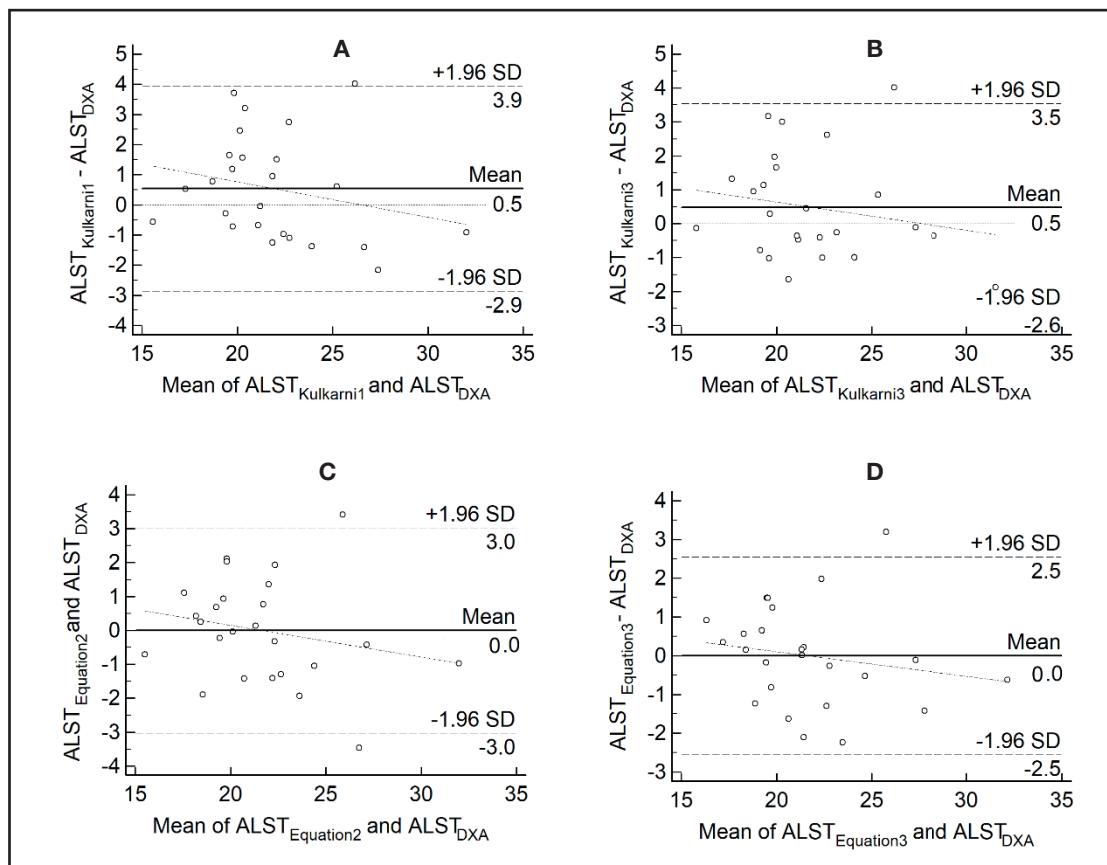
The cross validation method was applied to the new equations using PRESS statistics (sum of the squares of the residuals) (33). This method has been shown to be effective in these comparisons (34,35). Only equations 2 and 3 met the proposed criteria ($p > 0.05$; SEE < 3.5 kg; $r^2 > 0.70$) as observed in table V. Furthermore, these equations did not present multi-colinearity (VIF < 10) or average polarization in the Bland-Altman plot (Fig. 1C and 1D).

The practical simulation was again tested for our equations 2 and 3 using the same cut-point (ALST_I < 7.0 kg/m²) (3) previously adopted. Equation 2 presented the same classification error of Kulkarni 1 and Kulkarni 3, in identical inverse proportion (-33 %) of misclassification. That is, there was a misdiagnosis with the result (i.e., 'false positive'). In the other hand, for equation 3 the

Table IV. Validity of appendicular lean soft tissue (ALST)-predictive anthropometric equations for males aged 60 to 79 years

ALST predictive equation (kg)	Mean (SD)	Validation for this study sample		
		t paired (p)	SEE (kg)	r^2
Baumgartner 1	22.6 (2.8)	-2.948 (0.007)	1.96	0.71
Visvanathan 1	24.2 (3.0)	-7.131 (< 0.001)	3.27	0.61
Visvanathan 2	24.3 (2.9)	-7.167 (< 0.001)	3.33	0.6
Visvanathan 3	23.8 (3.0)	-6.234 (< 0.001)	2.93	0.63
Gomes 1	22.4 (2.9)	-2.360 (0.027)	1.98	0.71
Gomes 2	21.6 (2.1)	-0.028 (0.978)	2.23	0.48
Kulkarni 1 [†]	22.1 (3.4)	-1.549 (0.134)	1.86	0.78
Kulkarni 2	23.0 (3.6)	-4.603 (< 0.001)	2.06	0.79
Kulkarni 3 [†]	22.1 (3.5)	-1.545 (0.135)	1.67	0.83
Kulkarni 4	29.7 (4.0)	-24.244 (< 0.001)	8.59	0.54
Lera 1	21.5 (2.3)	0.225 (0.824)	1.92	0.62
Ramirez 1	22.0 (2.3)	-0.967 (0.343)	2.03	0.59
Santos 1	23.1 (0.5)	0.238 (0.814)	2.94	0.50
ALST _{DXA}	21.6 (3.8)	-	-	-

SD: standard deviation; r^2 : determination coefficient; SEE: standard error of the estimate; [†]Valid equation ($p > 0.05$) vs. DXA; $r^2 > 0.70$; SEE < 3.5 kg).

**Figure 1.**

Bland-Altman plot of the reference appendicular lean soft tissue (ALST) measurement (DXA), as estimated by the Indian predictive anthropometric equations Kulkarni 1 (A) and Kulkarni 3 (B), and that estimated by the new predictive anthropometric equations 2 (C) and 3 (D).

Table V. New anthropometric predictive equations of appendicular lean soft tissue (ALST) for 60- to 79-year-old males

Equation	Independent variables			β	r^2 adjust.	SEE	VIF	PRESS	r^2_{PRESS}	SEE _{PRESS}
	Weight	Waist circumference	Hip circumference							
1	$0.238 \pm 0.03^{**}$			3.793 ± 2.61	0.66	2.21	1.000	134.969	0.61	2.32
2 ^t	$0.469 \pm 0.06^{**}$	$-0.288 \pm 0.06^{**}$		$13.087 \pm 2.77^{**}$	0.82	1.61	4.990	75.338	0.78	1.74
3 ^t	$0.603 \pm 0.07^{**}$	$-0.223 \pm 0.06^{*}$	$-0.407 \pm 0.14^{*}$	$36.568 \pm 8.38^{**}$	0.87	1.39	9.903	58.524	0.83	1.53

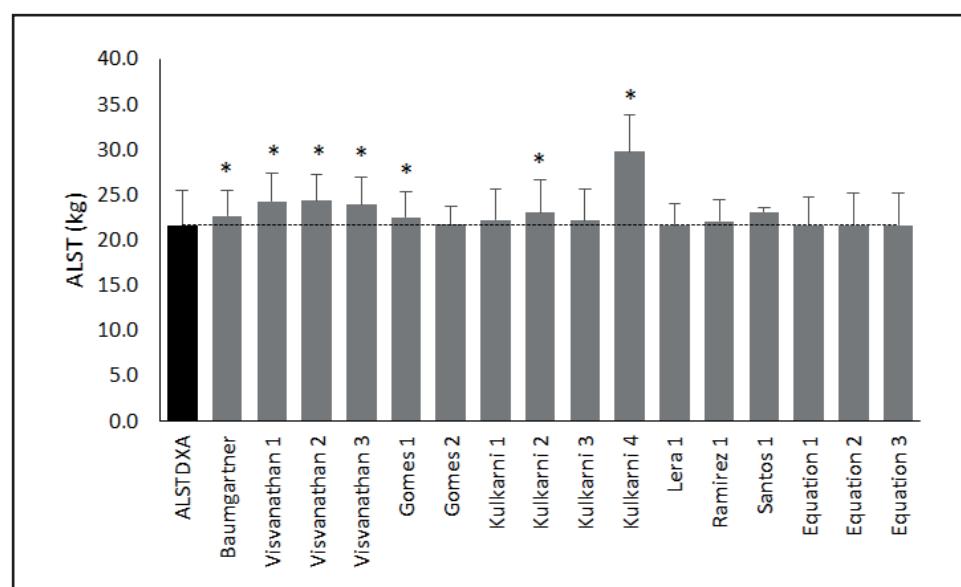
Weight in kg, circumference in cm. β : constant; r^2 adjust.: adjusted coefficient of determination; SEE: standard error of the estimate (kg); VIF: variance inflation factor; * $p < 0.01$; ** $p < 0.001$; ^tValid equation ($p < 0.05$ vs. DXA; $r^2_{\text{PRESS}} > 0.70$; $\text{SEE}_{\text{PRESS}} < 3.5$ kg).

diagnosis showed 100 % agreement with the reference method (ALST_{DXA}).

Figure 2 presents the means and SD of the ALST measured by the 13 anthropometric equations, the new proposed three equations, and the difference (*) comparisons (t-test; $p < 0.05$) with the reference values (ALST_{DXA}).

DISCUSSION

Our results suggest that of the 13 equations tested to evaluate the ALST of male elderly Brazilians, only two Indian equations (Kulkarni 1 and Kulkarni 3) met the validity criteria adopted in this study, confirming the predictive potential of anthropometric

**Figure 2.**

Mean and standard deviation of the reference appendicular lean soft tissue DXA measurement (ALST_{DXA}) (black bar) and values estimated by anthropometric equations (gray bars). *Different from ALST_{DXA} ($p < 0.05$).

equations. However, they presented biases (Bland-Altman) and failed to identify low muscle quantity, a fundamental criterion for the diagnosis of sarcopenia (3). A diagnostic simulation of the Indian equations to identify low muscle quantity resulted in the misclassification of 33 % of false-negative cases, as it considered EWGSOP cutoff points (ALSTI < 7.0 kg/m²) (3). Thus, new explanatory equations that met the criteria (29) were developed. However, only one (equation 3) showed adequate agreement with the reference (DXA). This was demonstrated by lack of bias and non-polarization of the means (Bland-Altman plot). The referred equation identified cases of low muscle quantity with 100 % agreement with DXA (3).

Our hypothesis that populational nonspecific equations fail to predict ALST was confirmed. The use of equations generated in a population other than their origin may result in overestimation of ALST, since they are generated based on the body tissue of individuals from different nationalities (19,34). Part of these differences is explained because ALST has great variability in regard to gender and ethnicity. In terms of sex, the quantitative ALST peak in young adults occurs at 27 years for both sexes, but muscle volumes are very different among them. Men have an average of 28.6 kg of muscle tissue while women have 19.2 kg (a 9.4-kg difference) (36). This distinction may be accentuated over time when age-relative decrease in ALST is greater for men (0.8 kg/decade) than women (0.4 kg/decade) (37). Regarding the ethnic factor, the difference in ALST can be up to 10 % when comparing, for example, African American and Asian populations (36). Understanding the interdependent influence of age and ethnicity on older people's muscle mass can be helpful for improving functional capacity and decreasing health risks, especially in older

people of different ethnic groups (36). Therefore, the specificity of the referentials specific to each population must obey well-established criteria and diagnostic thresholds based on their young (3). Considering the various factors when predicting ALST, it can ensure the reliability and adequate diagnosis of our elderly (38).

Our developed equation 3 (Table V) proved its validity (r^2_{adj} , SEE, PRESS, r^2_{PRESS} and SEE_{PRESS}), allowing for an adequate diagnosis of low muscle quantity among older adults. Sophisticated imaging methods for ALST determination are not always available in clinical settings. Thus, alternative methods (e.g., anthropometric equations) may greatly reduce monitoring costs and allow for more frequent measurements and more accurate estimations of low muscle quantity. This would vastly favor interventions. The assumptions of reduced multi-collinearity and variance inflation factor (VIF) less than 10 were considered for the development of the equation (31,39). The predictive validation criteria adopted in this study to test the anthropometric equations are often adopted in studies of this nature (19,20). The PRESS internal validation method (33) confirmed the efficacy of equation 3 to predict ALST with high internal validity, high determination coefficient ($r^2_{\text{press}} = 0.83$) and low prediction error (SEE_{PRESS} = 1.53 kg) (Table V). Therefore, the use of the equation developed for older Brazilian males with similar characteristics may avoid bias in the diagnosis of sarcopenia. However, it is important to conduct validation studies in other regions of the country, as well as to define the specific ALSTI cutoff points as recommended by the EWSOP (3).

Our study comes with limitations. One limitation is the small sample size. However, exposure of older adults to unnecessary travel and procedures should be avoided. A prior statistical plan

based on the known variance of ALST among older adults was adopted and met. The challenges of recruiting volunteers for this type of study is not exclusive of the present study. A study with similar purposes to ours but conducted in older Brazilians over the age of 80 years used a similar sample size ($n = 35$) (20). The strengths of this study include our findings that anthropometry can effectively reduce ALST monitoring costs, favoring interventions. Early interventions designed to counteract and prevent sarcopenia provide better results (40), besides reducing hospitalization and care costs for older adults. Thus, the equation 3 developed in this study from simple measures (weight, waist and hip circumferences) easily obtainable by health professionals does not require high investments or highly specialized training.

The EWGSOP (3) establishes well-defined criteria for diagnosing sarcopenia from low muscle strength (HS < 27 kg), low muscle quantity (ALSTI < 7.0 kg/m²) and low functional performance (gait speed test ≤ 0.8 m/s). Sarcopenia is considered severe if all factors are present. In our study, only the second EWGSOP criterion for estimating ALST was met. ALSTI values of 6.20 kg/m² and HS values of 19 kg configured the presence of sarcopenic older adults in our sample. The imminent increase in older population in developing countries is expected to reach around 1.2 billion older people by 2050. This will require simple methods for future use in clinical settings in order to monitor the risk of sarcopenia in the older population. These actions should be intended to identify and prevent sarcopenia, a chronic public health problem with considerable economic impact. There was a gap in the literature for younger older Brazilians. Existing valid equations to predict ALST have been developed for male older Brazilians over the age of 80 years (20). To this end, our equation 3 may enable health professionals to monitor and diagnose sarcopenia earlier. This is important for disease management, prevention and treatment.

In summary, this study sought to test the validity of equations to predict ALST among younger older Brazilians. The use of anthropometry to predict ALST was confirmed as equations from other populations met the criteria adopted for the Brazilian population. However, when applied to the diagnosis of sarcopenia, the values were biased because they were not generated from this specific population. Thus, we can conclude that anthropometric models to predict ALST are valid alternatives for diagnosing and monitoring sarcopenia among older individuals. However, the specificity of the population affects predictive validity, with risk for a false-positive diagnosis. Therefore, the validation of nonspecific equations is still possible, but their precision for the diagnosis of sarcopenia is reduced in older Brazilian males.

REFERENCES

- World Health Organization. Ageing and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
- Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7(5):512-14. DOI: 10.1002/jcsm.12147
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Diz JB, Leopoldino AA, Moreira BS, Henschke N, Dias RC, Pereira LS, et al. Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(1):5-16. DOI: 10.1111/ggi.12720
- 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(4):412-23. DOI: 10.1093/ageing/afq034
- Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(2):95-101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
- Dam TT, Peters KW, Fragala M, Cawthon PM, Harris TB, McLean R, et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(5):584-90. DOI: 10.1093/gerona/glu013
- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, 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. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003
- Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12(6):403-9. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.04.014
- Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29(2):154-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
- Deutz NEP, Ashurst I, Ballesteros MD, Bear DE, Cruz-Jentoft AJ, Genton L, et al. The Underappreciated Role of Low Muscle Mass in the Management of Malnutrition. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(1):22-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.11.021
- Fosbol MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35(2):81-97. DOI: 10.1111/cpf.12152
- 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(8):755-63. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
- Tankó LB, Movsesyan L, Mouritzen U, Christiansen C, Svendsen OL. Appendicular lean tissue mass and the prevalence of sarcopenia among healthy women. *Metabolism* 2002;51(1):69-74. DOI: 10.1053/meta.2002.28960
- Visvanathan R, Yu S, Field J, Chapman I, Adams R, Wittert G, et al. Appendicular Skeletal Muscle Mass: Development and Validation of Anthropometric Prediction Equations. *J Frailty Aging* 2012;1(4):147-51. DOI: 10.14283/jfa.2012.23
- Kulkarni B, Kuper H, Taylor A, Wells JC, Radhakrishna KV, Kinra S, et al. Development and validation of anthropometric prediction equations for estimation of lean body mass and appendicular lean soft tissue in Indian men and women. *J Appl Physiol* 2013;115(8):1156-62. DOI: 10.1152/japplphysiol.00777.2013
- Lera L, Albala C, Ángel B, Sánchez H, Picrin Y, Hormazabal MJ, et al. Predicción de la masa muscular apendicular esquelética basado en mediciones antropométricas en Adultos Mayores Chilenos. *Nutr Hosp* 2014;29(3):611-7. DOI: 10.3305/nh.2014.29.3.7062
- Ramírez E, Enriquez-Reyna MC, Garza-Sepúlveda G, Tijerina-Sáenz A, Ramos-Peña E, Gómez de la Garza M. Puntos de corte y validación de una ecuación antropométrica para estimar la masa muscular, en el estudio de la sarcopenia en población mexicana. *Salud Pública Mex* 2015;57(6):485-6.
- Pereira PM, da Silva GA, Santos GM, Petroski EL, Geraldes AA. Development and validation of anthropometric equations to estimate appendicular muscle mass in elderly women. *Nutr J* 2013;2:12-92. DOI: 10.1186/1475-2891-12-92
- Gomes IC, Gobbo LA, Silva AM, Freitas Junior IF, Duarte YA, Marucci MF, et al. Appendicular Lean Soft Tissue: Development and Cross-Validation of Predictive Models for Older Men and Women. *J Frailty Aging* 2013;2(2):62-7. DOI: 10.14283/jfa.2013.10
- Thomas JR, Nelson JK, Silverman SJ. Métodos de pesquisa em atividade física. 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2007.
- Bofarange H, Bussab WO. Elementos de amostragem. São Paulo: Edgard Blücher; 2005.
- Silva AM, Shen W, Heo M, Gallagher D, Wang Z, Sardinha LB, et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *Am J Hum Biol* 2010;22(1):76-82. DOI: 10.1002/ajhb.20956

24. Manual do operador enCORE. Versão 11. Revisão E9/2006: GE Healthcare; 2006.
25. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, Illinois: Human Kinetics; 1988.
26. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67. PMID: 8197257.
27. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982;36(4):680-90. DOI: 10.1093/ajcn/36.4.680
28. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes* 2011;14:4-127. DOI: 10.1186/1756-0500-4-127
29. Lohman TG. Advances in body composition assessment. Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers; 1992.
30. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986;1(8476):307-10. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)
31. Myers RH. Classical and modern regression with applications. Boston: Duxbury Press; 1990.
32. Machado D, Oikawa S, Barbanti V. The Multicomponent Anthropometric Model for Assessing Body Composition in a Male Pediatric Population: A Simultaneous Prediction of Fat Mass, Bone Mineral Content, and Lean Soft Tissue. *J Obes* 2013;8. DOI: 10.1155/2013/428135
33. Holiday DB, Ballard JE, McKeown BC. PRESS-related statistics: regression tools for cross-validation and case diagnostics. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27(4):612-20. PMID: 7791595.
34. Abdalla PP, Silva AM, Carvalho AS, Venturini ACR, Alves TC, Santos AP, et al. Validation of anthropometric models in the estimation of appendicular lean soft tissue in young athletes. *Rev bras cineantropom desempenho hum* 2017;19(5):505-14. DOI: 10.5007/1980-0037.2017v19n5p505
35. Machado D, Silva A, Gobbo L, Elias P, de Paula FJA, Ramos N. Anthropometric multicompartmental model to predict body composition In Brazilian girls. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2017;21:9-23. DOI: 10.1186/s13102-017-0088-7
36. Silva AM, Shen W, Heo M, Gallagher D, Wang Z, Sardinha LB, et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *Am J Hum Biol* 2010;22(1):76-82. DOI: 10.1002/ajhb.20956
37. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepúlveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997;83(1):229-39. DOI: 10.1152/jappl.1997.83.1.229
38. Rangel Peniche DB, Alemán Mateo H, Barreiro MLAA, Ruiz Valenzuela RE, Ramírez-Torres M, Urquidez-Romero. Differences in Body Composition in Older People from Two Regions of Mexico: Implications for Diagnoses of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Biomed Res Int* 2018;7538625. DOI: 10.1155/2018/7538625
39. Kutner MH, Nachtsheim CJ, Neter J, Li W. Applied linear statistical models. Europe: McGraw-Hill; 2004.
40. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748-59. DOI: 10.1093/ageing/afu115



Trabajo Original

Valoración nutricional

Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents

Percentiles de referencia de circunferencia de la cintura, relación cintura-cadera y relación cintura-altura para la obesidad abdominal de los adolescentes macedonios

Danilo Bojanic¹, Milovan Ljubojevic¹, Dragan Krivokapic¹ and Seryozha Gontarev²

¹Faculty for Sport and Physical Education. University of Montenegro. Nikšić, Montenegro. ²Faculty of Physical Education, Sport, and Health. Ss. Cyril and Methodius University. Skopje, North Macedonia

Abstract

Background: the goal of this study was to define waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHRt) smoothed reference percentiles for assessing abdominal obesity in Macedonian adolescents aged 11 to 18 years in order to investigate possible obesity cut-offs of WHR and WHRt, and to compare WC percentiles with those of other adolescents.

Methods: the research was conducted on a sample of 2,490 adolescents of the Republic of Macedonia aged 11 to 18 years: 1,288 males and 1,202 females. Weight, height, body mass index (BMI), WC, hip circumference (HC), WHR and WHRt were measured and percentiles were calculated using Cole's Lambda, Mu and Sigma (LMS) method. The relation between WHR, WHRt and general obesity, as defined by the International Obesity Task Force, was investigated with a receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Keywords:

Abdominal obesity.
Adolescents.
Anthropometric measurements.
LMS method. ROC analysis.

Results: the boys had statistically significant higher values in all anthropometric measures except in HC, where statistically significant gender differences were not found. BMI, WC, and HC showed an increasing trend with age. The WHRt variable is a better indicator for assessing general obesity in both boys and girls (AUC, 95 % CI: 0.905-0.928) than WHR, which showed lower AUC values (95 % CI: 0.697-0.734) in predicting IOTF obesity; the WHRt cut-off of 0.5 had a sensitivity of 74 % and a specificity of 92 % for both genders and all age groups.

Conclusions: the obtained reference percentile curves can be used temporarily for early detection of abdominal obesity among Macedonian adolescents aged 11 to 18 years; a WHRt of 0.5 may also be used as an obesity threshold in these age groups.

Resumen

Antecedentes: el objetivo de este estudio fue definir los percentiles de referencia suavizados perímetro abdominal (WC), relación cintura-cadera (WHR) y relación cintura-talla (WHRt) para evaluar la obesidad abdominal en adolescentes macedonios de 11 a 18 años, con el fin de investigar posibles valores de corte de WHR y WHRt para la obesidad, y comparar los percentiles de WC con los de otros adolescentes.

Métodos: la investigación se realizó en una muestra de 2490 adolescentes de la República de Macedonia de 11 a 18 años de edad; 1288 varones y 1202 mujeres. Se midieron peso, altura, índice de masa corporal (IMC), WC, circunferencia de cadera (HC), WHR y WHRt, y se calcularon los percentiles utilizando el método LMS. La relación entre WHR, WHRt y la obesidad general, según lo definido por la International Obesity Task Force, se investigó con el análisis de las características operativas del receptor (ROC).

Resultados: los varones tuvieron valores estadísticamente más altos en todas las medidas antropométricas excepto en HC, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. IMC, WC y HC mostraron una tendencia creciente con la edad. La variable WHR es un indicador para evaluar la obesidad general en niños y niñas (AUC, IC 95 %: 0.905-0.928) mejor que WHR, que mostró valores de AUC más bajos (IC 95 %: 0.697-0.734) para predecir la obesidad IOTF. El valor de corte de WHRt, de 0.5, tuvo una sensibilidad del 74 % y una especificidad del 92 % para ambos性es y para todos los grupos de edad.

Conclusiones: las curvas de percentiles de referencia obtenidas pueden usarse temporalmente para la detección temprana de la obesidad abdominal entre los adolescentes macedonios de 11 a 18 años; una WHRt de 0.5 también puede utilizarse como un umbral de obesidad en estos grupos de edad.

Received: 15/01/2020 • Accepted: 31/03/2020

Acknowledgments: we hereby express our most heartfelt gratitude to the adolescents who took part in this study, as well as to their parents and teachers.

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

Bojanic D, Ljubojevic M, Krivokapic D, Gontarev S. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents. Nutr Hosp 2020;37(4):786-793

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03006>

©Copyright 2020 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Danilo Bojanic. Faculty for Sport and Physical Education. University of Montenegro. Nikšić, Montenegro
e-mail: danilo.bo@ucg.ac.me

INTRODUCTION

Obesity in children and adolescents is reaching an epidemic level worldwide (1). It is considered the most widespread disease in children in many countries, especially in developed countries (2). Macedonia is no exception to this trend, and the current prevalence figures are similar to those obtained in most countries of western and northern Europe (3). The body mass index ($BMI = kg/m^2$) is a widely used measure for overweight and obesity assessment in children, although BMI does not provide information on fat distribution. A central fat distribution is associated with an increased risk of cardiovascular and metabolic diseases in adults and children (4,5), and a large waist circumference (WC) in adults is associated with increased mortality regardless of BMI (6). Some authors (7) have found that the health risk in adults with overweight and obesity, as defined by BMI, was comparable with that of a normal-weight person given the same waist circumference. In children and adolescents, WC correlates with truncal adiposity as measured by dual-energy X-ray absorptiometry (8), as well as by MRI (9) and CT imaging (10).

Different approaches to define the cut-off values for WC are used in the literature, including the cut-off values based on the International Obesity Task Force (IOTF) definitions of overweight and obesity (11), extrapolations from adult cut-offs (12), and specific percentiles (13). The waist-to-height ratio (WHR) has also been proposed as a useful clinical parameter for the assessment of overweight in children (14). It is assumed that a WHR over 0.5 correlates with increased metabolic risk in children and adolescents (15). A certain number of studies so far suggest that this cut-off can also be used in pre-school children (16), although some authors disagree (17) and indicate the need for age-related reference charts. In addition, it is likely that ethnicity and environmental differences affect body proportions, which suggests the need to define national reference standards for control of variations among populations.

The goal of this research was to define WC, WHR and WHtR smoothed reference percentiles for the assessment of abdominal obesity among Macedonian adolescents aged 11 to 18 years, and to compare them with world curves generated for other adolescent populations, as well as to investigate possible WHR and WHtR cut-offs for detecting general obesity as defined by the IOTF.

METHODS

PARTICIPANTS

The sample included 2,490 adolescents from four (Polog, Skopje, Southeastern, and Southwestern) regions of North Macedonia, aged between 11 to 18 years. The sample was divided into two sub-samples by gender: 1,288 respondents were boys and 1,202 respondents were girls. The average age of the respondents was 14.4 (± 2.27).

Participants from selected schools and classes were informed about the objective of the study, and their parents signed the

informed consent form for participation in the research. All adolescents were healthy at the time of this study. To avoid errors in the selection of the sample volunteer students were not included.

The sample included all students whose parents had provided their consent to participate in the research, who were psychologically and physically healthy, and who regularly attended physical fitness and health education lectures.

The respondents were treated following the Helsinki Declaration of 1961 (Edinburgh revision, 2013). The measurements were carried out in March, April and May 2017 under standard school conditions at regular physical and health education classes. Measurements were carried out by experts in the field of kinesiology and medicine, who were previously trained to measure specific anthropometric parameters.

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

For evaluation ten anthropometric variables were selected and measured according to the International Biological Program (IBP): body weight (BW), height (Ht), waist circumference (WC), and hip circumference (HC), with adolescents being barefoot and in minimal clothing. The following standard anthropometric instruments were used: for measuring body height an Martin anthropometer with 1-mm reading accuracy was used; a decimal weight scale; and an inextensible anthropometric tape, also with 1 mm reading accuracy, for measuring circumferences. Anthropometric measurements were made during school hours, not interrupting the lessons. Subjects were standing, facing ahead, and body height was measured as the maximum distance from the floor to the highest point on the head. Shoes were off, both feet together, and arms hanging at the sides. The heels, buttocks, and upper back were in contact with the wall. Body height measurement can vary throughout the day, usually being higher in the morning, so to ensure reliability we measured height at the same time of day. Waist and hip circumferences were measured twice using inextensible anthropometric tape with the adolescents standing erect and relaxed, with arms at the sides and feet positioned close together. Waist circumference was measured midway between the lowest border of the rib cage and the upper border of the iliac crest, at the end of normal expiration (18). HC was measured at the widest part of the hip, at the level of the greater trochanter. BMI was calculated as a weight-to-height ratio squared (kg/m^2), WHR was calculated as a waist-to-hip ratio, and WHtR as a waist circumference-to-height ratio.

STATISTICAL ANALYSIS

The arithmetic mean and standard deviation were calculated for the variables BW, Ht, BMI, WC, HC, WHR and WHtR. The normality of variable distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. The differences between mean values for anthropometric measurements for each age group and gender were tested using an independent t-test.

The relationship between BW, Ht, WC, HC, WHR, WHtR and overweight/obesity, as defined by the IOTF, was investigated with a ROC analysis. The discriminating power of BW, Ht, WC, HC, WHR, and WHtR was expressed as an area under the curve (AUC). Smoothed age- and gender-specific tables and graph percentiles were constructed for BMI, WC, WHR and WHtR using the LMS method. It estimates measurement centiles in terms of three age-sex-specific cubic spline curves: the L curve (Box-Cox power to remove skewness), M curve (median), and S curve (coefficient of variation). For the construction of the percentile curves, data were imported into the LMS Chart Maker software (v. 2.3; by Tim Cole and Huiqi Pan), and the L, M and S curves were estimated. Except for the LMS method calculations, we used the SPSS v. 22.0 software for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

The research was conducted on a sample of 2,490 adolescents aged 11 to 18 years. The average age of the sample (\pm SD) was 14.4 (\pm 2.27) years. The male to female ratio was 1.08, with 51.8 % boys and 48.2 % girls. The descriptive statistical param-

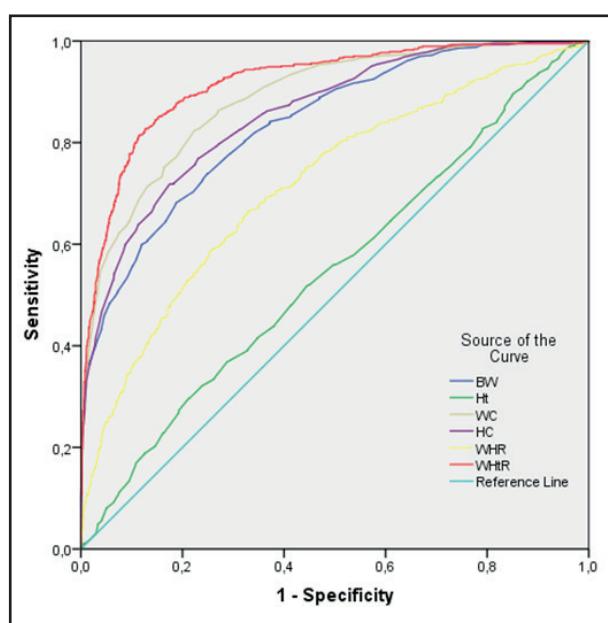
eters for the BW, Ht, BMI, WC, HC, WHR and WHtR variables, in terms of gender and age, are presented in table I.

Table I shows the mean values of body weight (BW), height (Ht), body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), and waist-to-height ratio (WHtR) according to age and sex. Weight (BW) was significantly higher in males than in females at ages 11, 13, 14, 15, 16, 17 and 18 years. Also, height (Ht) was significantly higher in males than in females at ages 13 to 18 years. Body mass index (BMI) was significantly higher in males than in females at ages 11, 15, 16 and 18 years. Waist circumference (WC) was significantly higher in males than in females at ages 11, 12, 13, 14, 16, 17 and 18 years. Hip circumference (HC) was significantly higher in males than in females at ages 15 and 18 years; from the age of 13 years the hip circumference was significantly higher in females than in males. The waist-to-hip ratio (WHR) was significantly higher in males than in females at ages 11 to 18 years. The waist-to-height ratio (WHtR) was significantly higher in males than in females at ages 11, 12, 13, 14, 15, 16 and 18 years. BMI, WC, and HC showed an increasing trend with age. WHR and WHtR showed discontinuous values in terms of age in both boys and girls. The following table displays the smoothed gender and age-specific percentile values

Table I. Mean values (\pm sd) for body weight (BW), height (Ht), body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR) for Macedonian adolescents aged 11-18 years

Age (y)	Number	BW (kg)	Ht (cm)	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	HC (cm)	WHR	WHtR
Boys								
11	167	44.2 \pm 11.1 ^a	151.2 \pm 7.0	19.2 \pm 3.6 ^a	69.2 \pm 9.7 ^c	82.4 \pm 8.7	0.84 \pm 0.05 ^c	0.46 \pm 0.06 ^c
12	160	51.8 \pm 14.4	158.3 \pm 9.4	20.4 \pm 4.2	72.0 \pm 11.0 ^c	87.5 \pm 10.7	0.82 \pm 0.06 ^c	0.45 \pm 0.06 ^c
13	150	54.6 \pm 13.5 ^a	164.3 \pm 9.8 ^c	20.0 \pm 3.6	71.3 \pm 9.5 ^b	88.1 \pm 8.7	0.81 \pm 0.06 ^c	0.43 \pm 0.05 ^a
14	169	62.0 \pm 14.4 ^c	169.9 \pm 7.6 ^c	21.3 \pm 4.1	75.4 \pm 11.4 ^c	92.4 \pm 9.7	0.81 \pm 0.07 ^c	0.44 \pm 0.06 ^a
15	164	67.7 \pm 13.6 ^c	173.7 \pm 6.8 ^c	22.4 \pm 4.3 ^b	78.1 \pm 11.3	94.0 \pm 9.5 ^c	0.83 \pm 0.06 ^c	0.45 \pm 0.06 ^a
16	161	69.1 \pm 11.8 ^c	175.3 \pm 5.6 ^c	22.5 \pm 3.9 ^c	77.6 \pm 9.1 ^c	92.8 \pm 8.3	0.84 \pm 0.06 ^c	0.44 \pm 0.06 ^b
17	170	71.8 \pm 13.5 ^c	177.9 \pm 6.5 ^c	22.6 \pm 3.9	79.5 \pm 11.0 ^c	94.9 \pm 8.0	0.84 \pm 0.07 ^c	0.45 \pm 0.06
18	147	75.1 \pm 11.5 ^c	179.1 \pm 6.7 ^c	23.4 \pm 3.2 ^c	80.0 \pm 8.5 ^c	97.6 \pm 6.8 ^c	0.81 \pm 0.09 ^c	0.45 \pm 0.05 ^b
Total	1288	61.9 \pm 16.5	168.6 \pm 12.0	19.2 \pm 3.6	75.4 \pm 10.9	91.1 \pm 10.0	0.82 \pm 0.06	0.45 \pm 0.06
Girls								
11	158	42.6 \pm 10.7	151.7 \pm 6.8	18.3 \pm 3.5	64.4 \pm 8.5	83.5 \pm 9.3	0.77 \pm 0.05	0.42 \pm 0.05
12	151	48.6 \pm 8.8	157.4 \pm 7.0	19.6 \pm 3.3	67.3 \pm 7.2	88.4 \pm 7.6	0.76 \pm 0.05	0.43 \pm 0.05
13	156	51.7 \pm 9.2	160.8 \pm 6.3	19.9 \pm 3.0	67.8 \pm 8.0	90.7 \pm 7.7 ^b	0.75 \pm 0.06	0.42 \pm 0.05
14	156	56.1 \pm 9.3	163.3 \pm 6.2	21.0 \pm 3.1	69.9 \pm 7.7	94.3 \pm 7.1	0.74 \pm 0.05	0.43 \pm 0.05
15	148	56.1 \pm 9.1	163.0 \pm 5.4	21.1 \pm 3.3	70.7 \pm 7.8	93.4 \pm 7.5	0.75 \pm 0.08	0.43 \pm 0.05
16	150	56.2 \pm 8.2	163.3 \pm 6.0	21.1 \pm 2.7	70.1 \pm 7.6	93.3 \pm 6.5	0.75 \pm 0.06	0.43 \pm 0.05
17	141	58.7 \pm 9.3	163.5 \pm 5.3	21.9 \pm 3.2	72.0 \pm 8.6	94.5 \pm 7.2	0.76 \pm 0.07	0.44 \pm 0.05
18	142	57.4 \pm 7.8	164.8 \pm 5.7	21.2 \pm 2.7	69.4 \pm 6.0	94.4 \pm 5.9	0.74 \pm 0.04	0.42 \pm 0.04
Total	1202	53.3 \pm 10.4	160.9 \pm 7.4	20.5 \pm 3.3	68.9 \pm 8.0	91.5 \pm 8.3	0.75 \pm 0.06	0.43 \pm 0.05

Significant gender differences: ^ap-value < 0.05; ^bp-value < 0.01; ^cp-value < 0.0001.

**Figure 1.**

Receiver operating characteristic (ROC) curve for the prediction of general obesity based on body weight (BW), height (Ht), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), and waist-to-height ratio (WhtR) in both genders.

at the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th and 97th percentiles, which were developed and smoothed by the LMS method.

The ROC analysis shows that the WhtR variable has greater discriminatory power for predicting IOTF obesity when compared to the WC and WHR variables (Fig. 1 and Table II).

For obesity, the WhtR cut-off > 0.46 had a sensitivity of 82.7 and a specificity of 87.3 for both genders (AUC, 0.898 ± 0.012 for girls, 0.929 ± 0.009 for boys) and all age groups together (AUC 0.917 ± 0.007). The cut-off for WHR > 0.77 in girls had a sensitivity of 54.1 and a specificity of 76.1 % (AUC, 0.681 ± 0.021) whereas the WHR > 0.82 cut-off in boys had a sensitivity of 71.0 and a specificity of 63.5 (AUC, 0.732 ± 0.016). The cut-off for WC > 72.0 in girls had a sensitivity of 75.4 and a specificity of 83.3 (AUC, 0.867 ± 0.014) whereas the WC > 77.5 cut-off in boys had

a sensitivity of 82.5 and a specificity of 82.8 (AUC, 0.906 ± 0.009). The WhtR variable is a better predictor of general obesity than the BW, Ht, WC, HC, and WHR variables both in boys and girls.

COMPARISONS

To determine ethnic differences in abdominal obesity in adolescents, the reference curves obtained for the WC variable in this survey were compared to the curves obtained on the same variables from surveys that were carried out in other countries. Due to the different methodologies used in the publication of the national reference values for adolescents, attention is required when comparing the data on WC percentile values obtained from the various studies available. Therefore, the comparison was limited to the studies where the LMS method was used. To use contemporary data, only surveys conducted from year 2000 onwards were included. The results of the WC measurements of Macedonian adolescents were compared with those of countries in different geographic regions and with different ethnicities, such as Greece, Norway, Turkey, Poland, South India, Germany, and Kuwait (11,19-25). The percentile curves for these countries referred to data derived from transversal research. For adolescents aged 11 to 18 years, the average BMI is within the range from 20.4 to 24.2 for boys, and from 20.3 to 23.9 for girls (11,23,25). The respondents in this study had a mean BMI value of 21.45 for boys and 20.55 for girls (Table III).

The WC data are of particular interest at the 50th percentile (WC50) because they reflect the majority as the midpoint, and at the 90th percentile (WC90), as this reflects the pathological point of abdominal obesity. The comparison of WC50 (mean) and WC90 (abdominal obesity cut-off) for Macedonian adolescents with the percentiles of their counterparts, developed over the past 17 years in seven countries, is presented in table III.

Our findings suggest that higher values have been observed in Kuwaiti male adolescents, while Turkish, Indian, Polish, Norwegian, Australian and Chinese adolescents have lower values for the WC variable as compared to Macedonian adolescents in all age categories. Macedonian male adolescents had higher values for the WC variable when compared to Greek adolescents in all age categories, except at ages 12 and 13, where male Macedonian adolescents have lower values.

Table II. Area under the ROC curves (95 % CI) of anthropometric indices to predict general obesity

Variables	(Boys)	(Girls)	(All)
BW	0.835 (0.809 - 0.861)*	0.852 (0.822 - 0.881)*	0.837 (0.818 - 0.855)*
Ht	0.541 (0.507 - 0.575)	0.441 (0.398 - 0.483)	0.546 (0.519 - 0.573)
WC	0.906 (0.887 - 0.924)*	0.866 (0.839 - 0.893)*	0.887 (0.871 - 0.902)*
HC	0.878 (0.858 - 0.899)*	0.836 (0.806 - 0.866)*	0.856 (0.838 - 0.874)*
WHR	0.732 (0.701 - 0.764)*	0.681 (0.640 - 0.723)*	0.717 (0.692 - 0.742)*
WhtR	0.929 (0.912 - 0.946)*	0.898 (0.875 - 0.921)*	0.917 (0.904 - 0.931)*

Data are AUC (95 % confidence interval). *p-value < 0.001. AUC: area under the receiver operating characteristic curve.

Table III. Age - and gender-specific smoothed body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR) percentiles for Macedonian adolescents aged 11-18 years

	Age (years)	Percentiles						
		3 rd	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	
Boys								
BMI	11	13.68	14.98	16.53	18.61	21.17	24.04	27.58
	12	14.49	15.75	17.26	19.32	21.93	24.97	28.92
	13	14.99	16.20	17.67	19.70	22.32	25.43	29.63
	14	15.86	17.04	18.48	20.48	23.11	26.31	30.79
	15	16.93	18.10	19.52	21.49	24.07	27.21	31.62
	16	17.27	18.44	19.85	21.79	24.29	27.31	31.44
	17	17.54	18.71	20.11	22.02	24.47	27.35	31.20
	18	18.41	19.60	21.01	22.87	25.15	27.70	30.88
WC	11	55.12	58.41	62.28	67.40	73.70	80.78	89.68
	12	56.70	59.93	63.74	68.81	75.10	82.26	91.40
	13	58.20	61.36	65.10	70.10	76.35	83.53	92.83
	14	60.79	63.92	67.64	72.64	78.90	86.15	95.66
	15	63.23	66.39	70.13	75.09	81.26	88.31	97.39
	16	64.29	67.47	71.21	76.13	82.16	88.92	97.42
	17	65.06	68.27	72.00	76.88	82.79	89.31	97.34
	18	66.68	69.94	73.68	78.48	84.15	90.23	97.46
WHR	11	0.74	0.77	0.80	0.83	0.87	0.91	0.95
	12	0.72	0.75	0.78	0.81	0.85	0.89	0.94
	13	0.72	0.74	0.77	0.81	0.85	0.89	0.94
	14	0.72	0.74	0.77	0.81	0.85	0.89	0.94
	15	0.73	0.75	0.79	0.82	0.87	0.91	0.96
	16	0.73	0.76	0.79	0.83	0.87	0.92	0.96
	17	0.72	0.76	0.79	0.83	0.87	0.92	0.96
	18	0.71	0.74	0.78	0.82	0.86	0.90	0.94
WHtR	11	0.74	0.77	0.80	0.83	0.87	0.91	0.95
	12	0.37	0.39	0.42	0.45	0.49	0.53	0.58
	13	0.37	0.39	0.41	0.44	0.48	0.53	0.59
	14	0.36	0.38	0.40	0.43	0.47	0.51	0.58
	15	0.37	0.38	0.40	0.43	0.47	0.51	0.58
	16	0.37	0.39	0.41	0.43	0.47	0.52	0.58
	17	0.37	0.39	0.41	0.43	0.47	0.52	0.58
	18	0.37	0.39	0.41	0.43	0.47	0.51	0.58
Girls								
BMI	11	13.53	14.68	16.06	17.92	20.23	22.87	26.21
	12	14.44	15.66	17.10	18.99	21.26	23.75	26.75
	13	15.23	16.49	17.94	19.81	22.03	24.40	27.18
	14	15.96	17.21	18.65	20.50	22.67	24.97	27.64
	15	16.39	17.60	19.00	20.80	22.90	25.13	27.72
	16	16.71	17.89	19.25	20.99	23.03	25.20	27.74
	17	17.06	18.19	19.50	21.18	23.18	25.32	27.86
	18	17.12	18.17	19.38	20.97	22.88	24.95	27.46

(Continuation in the next page)

Table III (Cont.). Age - and gender-specific smoothed body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR) percentiles for Macedonian adolescents aged 11-18 years

	Age (years)	Percentiles						
		3 rd	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	
Girls								
WC	11	52.21	55.09	58.41	62.71	67.84	73.40	80.06
	12	55.41	58.44	61.87	66.19	71.16	76.32	82.21
	13	56.44	59.31	62.56	66.68	71.47	76.50	82.32
	14	58.97	61.61	64.65	68.57	73.22	78.25	84.27
	15	60.14	62.62	65.49	69.21	73.68	78.59	84.59
	16	60.25	62.70	65.54	69.23	73.66	78.53	84.50
	17	60.31	62.74	65.56	69.22	73.63	78.48	84.43
	18	60.48	62.76	65.40	68.85	73.00	77.60	83.29
WHR	11	0.69	0.71	0.74	0.77	0.80	0.84	0.88
	12	0.67	0.70	0.72	0.75	0.79	0.83	0.88
	13	0.66	0.69	0.71	0.74	0.78	0.82	0.87
	14	0.66	0.68	0.71	0.74	0.78	0.82	0.88
	15	0.66	0.69	0.71	0.74	0.78	0.83	0.89
	16	0.66	0.69	0.71	0.75	0.78	0.83	0.89
	17	0.66	0.68	0.71	0.74	0.78	0.83	0.89
	18	0.65	0.68	0.70	0.74	0.77	0.81	0.87
WHtR	11	0.34	0.36	0.39	0.42	0.45	0.49	0.54
	12	0.35	0.37	0.39	0.42	0.45	0.49	0.54
	13	0.35	0.37	0.39	0.42	0.45	0.49	0.55
	14	0.36	0.38	0.40	0.42	0.45	0.49	0.55
	15	0.36	0.38	0.40	0.42	0.46	0.50	0.56
	16	0.36	0.38	0.40	0.42	0.46	0.50	0.56
	17	0.37	0.38	0.40	0.42	0.45	0.49	0.55
	18	0.36	0.38	0.40	0.42	0.45	0.48	0.54

Higher values of the WC variable have been found in Macedonian female adolescents when compared to Norwegian, Australian, Turkish and Chinese adolescents; however, these values were lower than the ones of Kuwaiti and Indian adolescents. Greek and Polish female adolescents have lower values of the WC variable as compared to Macedonian adolescents in all age categories, except at ages 12 and 13, where Greek female adolescents have higher values, and Polish adolescents have higher values at 13 and 18 years of age.

Inter-country comparisons were also performed for adolescents' WC50 and WC90 at the mean age of 14 years as shown in table IV.

The results in the table show that at the 50th WC percentile value, Macedonian male adolescents show higher values when compared to Greek, Australian, Polish, Indian, Turkish, Norwegian, and Chinese adolescents, and lower values when compared to Kuwaiti adolescents. At the 90th WC percentile value, Macedonian male

Table IV. Comparison of WC₅₀ (median) and WC₉₀ (cut-off) for waist circumference (in cm) among 14-year-old boys and girls from different countries

	Boys		Girls	
	WC ₅₀	WC ₉₀	WC ₅₀	WC ₉₀
Greece	72.10	85.00	67.6	78.7
South India	69.40	83.40	70.2	82.5
Norway	63.90	77.80	61.4	73.3
Australia	69.40	79.90	66.8	77.0
Kuwait	74.90	98.50	74.9	98.5
Turkey	68.90	79.50	64.7	73.3
China	64.30	76.80	61.1	70.6
Poland	69.10	81.00	66.2	77.9
Macedonia	72.64	86.15	68.57	78.25

adolescents show higher values when compared to Australian, Polish, Indian, Turkish, Norwegian, and Chinese adolescents, and lower values when compared to Greek and Kuwaiti adolescents. At the 50th WC percentile value, Macedonian female adolescents show higher values when compared to Greek, Australian, Polish, Turkish, Norwegian, and Chinese adolescents, and lower values when compared to Indian and Kuwaiti adolescents. At the 90th WC percentile value, Macedonian female adolescents show higher values when compared to Australian, Polish, Turkish, Norwegian, and Chinese adolescents, and lower values when compared to Greek, Indian and Kuwaiti adolescents.

DISCUSSION

This study presents the initial gender- and age-percentile values for the WC, WHR and WtHr variables among Macedonian adolescents from 11 to 18 years of age. The data on the percentile values are calculated on a representative sample of 2,490 Macedonian adolescents. This is the first attempt to make smoothed percentile curves for the above-mentioned variables, and to suggest Macedonian cut-offs for defining abdominal obesity in this population group.

The obtained results of the research are consistent with those of previous studies performed on adolescents (11,19,21-28). Namely, WC shows an increasing trend with age in both girls and boys. This is expected, given the fact that puberty is a critical period for the development and distribution of body fat (29). In girls, WC is decreasing at the upper end of the age range. Boys have higher WC, WHR and WtHr values than girls in all age categories. This is probably due to the gender-specific influence on waist circumference, and it can be explained by the fact that central fat distribution dominates in boys more than in girls. In boys, fatty tissue is distributed mainly in the upper parts of the body (nape of neck, shoulders, epigastrium), while in girls it usually accumulates in the lower part of the body (13).

The obtained data on the WC percentile values could be of particular interest since the measurement of WC is the most widely accepted and simplest non-invasive clinical method for assessing central obesity in puberty. For adults, there is a cut-off for predicting the risk of metabolic syndrome. However, in adolescents it is necessary to calculate separate cut-off reference standards for WC in terms of age and gender, due to the natural increase in this anthropometric measure during puberty. Usually, the 90th percentile for WC (30-32) is proposed as a cut-off percentile wherein and beyond which the risk of metabolic syndrome in adolescence significantly increases. Since the cut-off values of WC differ depending on ethnicity, and due to the lack of such data for Macedonian adolescents, one of the goals of the research was to determine the 90th percentile for WC in an attempt to define specific reference standards for this age group of the population. Provided that a specific WC cut-off exists, measuring this anthropometric indicator will be a useful tool for screening cardiovascular and metabolic risk in adolescents, which will be used in primary health care in Macedonia.

In young children WC is reported to be a better estimate of body fat percentage when adjusting for gender and age, thus pointing to the importance of examining age range-specific subgroups (33). On the basis of the obtained results, one can conclude that 13.3 % of Macedonian adolescents have increased abdominal obesity (according to the 90th percentile). In terms of percentage, adolescents reach a peak at age 17 (then, on average, about 18.6 % of adolescents have increased abdominal obesity), and this trend decreases by the age of 18 (then, on average, about 9.3 % of adolescents have increased abdominal obesity). The age group of 17 years seems to be exposed to an increased risk of abdominal obesity. The percentage of abdominal obesity was higher among boys (14.1 %) than among girls (12.5 %).

International comparisons have shown that Macedonian adolescents have high levels of abdominal obesity in early and middle adolescence, and this does not seem to change by the age of 18 years. Unhealthy/poor eating habits, insufficient physical activity and a sedentary lifestyle are associated with obesity among Macedonian adolescents (34,35). The relative decline in abdominal obesity by the age of 18 in girls can be explained by the personal (identity research) and social motivation (peer pressure, sexual experimentation) that arises during the transition to middle adolescence, since body mass seems to affect dissatisfaction with the body shape and a reduction of self-esteem in girls (36). The differences seen in the percentile curves obtained in different countries confirm the evidence of ethnic differences in abdominal obesity and the need to provide population-specific WC reference curves for adolescents.

WHR and WtHr show variations with age in both genders. The cut-offs of $\text{WHR} > 0.89$ correspond to the 97th percentile in boys, while the cut-offs for $\text{WHR} > 0.89$ correspond to the 93rd-99th percentile in girls, regarding age. The cut-offs for WtHr that are used in adults are inappropriate for the assessment of general obesity in adolescents due to a low sensitivity that has been proven with a ROC analysis. Studies so far have shown that a cut-off of WH at ≥ 0.5 is a useful indicator for estimating central obesity in representative samples of British, Norwegian, and German adolescents (15,22,25). This finding has been confirmed in our research as well. In the research it was found that this cut-off corresponds to the 85th-90th WtHr percentile for all age groups in both boys and girls. Besides, the receiver operating curves (ROC) demonstrated that WtHr is a better indicator for estimating general obesity in both boys and girls (AUC, 95 % CI: 0.905-0.928) than WHR, which showed lower values (AUC, 95 % CI: 0.697-0.734) and WC (AUC, 95 % CI: 0.873-0.899) in the prediction of IOTF obesity.

The advantage of this study is that this is one of the first researches conducted on Macedonian adolescents. Anthropometric measures were collected by appropriately trained health workers who used the same anatomical points of measurement. The limitations of the study include lack of information regarding the impact of sexual maturation status on anthropometric indices, as well as the cross-sectional design of the study. Although the reference curves are obtained from contemporary data that are most probably representative of the current situation in Mace-

donia, the validity of the obtained percentile curves should be confirmed in future research using a longitudinal approach.

Based on the obtained results, a conclusion can be drawn that this is the first comprehensive study that determines the specific age- and gender-specific WC, WHR and WHtR percentile values among Macedonian adolescents aged 11 to 18 years. We propose that the obtained percentile values be temporarily used in clinical practice for the early detection of abdominal obesity among Macedonian adolescents. WHtR can be used as an additional or alternative tool for the diagnosis of general obesity in this age group.

REFERENCES

- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25. DOI: 10.1080/17477160600586747
- Reilly JJ, Kelly L, Montgomery C, Williamson A, Fisher A, McColl JH, Grant S. Physical activity to prevent obesity in young children: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7577):1041.
- Gontarev S, Kalac R. Association between obesity and socioeconomic factors in Macedonian children and adolescents. *Advanced in Life Sciences and Health* 2014;1(1):55-63.
- Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(11):1453-8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801401
- Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(6):1039-49. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.159228
- Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JT, et al. Waist circumference and mortality. *Am J Epidemiol* 2008;167(12):1465-75. DOI: 10.1093/aje/kwn079
- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):379-84. DOI: 10.1093/ajcn/79.3.379
- Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):490-5. DOI: 10.1093/ajcn/72.2.490
- Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Cross-validation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes* 2006; 30(1):23-30. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803163
- Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(8):801-9. DOI: 10.1038/sj.ijo.0800929
- Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005;164(4):216-22. DOI: 10.1007/s00431-004-1586-7
- Virani N. Reference curves and cut-off values for anthropometric indices of adiposity of affluent Asian Indian children aged 3-18 years. *Ann Hum Biol* 2011;38(2):165-74. DOI: 10.3109/03014460.2010.504194
- Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in pre-pubertal children. *Obes Res* 2001;9(3):179-87. DOI: 10.1038/oby.2001.19
- Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008;152(2):207-13. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.09.021
- McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message-keep your waist circumference to less than half your height. *Int J Obes* 2006;30(6):988-92. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803226
- Campagnolo PD, Hoffman DJ, Vitolo MR. Waist-to-height ratio as a screening tool for children with risk factors for cardiovascular disease. *Ann Hum Biol* 2011;38(3):265-70. DOI: 10.3109/03014460.2010.526147
- Roswall J, Bergman S, Almqvist-Tangen G, Alm B, Niklasson A, Nierop AF, et al. Population-based waist circumference and waist-to-height ratio reference values in preschool children. *Acta Paediatr* 2009; 98(10):1632-6. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01430.x
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
- Nawarycz LO, Krzyzaniak A, Stawinska-Witoszynska B, Krzywinska-Wiewiorowska M, Szilagyi-Pagowska I, Kowalska M, et al. Percentile distributions of waist circumference for 7-19-year-old polish children and adolescents. *Obes Rev* 2010;11(4):281-8. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00694.x
- Chiotis D, Krikos X, Tsiftis G, Hatzisymeon M, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetaki A. Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0-18 years, living in the Athens area. *Ann Clin Pediatr Univ Atheniensis* 2000;51:139-54.
- Kuriyan R, Tinku L, Lokesh DP, Sheth NR, Mahendra A, Joy R, et al. Waist circumference and waist for height percentiles in urban South Indian children aged 3-16 years. *Indian Pediatr* 2011;48(10):765-71. DOI: 10.1007/s13312-011-0126-6
- Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júliusson P. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4-18 years of age: reference values and cut-off levels. *Acta Paediatr* 2011;100(12):1576-82. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02370.x
- Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008;167(4):383-9. DOI: 10.1007/s00431-007-0502-3
- Jackson RT, Al Hamad N, Prakash P, Al SM. Waist circumference percentiles for Kuwaiti children and adolescents. *Public Health Nutr* 2011;14(1):70-6. DOI: 10.1017/S1368980010002600
- Haas GM, Liepold E, Schwandt P. Percentile curves for fat patterning in German adolescents. *World J Pediatr* 2011;7:16-23.
- McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(10):902-7. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601240
- Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145(4):439-44. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044
- Eisenmann JC. Waist circumference percentiles for 7- to 15-year-old Australian children. *Acta Paediatr* 2005;94(9):1182-5. DOI: 10.1080/08035250510029352
- Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodriguez G, Sarria A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children-gender related differences. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:429-33.
- Weiss R, Dziura J, Burgett TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350(23):2362-74. DOI: 10.1097/01.ogx.0000140472.10719.95
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x
- Lee JM, Davis MM, Woolford SJ, Gurney JG. Waist circumference percentile thresholds for identifying adolescents with insulin resistance in clinical practice. *Pediatr Diabetes* 2009;10(5):336-42. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00474.x
- Sijtsma A, Bocca G, L'abée C, Liem ET, Sauer PJ, Corpeleijn E. Waist-to-height ratio, waist circumference and BMI as indicators of percentage fat mass and cardiometabolic risk factors in children aged 3-7 years. *Clin Nutr* 2014;33(2):311-5. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.05.010
- Kosti RI, Panagiotakos DB, Mihas CC, Alevizos A, Zampelas A, Mariolis A, et al. Dietary habits, physical activity and prevalence of overweight/obesity among adolescents in Greece: the vyronas study. *Med Sci Monit* 2007;13(10):437-44.
- Kapantais E, Chala E, Kaklamanou D, Lanaras L, Kaklamanou M, Tzotzas T. Breakfast skipping and its relation to BMI and health-compromising behaviours among Greek adolescents. *Public Health Nutr* 2011;14(1):101-8. DOI: 10.1017/S1368980010000765
- Mäkinen M, Puukko-Viertomies LR, Lindberg N, Siimes MA, Aalberg V. Body dissatisfaction and body mass in girls and boys transitioning from early to mid-adolescence: additional role of self-esteem and eating habits. *BMC Psychiatry* 2012;12(1):35. DOI: 10.1186/1471-244X-12-35



Trabajo Original

Valoración nutricional

Body height and its estimation utilizing foot length measurements in Montenegrin adolescents: a national survey

Uso de la medida de la longitud del pie como estimación de la estatura en la Encuesta Nacional de Montenegro

Marina Vukotic

Faculty of Sport and Physical Education. University of Montenegro. Niksic, Montenegro

Abstract

Background: the purpose of this research was to determine a regression equation for the estimation of stature based on foot length measurements.

Methods: this research was carried out in 1,001 subjects (504 male and 497 female) from the population of Montenegrin adolescents. The stature and foot length measurements were taken according to the ISAK protocol, and the data were analyzed statistically. A linear regression analysis determined the prediction of foot length for the criterion variable of body height at a significance level of $p < 0.05$. These relations are presented in the form of a scatter diagram. We obtained the coefficient of determination, multiple correlation coefficients, a partial correlation coefficient, the regression, a t-test and a standardized beta coefficient.

Keywords:

Prediction.

Anthropometry. Foot length. Montenegrin.

Results: the results of this research study confirmed that foot length reliably predicts stature in Montenegrin adolescents of both genders, and revealed a very useful finding for physical anthropologists and experts from related fields.

Conclusions: it was confirmed that there is a correlation between foot length and body height (males: 41.9 %, females: 44.3 %). Therefore, foot length has proven to be a reliable predictor on the basis of which actual body height can be estimated.

Resumen

Antecedentes: el propósito de esta investigación es establecer una ecuación de regresión para la estimación de la estatura a partir de la medida de la longitud del pie.

Métodos: la investigación se realizó en una muestra de 1001 adolescentes montenegrinos (504 varones y 497 mujeres). La medición de la estatura y la longitud del pie se realizaron de acuerdo con el protocolo ISAK. Estudio estadístico: la relación entre estatura y longitud del pie se hizo mediante correlación simple. La comparación de medias entre sexos se realizó mediante t de Student; para el estudio de valoración de la fiabilidad de la medida de la longitud del pie como estimador de la estatura se usó una regresión lineal.

Resultados: los resultados confirmaron que la medida de la longitud del pie predice de una forma fiable la estatura en ambos sexos en adolescentes de Montenegro. Este hallazgo puede ser de gran utilidad para los antropometristas y otras áreas relacionadas.

Conclusiones: se confirmó que existe una buena correlación en la medida de la longitud del pie y la estatura (varones 41,9 %, mujeres 44,3 %). Por lo tanto, esta medida puede ser un predictor fiable a partir de la cual se puede estimar la estatura.

Palabras clave:

Predicción.

Antropometría.

Longitud del pie.

Montenegro.

Received: 20/02/2020 • Accepted: 03/04/2020

All ethical guidelines, including plagiarism, informed consent, misconduct, data fabrication and/or falsification, double publication and/or submission, redundancy, etc., have been completely observed by the author.

Conflicts of interest: The author declares none. No financial or nonfinancial benefits have been received or will be received from any activity directly or indirectly related to the subject of this article.

Vukotic M. Body height and its estimation utilizing foot length measurements in Montenegrin adolescents: a national survey. Nutr Hosp 2020;37(4):794-798

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03056>

©Copyright 2020 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Marina Vukotic. Faculty of Sport and Physical Education. University of Montenegro. Narodne omladine bb. 81400 Niksic, Montenegro
e-mail: marina.vukotic82@gmail.com; marinavuk@ucg.ac.me

INTRODUCTION

The research of proportions and their relations between body parts, as well as the consequences of their variations, allows to obtain information on numerous fields of additional scientific research (6). The physical growth of humans is mainly influenced by genetic and environmental factors (22). Different dimensions of physical growth are mainly influenced by genetic factors, and their influence also varies depending on gender, age, etc. (16). Body height is a primary anthropometric parameter and is significant in many situations (13). In addition, it is necessary for the evaluation of child growth, for the calculation of nutrition indices in children and adults (15), for the prediction and standardization of variables such as lung capacity and muscle strength, for the standardisation of physical ability measures, for the determination of a patient's proper dose, etc. (10). Furthermore, it can be a good parameter for diagnosing persons with various anomalies and body height loss after medical interventions on the spine (19), as well as for predicting height loss in the elderly (26). However, it is not always possible to determine precisely body height, especially in cases of, for example, paralysis, fracture, amputation, and various deformities such as scoliosis, lordosis and kyphosis (32). In such cases it is necessary to apply some other parameter for the estimation of body height. The prominent height of Montenegrins is a fact that was promoted by European anthropology scientists more than 100 years ago. Robert V. Ehrich (8) measured the Montenegrin population and obtained data indicating that Montenegrins could possibly have the greatest average height in all of Europe. Moreover, a study conducted by Pineau, Delamarche and Bozinovic (24) showed that the population of the Dinaric Alps is on average the highest population in Europe.

In order to carry out comprehensive stature research, it is necessary to determine a reliable predictor. The fact that foot length is one of the most reliable predictors of body height was confirmed in a study conducted by authors from China (7), where a high linear correlation was established between stature and foot length. Furthermore, research conducted by Popovic, Arifi and Bjelica (25) established that foot length reliably predicts stature on a sample of Kosovars, but not as reliably as arm span. The results obtained in a study conducted in Egypt (21) showed that, in both genders, foot length demonstrated the highest correlation with stature. In some studies—in which different body parameters for stature prediction were applied—it was revealed that arm span is the most reliable stature estimation predictor in adults (3), whereas foot length is a more reliable stature predictor during the adolescence period, because short bones stop growing earlier than long bones (27). Foot length was found to be increasing significantly on weight bearing between 3 and 18 years of age in both genders (22). Many scientists in the field of medicine studied different aspects of the foot for a long period of time (23), because in traffic and aviation accidents feet often remain intact thanks to the shoes, so it is possible to determine the person's stature and gender on the basis of foot length.

For this reason, it is very important to establish a relationship between body height and foot length in Montenegrins at a national level, which has not been done yet, primarily because in some cases it can be very important to use precisely this anthropometric measure to determine body height due to the above-mentioned reasons. So the authors of this study expect specificities of foot length in the adolescent population of both genders in Montenegro. Based on the research done so far, it can be observed that the estimation of body height in comparison with foot length as potential predictor differs among different racial and ethnic groups, so the aim of this study was to determine the prediction of the longitudinal measure of foot length in the adolescent population of Montenegro about the variable body height in both genders separately.

MATERIAL AND METHOD

The sample in this research comprised 1,001 adolescents, all of whom were in their final year of high school (504 males, 497 females) in the territory of Montenegro. There were two reasons for the selection of this population group, as follows: the first is connected with the fact that an individual's growth stops at this age, while the second is connected with the fact that there is no body weight loss at this age. The average age of the male subjects was 18.68 ± 0.35 years (age span, 18-20), while the average age of the female subjects was 18.70 ± 0.33 years (age span, 18-20). Also, it is important to point out that the authors excluded from the study any adolescents with body deformities (scoliosis, kyphosis, lordosis, etc.), paralysis, fractures, amputations, etc. The study complied with the Declaration of Helsinki.

Subjects who did not originate in the territory of Montenegro were also excluded from this research. According to Marfell-Jones, Olds, Stewart, and Carter (18), anthropometric measurements, including body height and foot length, were taken in compliance with the protocol of the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). The age of the subjects was determined by asking them to tell their date of birth.

METHOD OF DATA PROCESSING

The statistical processing of the data was performed using the statistical programme SPSS v. 25.0. For both anthropometric variables, central and dispersive parameters were processed within the scope of basic statistics as follows: range (minimum and maximum value), arithmetic mean and standard deviation. A linear regression analysis determined the prediction of foot length on the criterion variable of body height at a significance level of $p < 0.05$. These relations are presented in the form of a scatter diagram. Thereby, we obtained the coefficient of determination, the multiple correlation coefficients, the partial correlation coefficient, the regression, the t-test, and the standardized beta coefficient.

RESULTS

The results of the anthropometric measurements for both genders are shown in table I. The average body height for males was 184.09 ± 6.28 , with a range of 163.2-202.4 centimetres, while foot length amounted to 26.96 ± 1.48 centimetres. In the case of females, average body height was 170.27 ± 5.41 centimetres with a range of 152.1-188.1 centimetres, whereas foot length amounted to 24.43 ± 1.06 centimetres.

The results of the linear regression analysis are shown in table II. In both genders, the regression coefficients (R) are identical to the correlation coefficients from the previous analysis, and are very high. The high values of regression coefficients (males: 0.648; females: 0.666) imply that the prediction of foot length on stature is statistically significant, i.e., that foot length can predict stature in the case of the Montenegrin population of both genders (males, $t = 19.041$; $p < 0.000$; females, $t = 19.842$; $p < 0.000$). This is confirmed by the R -coefficient (R^2) of the determination: the R -coefficient (%) for males is 41.9 and for females 44.3. The first of these models was performed by including age as a covariate. The regression coefficient values imply that foot length significantly predicts stature in Montenegrin adolescents of both genders.

Information on the effect of the predictor variable on the criterion variable tested through a regression-based procedure, whose values are shown through a beta coefficient of regression (males: 0.006; females: 0.012) and standard errors of the regression coefficient (males: 0.170; females: 0.167) show confirmation of a statistically significant impact of the predictor variable on the criterion variable in both genders of Montenegrin adolescents.

The relationship between the measurements of foot length and stature among the above-mentioned models is shown using a scatter diagram (Fig. 1).

Table I. Anthropometric measurements of the study subjects

Subjects	Body height range (mean \pm SD)	Foot length (mean \pm SD)
Male	163.2-202.4 (184.09 ± 6.28)	23.2-30.9 (26.96 ± 1.22)
Female	152.1-188.1 (170.27 ± 5.41)	20.9-28.0 (24.43 ± 1.06)

Table III. Results of the regression coefficients analysis where foot length predicts stature

Subjects	Coefficients Beta	Std. Error	95 % confidence interval	
			Lower	Upper
Male	0.112	0.170	3.007	3.657
Female	0.034	0.167	3.041	3.701

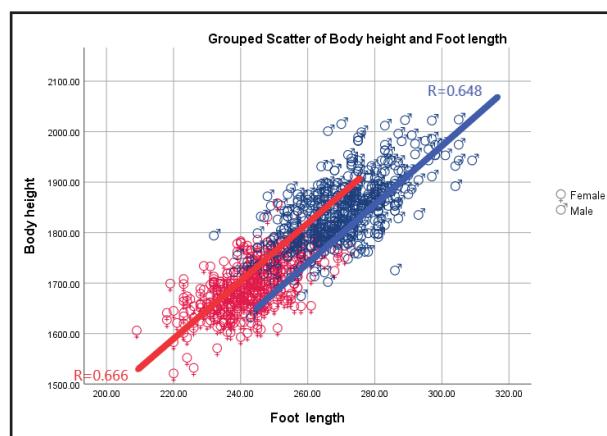


Figure 1.

Scatter diagram and relationship between foot length measurements and body height in both genders.

DISCUSSION

Many studies have confirmed that there is a specific correlation between stature and other potential parameters in different populations (1). The results presented in this study will provide relevant data on the correlation between stature and foot length among the Montenegrin population at a national level. The average body height of male subjects equals 184.09 ± 6.28 cm and is similar to the average height of the tallest nations in Europe. The average body height of Montenegrin female adolescents equals 170.27 ± 5.41 cm and is similar to the average height among the tallest women in the world. The conducted research further elaborates on the specific body proportions, primarily with the aim of improving the information on foot length

Table II. Results of the linear regression analysis where foot length predicts stature

Subjects	R	R square (%)	Adjusted R square	Std. error of the estimate	t-value	p-value
Male	0.648 ^a	0.419	0.418	47.811	19.041	0.000*
Female	0.666 ^a	0.443	0.442	40.478	19.842	0.000*

as a reliable predictor of body height. Numerous studies have confirmed that foot length can account for 77 % of variations in relation to stature (30), which indicates a significant correlation between body height and other anthropometric parameters as potential predictors in the case of both genders among the Slovene population, whereas the highest correlation coefficient was detected for the variable of foot length (males, $r = 0.71$; females, $r = 0.63$). The above points to the necessity of developing separate models for the assessment of body height in relation to other anthropometric parameters. The average foot length of Montenegrin adolescents is: males, 26.96 ± 1.22 cm; females, 24.43 ± 1.06 cm), which confirms the main notion of this study that the population of Montenegro has specific body proportions. The research conducted by (2) has demonstrated similar values. It was confirmed that there is a correlation between foot length and body height (males: 41.9 %, females: 44.3 %). Therefore, foot length has proven to be a reliable predictor on the basis of which actual body height can be estimated. The conducted research of foot length as a reliable body height predictor is of additional importance because it is the only research of its kind that was conducted at a national level in accordance with proportional geographic sampling, which is also of crucial importance for future national and regional research on potential anthropometric predictors.

The results of this study can be used as baseline information for future research based on the Montenegrin adolescent population, and they confirm the need for the development of a specific model when it comes to the analysis of both genders of the Montenegrin population. It is important to note the comparison with the research on the body height of adolescents in Montenegro (4), which reveals a lower body height as compared to the one among the subjects in this research. Based on the above, additional questions arise in regard to the potential causes of differences in stature, primarily because some authors presume that the body's growth and development do not stop at this age, (12) because the full genetic potential of both genders has not been achieved yet, and there are different economic and socioecological factors affecting it (3), which was confirmed by this research. The period of secular growth, especially the pace of growth, coincided with some studies conducted in the Australian population (17). This positive secular change seems to be the result of gradual changes in nutrition, health care, and education in environmental and economic conditions (11). One possibility is that different factors potentially affect premature hormonal changes, i.e., the onset of puberty at an earlier age. Adolescents experience several types of maturation (28). The complex series of biologic transitions are known as puberty, and the most visible changes during puberty are growth in stature and development of secondary characteristics (20). However, many studies have used variations of Tanner's original description (29). The majority of studies have combined the secondary sexual characteristics (5). Improvement of the method may validate its use in population-based studies. Sexual development and maturation is essential for the appropriate assessment of growth in children and adolescents, and is of paramount importance to the

analysis of adequate growth and of adequate timing of pubertal development of an individual (31).

The obvious limitation of this study is the fact that neither of the Montenegrin genders has reached its full genetic potential, and that a positive secular trend can significantly change the facts confirmed in this study. Based on this reasoning, a prerequisite is the establishment of adequate control of the facts, on a regular basis, as there are evident expectations based on the European sample (5), which foresee secular changes in stature in the following decades; therefore, all current assumptions will be questioned.

REFERENCES

1. Agnihotri A, Kachhwaha S, Googolye K, Allock A. Estimation of stature from cephalo-facial dimensions by regression analysis in Indo-Mauritian population. *Journal Forensic Legal Medicine* 2011;18(5):167-72. DOI: 10.1016/j.jflm.2011.02.006
2. Arifi F, Bjelida D, Sermakhaj S, Gardasevic J, Kezunovic M, Popovic S. Stature and Its Estimation Utilizing Arm Span Measurements in Kosovan Adults: National Survey. *International Journal of Morphology* 2017;35(3):1161-7. DOI: 10.4067/S0717-95022017000300055
3. Arifi F. Stature of Adolescents in Kosovo and its Relationship with Other Anthropometric Measures as Potential Predictors. Doctoral Dissertation, University of Montenegro: Faculty for Sport and Physical Education, Niksic; 2018.
4. Bjelica D, Popović S, Kezunović M, Petković J, Jurak G, Grasgruber G. Body height and its estimation utilizing arm span measurements in Montenegro adults. *Anthropological Notebooks* 2012;18(2):69-83.
5. Boas SR, Falsetti D, Murphy TD, Orenstein DM. Validity of self-assessment of sexual maturation in adolescent male patients with cystic fibrosis. *J Adolesc Health* 1995;17(4):42-5. DOI: 10.1016/1054-139X(95)00042-Q
6. Chandra A, Chandra P, Deswal S, Kumar R. Ergonomics in the office environment: A review. In Proceedings of the international Conference of Energy and Environment. Chandigarh, Haryana, India; 2009.
7. Cheng JC, Leung SS, Chiu BS, Tse PW, Lee CW, Chan AK, et al. Can we predict body height from segmental bone length measurement? A study of 3,647 children. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 1998;18:387-93. DOI: 10.1097/01241398-199805000-00022
8. Coon CS. The Race of Europe. Westport, Greenwood Press; 1975; pp. 587-95.
9. Frederiks AM, Buuren S, Heel WJ, Dijkman-Neerincx RH, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child* 2005;90(8):807-12. DOI: 10.1136/adc.2004.050799
10. Golshan M, Crapo RO, Amra B, Jensen RL, Golshan R. Arm span as an independent predictor of pulmonary function parameters: Validation and reference values. *Respirology* 2007;12:361-6. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01070.x
11. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50(5):2444-50.
12. Grasgruber P, Popovic S, Bokuvka D, Davidovic I, Hrebickova S, Ingrová P, et al. The mountains of giants: an anthropometric survey of male youths in Bosnia and Herzegovina. *R Soc Open Sci* 2018;4(4):161054.
13. Gupta C, Palimar V, Guru P. Estimation of stature from the arm span of an individual in South Indian population. *Annals of Bioanthropology* 2003;4(1):17-9.
14. Hickson M, Frost G. A comparison of three methods for estimating height in the acutely ill elderly population. *J Hum Nutr Diet* 2003;16:13-20.
15. Ibegbu AO. Association of Hand Length with Height in Nigerian School Children. *Journal of Biology and Life Science* 2013;4(2):83-92.
16. Lai C, Parnell L, Ordovas J. The APOA1/C3/A4/A5 gene cluster, lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2005;6(2):153-66.
17. Loesch DZ, Stokes KM, Huggins RM. Secular trend in body height and weight of Australian children and adolescents. *Am J Phys Anthropol* 2005;111(4):545-56.
18. Marfell-Jones M, Olds T, Stew AD, Carter JEL. International standards for anthropometric assessment. Potchesfstrom: International Society for the Advancement of Kinanthropometry; 2006.

19. Mohanty SP, Babu SS, Nair NS. The use of arm span as a predictor of height. A study of South Indian women. *Jornal Orthopedic Surgery (Hong Kong)* 2001;9(1):19-23.
20. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999;48(1):2039-44.
21. Muhammed MH (2013). Measurement of foot and hand dimensions and their correlation with height in adult upper Egyptians. *Al-Alhar Assiut Medical Journal* 10(4):300-16.
22. Peker T, Turgut HB, Anil A, Ulukent SC. An examination of the relationship between foot length, T1, T2, T3, T4, T5 (toe lengths), ankle circumference and calf circumference of Turkish University students aged between 17–25 years. *Morphologie* 1997;81(254):13-8.
23. Philip TA. Formulae for establishing stature from foot size by regression method. *J Ind Acad Forensic Med* 1990;12:57-62.
24. Pineau JC, Delamarche P, Bozinovic S. Average height of adolescents in the Dinaric Alps. *Comptes Redus Biologies* 2005;328(9):841-6. DOI: 10.1016/j.crvi.2005.07.004
25. Popović S, Arifi F, Bjelica D. Standing Height and its Estimation Utilizing Foot Length Measurements in Adolescents in Kosovan Adults: National Survey. *International Journal of Applied Exercise Physiology* 2017;6(2):1-7. DOI: 10.22631/ijaepl.v6i2.150
26. Popovic S. Nationwide Stature Estimation from Sitting Height Measurements in Kosovan Adolescents. *International Journal of Morphology* 2019;37(2):504-8. DOI: 10.4067/S0717-95022019000200504
27. Singh A, Kumar A, Khavali HK, Harish D. Use of arm-span and foot lenght for estimation of height of the person. *Journal Punjab Acad Forensic Med Toxicol* 2012;12(2):87-91.
28. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1962.
29. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(4):172-8.
30. Urhova P, Benus R, Masnicova S, Obertova Z, Kramarova D, Kyselicova K, et al. Estiamtion of stature using hand and foot dimensions in Slovak adults. *Legal medicine* 2015;17(2):92-7. DOI: 10.1016/j/legalmed.2014.10.005
31. Uwaifo GI, Nguyen TT, Keil MF. Differences in insulin secretion and sensitivity of Caucasian and African American prepubertal children. *J Pediatr* 2002;140(8):673-80. DOI: 10.1067/mpd.2002.124312
32. Waghmare V, Gaikwad R, Herekar N. Estimation of the stature from the antropometric measurment of the hang length. *The Internet of Biological Anthropology* 2010;4(2):1-5.



Trabajo Original

Valoración nutricional

Comparación del método CONUT con la VGS y el VEN para la predicción de complicaciones, estancia hospitalaria, readmisiones y mortalidad

Comparison of the CONUT method with SGA and NSA for the prediction of complications, hospital stay, readmissions, and mortality

María Natalia García-Vázquez¹, Samara Palma Milla^{2,4}, Bricia López-Plaza³, Marllyn Valero-Pérez³, Marina Morato-Martínez² y Carmen Gómez-Candela^{2,3,4}

¹Sección de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ³Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁴Universidad Autónoma de Madrid. Ciudad Universitaria de Cantoblanco. Madrid

Resumen

Introducción: la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es un tipo específico de desnutrición producida por la respuesta inflamatoria de la enfermedad de base. Su prevalencia en todo el mundo varía del 30 al 50 %, siendo similar en los hospitales españoles. La DRE no se reconoce comúnmente, se diagnostica inadecuadamente y generalmente no se trata. Se asocia a un mayor riesgo de morbilidad, mortalidad y costes. Las sociedades nutricionales recomiendan que el cribado se realice en las primeras 24 a 48 horas posteriores al ingreso para la detección temprana de la desnutrición. Ninguna herramienta de cribado se acepta universalmente.

Objetivos: evaluar la validez predictiva (estancia hospitalaria, complicaciones, reingresos y mortalidad) del método CONUT en comparación con la VGS y el VEN.

Material y método: estudio retrospectivo incluido en un prospectivo observacional de 365 pacientes hospitalizados de julio a diciembre de 2012.

Resultados: los servicios de ingreso más frecuentes fueron Medicina Interna y Oncología (30,7 % y 29,3 %). Detección de los riesgos moderado y severo de desnutrición: CONUT, 42,2 y 12,1 %; VSG, 25,8 % y 10,1 %; VEN, 13,7 y 14,5 %. La desnutrición evaluada utilizando el método CONUT se relacionó significativamente con las complicaciones ($p = 0,036$), los reingresos ($p = 0,041$) y la mortalidad ($p = 0,007$). Las curvas ROC de la mortalidad, para todos los métodos evaluados, mostraron que CONUT es la mejor herramienta.

Conclusiones: CONUT es una herramienta de detección automática que se puede utilizar como primer paso en el diagnóstico del riesgo de desnutrición. CONUT ofrece la ventaja de ser un factor pronóstico de complicaciones, reingreso y mortalidad.

Abstract

Introduction: disease-related malnutrition (DRM) is a specific type of malnutrition caused by the inflammatory response to the underlying disease. Its prevalence worldwide varies from 30 % to 50 %, being similar in Spanish hospitals. DRE is not commonly recognized but is usually misdiagnosed and generally not treated. It is associated with an increased risk of morbidity, mortality, and costs. Nutritional societies recommend that screening be performed within the first 24 to 48 hours after admission for the early detection of malnutrition. No screening tool is universally accepted.

Objectives: to evaluate the predictive validity (hospital stay, complications, readmissions and mortality) of the CONUT method as compared to SGA and NSA.

Material and method: a retrospective study included in a prospective observational study of 365 hospitalized patients from July to December 2012.

Results: the most frequent admission services were Internal Medicine and Oncology (30.7 % and 29.3 %). Moderate and severe risk of malnutrition: CONUT, 42.2 % and 12.1 %, SGA 25.8 % and 10.1 %, and NSA 13.7 % and 14.5 %. Malnutrition evaluated using the CONUT method was significantly related to complications ($p = 0.036$), readmissions ($p = 0.041$) and mortality ($p = 0.007$). The ROC curves for mortality, for all the methods evaluated, showed that CONUT is the best tool.

Conclusions: CONUT is an automatic detection tool that can be used as a first step in the diagnosis risk of malnutrition. CONUT offers the advantage of being a prognostic factor for complications, readmission, and mortality.

Palabras clave:

Desnutrición. CONUT.
VGS. Complicaciones.
Reingreso.
Mortalidad.

Keywords:

Malnutrition. CONUT.
SGA. Complications.
Readmission.
Mortality.

Recibido: 03/03/2020 • Aceptado: 03/03/2020

Conflictos de intereses: María Natalia García-Vázquez, Samara Palma Milla, Bricia López-Plaza, Marllyn Valero-Pérez, Marina Morato-Martínez y Carmen Gómez-Candela no presentan ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos: a la Dra. Madero del Departamento de Bioestadística del Hospital La Paz, y al Dr. Ulibarri, que lleva años intentando que este método CONUT, que diseñó en su día, ocupe el lugar que por ciencia le corresponde entre los métodos de cribado del riesgo nutricional.

García-Vázquez MN, Palma Milla S, López-Plaza B, Valero-Pérez M, Morato-Martínez M, Gómez-Candela C. Comparación del método CONUT con la VGS y el VEN para la predicción de complicaciones, estancia hospitalaria, readmisiones y mortalidad. Nutr Hosp 2020;37(4):799-806

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03062>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Bricia López-Plaza. Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ). Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: bricia.plaza@idipaz.es

INTRODUCCIÓN

La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es un tipo específico de desnutrición causada por una enfermedad (o enfermedades) concomitante que ocurre cuando la gravedad o persistencia de una respuesta inflamatoria en un individuo produce pérdida de masa corporal magra y/o deterioro funcional (1,2). Se prevalece entre los pacientes hospitalizados oscila entre el 30 y el 50 % según Butterworth 2005, Pirlich 2006, Imoberdorf 2010 y Agarwal 2017, y es similar en los hospitales españoles (3). La DRE con frecuencia ya está presente en el momento del ingreso y también al alta (2). A pesar de su prevalencia y de sus consecuencias, la DRM frecuentemente está mal diagnosticada y la terapia nutricional suele estar poco prescrita (Beck 2001, Pérez de la Cruz 2004).

La DRE tiene una influencia negativa en el curso clínico de la enfermedad, aumentando las complicaciones, la duración de la estancia, las tasas de reingreso (4), la mortalidad y los costes sanitarios (5).

La detección del riesgo nutricional se reconoce como el primer paso clave en la evaluación del estado nutricional, la prevención y el tratamiento (6). Una vez que se ha identificado el riesgo nutricional, se debe realizar una evaluación nutricional para establecer el diagnóstico de desnutrición y determinar su gravedad.

En España, el “consenso multidisciplinario sobre el enfoque de la desnutrición hospitalaria” subraya la importancia de realizar pruebas de detección de la desnutrición durante las primeras 24-48 horas posteriores al ingreso.

Existen muchas herramientas de detección validadas, pero ninguna de ellas se puede aplicar a todos los pacientes o se acepta universalmente como el patrón oro. Esto representa un obstáculo para el reconocimiento y tratamiento de la desnutrición (7). Los test de cribado deben ser universales, simples, confiables y adaptados a las características específicas de los pacientes (8), rentables y capaces de proporcionar resultados con rapidez (7). Deben poder aplicarse a pacientes inconscientes o sedados, a aquellos que no pueden hablar o comunicarse y a aquellos que no se pueden medir o pesar. No hay un método de cribado aceptado universalmente. La ESPEN recomienda el índice de riesgo nutricional 2002 (NRS-2002) (9) mientras que la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) recomienda la valoración global subjetiva (VGS) (10). La VSG y el *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (11) son útiles en la evaluación nutricional, pero tampoco se consideran universalmente como patrón oro. Los criterios GLIM de la desnutrición (6) no estaban publicados en el momento de este estudio, pero utilizamos criterios fenotípicos y etiológicos en la valoración del estado nutricional (VEN) (excepto la función muscular). El método CONUT utiliza la albúmina sérica, el colesterol total y el recuento total de linfocitos para establecer el riesgo nutricional. El riesgo nutricional se clasifica como bajo, moderado o alto (12).

El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad de CONUT como cribado automático para predecir la duración de la estancia, las complicaciones, los reingresos y la mortalidad en comparación con la VGS y la VEN en un hospital terciario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo en el contexto de un estudio prospectivo observacional en el Hospital Universitario La Paz (HULP), un hospital general de atención terciaria con capacidad para 1208 camas y 4 áreas de hospitalización (general, maternidad, traumatología y pediatría).

PACIENTES

El estudio comenzó en julio de 2012 y duró hasta diciembre de 2012, y se incluyeron 365 pacientes. Los pacientes fueron seguidos prospectivamente hasta el alta y, después del alta, los reingresos y la mortalidad se recogieron retrospectivamente a los 30, 60 y 90 días.

Para seleccionar una muestra representativa se analizaron los datos de pacientes hospitalizados del año anterior. Un total de 15.739 pacientes ingresaron en 2011: 14.158 en el área general y 1581 en el área de traumatología en 6 meses. Eso significa una relación de 9/1; por lo tanto, nueve de cada diez pacientes ingresados consecutivamente en el área general y uno del área de traumatología se seleccionaron sistemáticamente para participar en el estudio de julio a diciembre de 2012. Cuando un paciente seleccionado no pudo participar o no dio su consentimiento, se seleccionó el siguiente paciente en la lista de ingresos consecutivos.

Los criterios de inclusión fueron: adultos mayores de 15 años, de ambos性, ingresados en las áreas de general o traumatología, que dieron su consentimiento informado verbal para participar. Los criterios de exclusión fueron: pacientes ingresados en las áreas de pediatría o maternidad, o en unidades de cuidados críticos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, aquellos que no pudieron ser entrevistados o no dieron su consentimiento informado (debido a la admisión en una unidad de cuidados intensivos o urgencias, a afecciones neurológicas o psiquiátricas, o a la necesidad de aislamiento) y pacientes con limitaciones físicas y/o psicológicas que les impidieran proporcionar todos los datos requeridos para el estudio (por ejemplo, limitaciones de la comprensión del lenguaje).

El Comité de Ética en Investigación del HULP aprobó el procedimiento del estudio con el código PI 2340.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Los pacientes se identificaron con un código, manteniendo su información personal confidencial.

Para obtener la información necesaria para el estudio se revisaron los registros clínicos, se realizó un examen físico y se entrevistó a los pacientes. Los métodos CONUT, VGS y VEN fueron empleados con cada paciente por diferentes investigadores capacitados, expertos en nutrición, que no conocían los resultados obtenidos por los demás investigadores, para reducir el sesgo de interpretación. Después, todos los participantes del estudio fueron

objetivo de seguimiento sin intervención durante su estancia en el hospital hasta el alta. Durante la hospitalización, los pacientes recibieron la atención estándar del hospital en paralelo al estudio.

Para cumplir con los criterios de validez predictiva (13) utilizamos la VGS (10) y la valoración nutricional completa (VEN).

Las curvas ROC se utilizaron para evaluar el rendimiento de VEN, VGS y CONUT en la predicción de complicaciones, duración de la estancia hospitalaria, tasa de reingreso y mortalidad.

MEDICIONES

Características de los participantes

Se recogieron datos demográficos. También datos de los diagnósticos y el servicio de ingreso (cirugía, gastroenterología, medicina interna, oncología y traumatología). Para reducir la dispersión de datos, los diagnósticos clínicos se agruparon en ocho grupos de diagnóstico.

Las complicaciones se clasificaron en dos categorías diferentes: complicaciones infecciosas (catéter, herida quirúrgica, tracto urinario, respiratorio, sepsis o bacteriemia) y complicaciones no infecciosas (úlceras por presión). Ambos se agruparon y analizaron como un único resultado.

La duración total de la estancia y la mortalidad durante la hospitalización también se registraron. El diagnóstico al alta, la mortalidad hospitalaria (codificada como sí o no), el reingreso y la mortalidad se registraron por cada sujeto de forma retrospectiva. El reingreso se evaluó a los 30, 60 y 90 días.

Datos antropométricos

Se tomaron varias medidas antropométricas al ingreso. El peso corporal se midió usando una balanza electrónica (SECA ALPHA, GMBH & Co., Igny, Francia) (rango: 0,1-150 kg; precisión, 100 g) dentro de las 72 horas posteriores a la admisión. El peso ideal se expresó en kilogramos según las tablas de referencia de la población española de Alastrue.

También se registró el peso habitual 6 meses antes de la admisión. El porcentaje de pérdida de peso se calculó después de preguntar al paciente sobre el peso habitual. La altura se midió

utilizando un estadiómetro digital HARPENDEN (Pfister, Carlstadt, N.J., EE. UU.) (rango, 70-205 cm; precisión, 1 mm). El pliegue cutáneo tricipital se midió usando un plicómetro HOLTAIN, con una presión constante de 10 g/mm² de superficie de contacto (rango, 0-40 mm), con una sensibilidad de 0,1 mm. La circunferencia del brazo se midió con cinta métrica de precisión milimétrica; girando el brazo relajado de la persona, a la altura del punto medio previamente marcado para la toma de los pliegues bicipital y tricipital, se calculó la circunferencia muscular del brazo (MMAC) utilizando la fórmula: MMAC = (0,314 x TSF) - MAC. El valor MMAC se compara con los valores correspondientes al percentil 50, según el sexo y la edad de la persona evaluada. El índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la fórmula: peso actual (kg) / altura² (m²).

Datos de la evaluación nutricional

Los 365 pacientes se evaluaron por los 3 métodos dentro de las primeras 72 h de ingreso hospitalario.

El CONUT (12,14) es una herramienta de detección que se basa exclusivamente en valores de laboratorio recolectados automáticamente todos los días a través de la red interna del hospital (LabTrack®): albúmina sérica, colesterol total y recuento total de linfocitos. El procesamiento posterior de todos los datos permite la clasificación en tres niveles de riesgo nutricional: bajo, moderado y alto. La tabla I muestra los valores de los datos compilados y la puntuación.

La valoración nutricional completa (VEN) es una evaluación sistemática para guiar el diagnóstico utilizando indicadores de desnutrición e inflamación que incluyen antecedentes médicos y quirúrgicos, diagnóstico clínico, signos clínicos y examen físico, datos antropométricos, indicadores de laboratorio, evaluación dietética y resultados funcionales (15,16). Los datos registrados en nuestra práctica clínica se muestran en la tabla II. Mediante este método, clasificamos a los pacientes en uno de tres niveles (a efectos de comparación): bien nutrido o sospechoso (1), desnutrición moderada (2) y desnutrición severa (3).

La valoración global subjetiva (VGS), descrita por Destky (10), se considera una herramienta de evaluación y se basa completamente en parámetros de evaluación clínica. Clasifica a los pacientes como: normales o bien nutridos (A), moderadamente desnutridos (o sospechosos de estarlo) (B) y gravemente desnutridos (C).

Tabla I. CONUT

Parámetro	Normal	Leve	Moderado	Severo
Albúmina (g/dl)	3,5-4,5	3,0-3,49	2,5-2,9	< 2,5
Puntuación	0	2	4	6
Linfocitos totales U x 10 ³ /ml	> 1600	1200-1599	800-1199	< 800
Puntuación	0	1	2	3
Colesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Puntuación	0	1	2	3
Puntuación total	0-1	2-4	5-8	9-12

Tabla II. VEN

Historia clínica y diagnóstico	Diagnóstico actual y complicaciones Historia clínica y quirúrgica
Antropometría	Peso actual, peso normal, peso ideal, peso ajustado Pérdida de peso en los últimos 6 meses (% de pérdida de peso) Altura IMC Pliegue tricipital, circunferencia muscular del brazo
Examen físico	Pérdida de grasa subcutánea Pérdida de masa muscular Presencia de edema o ascitis
Valoración dietética	Cambios en la ingesta oral: aumento, disminución o ningún cambio Duración de los cambios en la ingesta oral Historia de la dieta Tipo de ingesta: ayuno, dieta líquida baja en calorías, dieta líquida completa, dieta sólida insuficiente
Síntomas gastrointestinales	Asintomático Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, disfagia, otros síntomas...
Test de laboratorio	Linfocitos, albúmina, prealbúmina, PCR...

Datos de laboratorio

Se recogieron: linfocitos totales (unidades x 10³/l), glucemia (mg/dl), albúmina (g/dl), prealbúmina (mg/dl), hemoglobina (g/dl) y colesterol total (mg/dl).

Toda la información se recopiló a través de la aplicación informática del laboratorio (LabTrack®).

ESTADÍSTICA

Se utilizaron los siguientes paquetes de software para análisis estadísticos: Medcalc 9.5.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica), R 2.8.0 (Viena, Austria), SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) y STATA 9.1 (STATA Corp. LP, College Station, TX, EE. UU.).

Se obtuvieron las chi² de tendencia lineal de Pearson y el área bajo la curva ROC de las puntuaciones totales de CONUT y el valor de CONUT frente a VSG y VEN.

Todas las pruebas estadísticas se consideraron con valores significativos cuando el valor de p fue menor o igual que 0,05 ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES

Un total de 365 pacientes participaron en el estudio. Las características basales de los pacientes se enumeran en la tabla III. Al ingreso, el 20 % de la cohorte informó haber perdido $\geq 10\%$ (16,48 %; 10-33,3) del peso corporal en los 6 meses previos (Tabla III).

Tabla III. Características basales de los pacientes

	Media	Desviación estándar
Sexo (hombre)	55,9 %	
Edad (años)	65,84	16,66
Peso actual (kg)	70,17	14,72
Altura (m)	1,65	0,97
IMC (kg/m ²)	25,85	4,85
Peso ideal (kg)	66,22	8,29
Peso ajustado (kg)	67,22	8,46
% de pérdida de peso	5,88	6,93
Pérdida de peso a 6 meses (kg)	3,90	5,18
% de pérdida de peso a 6 meses	5,25	6,65
Grosor del pliegue cutáneo del tríceps (mm)	15,75	7,41
P50 TC	14,65	5,84
Circunferencia brazo (cm)	29,03	4,14
P50 AC	29,31	1,269
Circunferencia muscular del brazo	24,088	3,42
P50 MAC	21,38	1,90

DIAGNÓSTICOS

La agrupación diagnóstica de las principales enfermedades en la hospitalización se muestra en la tabla IV. Las enfermedades benignas fueron más frecuentes que las malignas (74 % frente a 26 %). El 56 % de las enfermedades malignas fueron gas-

Tabla IV. Agrupación diagnóstica de los diagnósticos clínicos

Grupos diagnósticos	n
Sistema musculoesquelético	69
Sistema genitourinario	22
Sistema gastrointestinal	135
Medicina interna	49
Cardiovascular	7
Sistema respiratorio	55
Sistema hematológico	19
Sistema nervioso central	9

Tabla V. Resultados obtenidos por tres métodos diferentes de detección y/o evaluación

	CONUT	VGS	VEN
Normal	167 (45,8 %)	234 (64,1 %)	262 (71,8 %)
Moderada	154 (42,2 %)	94 (25,8 %)	53 (14,5 %)
Severa	44 (12,1 %)	37 (10,1 %)	50 (13,7 %)
Total	365	365	365

trointestinales. El diagnóstico clínico no se correlacionó con la desnutrición, ni con la VGS, la VEN o el CONUT en nuestra cohorte, y esto no cambió al agrupar los diagnósticos en categorías.

SERVICIOS HOSPITALARIOS

Los pacientes ingresaron en los siguientes servicios hospitalarios: medicina interna (30,7 %), oncología (29,3 %), gastroenterología (18,6 %), traumatología (15,3 %) y cirugía general (6 %).

ESTADO NUTRICIONAL

Con respecto a la evaluación del estado nutricional, los resultados fueron diferentes según el método de detección evaluado (Tabla V).

COMPARACIÓN DE VEN, VGS Y CONUT, Y SU HABILIDAD PARA PREVENIR RESULTADOS CLÍNICOS DESFAVORABLES (VALIDEZ PREDICTIVA)

Estancia hospitalaria

La estancia media fue de 12 días (DE: 12,996) (0-125 días). La estancia de los pacientes que habían perdido > 10 % de su

peso corporal al ingreso fue de 11 días (0-45). La duración de la estancia no se correlacionó con el estado nutricional. No hubo diferencias en la estancia con respecto a las diferentes categorías de estado nutricional establecidas por el CONUT, la VGS o la VEN (CONUT: 11,9/11,47/13,86, $p = 0,144$; VGS: 11,56/12,26/13,68, $p = 0,285$; y VEN: 10,88/12,94/11,3, $p = 0,848$, para bien nutrido o desnutrición leve, desnutrición moderada y desnutrición severa, respectivamente).

Complicaciones

El número total de complicaciones fue de 69 (18,9 %), de las cuales 65 (94,2 %) fueron complicaciones infecciosas y 4 (5,8 %) fueron complicaciones no infecciosas. Casi todos los pacientes que experimentaron complicaciones experimentaron solo una complicación (97,1 %; $n = 67$). El 2,9 % de los pacientes ($n = 2$) experimentaron dos complicaciones durante su estancia en el hospital. Las complicaciones fueron significativamente mayores a medida que aumentó el riesgo de desnutrición según el CONUT ($p = 0,036$), pero esta correlación no fue clínicamente significativa con respecto a la valoración de la VGS ($p = 0,525$) o a la valoración de la VEN ($p = 0,864$).

Reingresos

La evaluación de los reingresos a los 30, 60 y 90 días después del alta mostró tasas de reingreso del 10,4 % (55 pacientes), 3,6 % y 1,4 %, respectivamente. El número total de reingresos a los 30, 60 y 90 días aumentó significativamente con la gravedad del riesgo de desnutrición establecida mediante el CONUT ($p = 0,041$) y la VGS ($p = 0,040$). La correlación con la VEN no fue clínicamente significativa ($p = 0,071$). Las estadísticas de readmisión no se calcularon a los 60 y 90 días debido al bajo número de reingresos.

Mortalidad

Un total 29 pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria (7,94 %) y otros 12 fallecieron durante los reingresos posteriores (3,28 %). La tasa de mortalidad global fue del 11,23 %. Las tasas de mortalidad durante la hospitalización aumentaron significativamente con el nivel de riesgo de desnutrición establecido por el CONUT ($p = 0,002$), la VEN ($p = 0,008$) y la VGS ($p = 0,013$). Las curvas ROC para CONUT, VEN y VGS muestran que el CONUT fue la mejor herramienta predictiva con respecto al área de la curva ROC para la mortalidad. CONUT: AUC: 0,649 ($p = 0,008$); VEN: AUC: 0,615 ($p = 0,039$); VGS: AUC: 0,605 ($p = 0,062$, NS). Las tasas de mortalidad global (al ingreso y después del alta) aumentaron significativamente al aumentar la desnutrición/el riesgo de desnutrición con todos los métodos: CONUT ($p = 0,003$), VEN ($p = 0,001$) y VGS ($p = 0,010$). En cuanto a las curvas ROC: CONUT: AUC: 0,644 ($p = 0,003$), VEN: AUC: 0,637 ($p = 0,004$), VGS: AUC: 0,614 ($p = 0,018$).

DISCUSIÓN

No pudimos establecer una correlación entre la severidad de la desnutrición y el diagnóstico clínico aun con la agrupación en grupos genéricos: malignos/benignos o gástricos/no gástricos.

Lorena Rentero (17) tampoco encontró una asociación entre las enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica o cáncer) y la desnutrición. Sí la encuentra Waizner (18) ($p = 0,05$) entre la desnutrición y el diagnóstico primario al ingreso, la edad, la presencia de cáncer o infección y la estancia hospitalaria prolongada. También Brugler, en 2005, encuentra que la desnutrición al ingreso está relacionada con el diagnóstico.

No encontramos un mayor riesgo de desnutrición según el servicio de ingreso del paciente. Sin embargo, Lobo Taner (19) sí encontró una mayor prevalencia en el servicio de medicina interna (20,8 %) y en el de gastroenterología (19,2 %). Ioannis Doundoulakis (20) encontró mayor desnutrición en el servicio de oncología utilizando el NRS-2002 y la *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST). Sin embargo, el resultado cambiaba según el método de cribado utilizado (NSR-2002 y MUST en los servicios quirúrgicos, y MNA-SF en el servicio de medicina interna).

No hemos encontrado una correlación entre el grado de desnutrición y la estancia. En nuestro estudio, ninguna de las herramientas utilizadas (CONUT, VGS y VEN) pudo predecir la duración de la estancia ($p > 0,05$); sin embargo, otros autores sí pudieron. Leandro-Merhi (21), en 350 pacientes con varios diagnósticos, encontró estancias significativamente más largas para los hombres, con edad ≥ 60 años, los pacientes oncológicos, los pacientes que perdieron peso durante su estancia, los pacientes con bajo peso y los pacientes clasificados como desnutridos por la VGS (todos ellos, $p < 0,05$). Van Bokhorst (14) revisa varios estudios y no encuentra relación alguna entre la VGS y la estancia en ninguno de ellos.

Un análisis multivariante relaciona la hipoalbuminemia con la duración de la estancia, pero no con la VGS, en los pacientes mayores con cirugía de cadera (22). Basu (2011), también en este tipo de pacientes, confirma que los parámetros bioquímicos son útiles para identificar los efectos adversos postoperatorios y que los linfocitos totales postoperatorios se correlacionan negativamente con la estancia hospitalaria.

El CONUT predijo el aumento de la estancia en un estudio de pacientes con fallo cardiaco (23). Quizás la pluripatología de nuestro estudio puede ser la causa de que en el método CONUT no pudiera predecir la estancia.

Las complicaciones se produjeron en un 18,4 % del total y el CONUT ($p = 0,036$) fue el mejor método para su predicción comparado con la VGS y la VEN. En un estudio de pacientes candidatos a esofagectomía, el análisis de regresión logística sugirió que la desnutrición moderada o severa previamente evaluada por el CONUT era un factor de riesgo independiente para cualquier morbilidad (HR: 2,75) y para las morbilidades severas (HR: 3,07) (24). En pacientes con cáncer colorrectal, un análisis multivariante mostró que el CONUT era un predictor independiente de compli-

caciones graves (OR: 4,51) (25). Takagi (26), en un metaanálisis, demuestra que el CONUT predice el riesgo de complicaciones postoperatorias en oncología quirúrgica gastrointestinal y hepatopancreatobiliar a largo y corto plazo.

Un autor también ha documentado la escasa validez predictiva de la VGS. En este estudio, la tasa de complicaciones de los pacientes desnutridos, en comparación con la de los pacientes bien nutridos, fue de: HR: 2,7 (IC 95 %: 1,4-5,3) (13).

En nuestro estudio, el número total de reingresos aumentó con el grado de desnutrición o el riesgo de la misma evaluado por el CONUT y la VGS pero no por la VEN. Ambos alcanzaron significación estadística como predictores del reingreso. Los reingresos hospitalarios, especialmente los relacionados con un ingreso previo, son especialmente importantes para el sujeto que los experimenta, ya que conllevan una mayor morbilidad y mortalidad. Utilizando el CONUT, Nakagomi (27), en pacientes con fallo cardíaco crónico, encontró un mayor número de reingresos relacionados con un mayor riesgo de desnutrición, mientras que Rentero (17) no lo encontró en pacientes mayores de medicina interna. En el caso de la VGS, C. Jeejeebhoy (28) encontró un mayor número de reingresos a 30 días y Lim (4) un mayor número de reingresos a 15 días.

En este estudio, el CONUT mostró la AUC como predictor de mortalidad en comparación con la VGS o la VEN: AUC: 0,644 ($p = 0,003$); VEN: AUC: 0,637 ($p = 0,004$); VGS: AUC: 0,614 ($p = 0,018$).

El 2,2 % de los pacientes de nuestro estudio fueron cardiológicos. Las puntuaciones elevadas del CONUT se asociaron a una mayor mortalidad por todas las causas en los pacientes hipertensos (29) y con fallo cardíaco (Sun, 2017). También se asociaron con un peor pronóstico a corto y largo plazo en el caso de la insuficiencia cardíaca (23), la insuficiencia cardíaca crónica (30) y el infarto de miocardio (Narumi, 2013). En pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea electiva, aquellos con CONUT alto mostraron un aumento de 2,72 veces en la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (IC 95 %: 1,46-5,08, $p = 0,002$) y la mortalidad cardíaca (31).

Takagi (32) realizó un metaanálisis y una revisión sistemática en pacientes con gastrectomía por carcinoma gástrico. Encuentra que el CONUT predice la supervivencia global (HR: 1,85), la supervivencia específica del cáncer (HR: 2,56), la supervivencia libre de recurrencia (HR: 1,43, la estadificación TNM (OR: 1,73) y la invasión microvascular (OR: 1,5).

Zhang (33), en un metaanálisis, estudia el CONUT como test pronóstico de la supervivencia global en el cáncer gastrointestinal. Los pacientes incluidos fueron tratados quirúrgicamente con un seguimiento ≥ 5 años. Las patologías fueron el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el carcinoma hepatocelular, el cáncer gástrico y el colangiocarcinoma intrahepático. El CONUT podría ser un factor independiente de supervivencia global (HR: 2,52, IC 95 %: 1,88-3,16, $p < 0,001$), de supervivencia específica del cáncer (HR: 3,47, IC 95 %: 1,75-5,19, $p < 0,001$) y de supervivencia sin recaída y sin recurrencia (HR: 1,64, IC del 95 %: 1,30-1,98, $p < 0,001$). El 15,6 % de los pacientes de nuestro estudio tenían tumores gastrointestinales.

En nuestro estudio solo tuvimos 3 pacientes con patología renal maligna. Un CONUT alto predijo la mortalidad del carcinoma renal después de la nefrectomía curativa (34) y de la nefroureterectomía en caso de carcinoma urotelial del tracto superior (Zheng, 2018).

En nuestro estudio, 15 pacientes tuvieron patología pulmonar maligna. Un CONUT alto también predijo la mortalidad de los pacientes con cáncer pulmonar no de células pequeñas (35), con mesotelioma (Shoji, 2017) y con cáncer pulmonar más enfermedad obstructiva crónica.

Con el método VGS, van Bokhorst (13) encontró 6 estudios que no mostraron ningún efecto predictivo sobre la mortalidad, ya fuera por la HR (< 2) o por valores de p no significativos.

Una ventaja del CONUT es su aplicabilidad a pacientes con dificultad para obtener el peso (7,36). En varios estudios, hasta en un 26,4 % de casos no fue posible obtener el peso (37). En otro estudio, solo en el 33,7 % de los pacientes el peso fue válido (Powell, 2003).

En nuestro centro, el método automático CONUT funciona desde hace más de 15 años (38). No aumenta la carga de trabajo y permite identificar a los pacientes con riesgo de desnutrición y con riesgo de presentar complicaciones desde el ingreso, al solicitar una analítica diferida, aunque no se haya solicitado la albúmina.

Elia (2005) documenta cierta resistencia a la aplicación del cribado nutricional entre el personal del hospital debido a la carga de trabajo que genera. Los métodos de cribado deben ser reproducibles y rentables (7). Deben poder aplicarse en pacientes que están inconscientes o no pueden comunicarse (39). Los métodos analíticos son indicadores del riesgo y del pronóstico nutricional, y son más simples, confiables, versátiles y eficientes (40). Sin embargo, algunos autores no están de acuerdo con la utilidad de los parámetros analíticos y ni siquiera los incluyen en su revisión (13).

Este estudio tiene varias limitaciones. Es retrospectivo, se lleva a cabo en una sola institución y la mediana de seguimiento fue de 90 días, periodo que puede ser corto para concluir la supervivencia a largo plazo.

CONCLUSIONES

A nuestro entender, este estudio es el primero que estudia la validez predictiva del CONUT en pacientes pluripatológicos en comparación con dos test considerados "patrón oro", y demuestra su validez en la detección de complicaciones, reingresos y mortalidad. Según los resultados de este estudio, el CONUT puede considerarse, además de una herramienta sencilla de detección del riesgo de desnutrición, que no es el objetivo de este estudio, en un predictor de morbilidad y mortalidad. Permite realizar un cribado precoz de manera simple, rentable, basada en la evidencia y universal.

BIBLIOGRAFÍA

- Thornton Snider J, Linthicum MT, Wu Y, LaVallee C, Lakdawalla DN, Hegazi R, et al. Economic Burden of Community-Based Disease-Associated Malnutrition in the United States. *J Parenter Enter Nutr* 2014;38(2):77S-85S. DOI: 10.1177/0148607114550000
- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* [Internet] 2008;27(1):5-15. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.10.007
- Álvarez-Hernández J, Planas M, León-Sanz M. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients: the PREDyCES® Study. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1049-59.
- Lim SL, Ong KCB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr* [Internet] 2012;31(3):345-50. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.001
- Palma Milla S, Meneses Gonzalez D, Valero Pérez M, Calso González M, García Vázquez N, Ruiz Garrido M, et al. Costes asociados a la desnutrición relacionada con la enfermedad y su tratamiento: revisión de la literatura. *Nutr Hosp* [Internet] 2018 [acceso 23 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1204>. DOI: 10.20960/nh.1204
- Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *J Parenter Enter Nutr* [Internet] 2019;43(1):32-40.
- Correia MITD. Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: What's the Difference? *Nutr Clin Pract* [Internet] 2017;307-8. DOI: 10.1177/0884533617719669
- Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* [Internet] 2003;22(4):415-21. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0
- Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, et al. EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* [Internet] 2008;27(3):340-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.03.012
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enter Nutr* [Internet] 1987;11(1):8-13. DOI: 10.1177/014860718701100108
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54(1 Pt 2):S59-65. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1996.tb03793.x
- Ulibarri JL, González-Madroño A, De Villar NGP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* [Internet] 2005;20(1):38-45.
- van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HCW. Nutrition screening tools: Does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr* [Internet] 2014;33(1):39-58. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.04.008
- González-Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, Culebras J, De Ulibarri JL. Confirming the validity of the CONUT system for early detection and monitoring of clinical undernutrition; comparison with two logistic regression models developed using SGA as the gold standard. *Nutr Hosp* [Internet] 2012;27(2):574-81.
- Jensen GL, Hsiao PY, Wheeler D. Adult nutrition assessment tutorial. *J Parenter Enter Nutr* 2012;36(3):267-74. DOI: 10.1177/0148607112440284
- Campos del Portillo R, Palma Milla S, García Vázquez N, Plaza López B, Bermejo López L, Riobó Serván P, et al. Assessment of nutritional status in the healthcare setting in Spain. *Nutr Hosp* 2015;31(3):196-208.
- Rentero Redondo L, Iniesta Navalón C, Gascón Cánovas JJ, Tomás Jiménez C, Sánchez Álvarez C. Malnutrition in the elderly patient to hospital admission, an old problem unsolved. *Nutr Hosp* 2015;32(5):2169-77.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutr Burbank Los Angel City Calif* 2001;17(7-8):573-80. DOI: 10.1016/S0899-9007(01)00573-1
- Lobo TG, Ruiz LM, Pérez de la CA. Hospital malnutrition: relation between the hospital length of stay and the rate of early readmissions. *Med Clin (Barc)* [Internet] 2009;132(10):377-84.
- Doudoulakis I, Poulika KA, Antza C, Bouras E, Kasapidou E, Klek S, et al. Screening for Malnutrition Among People Accessing Health Services at Greek Public Hospitals: Results From an Observational Multicenter Study. *J Parenter Enter Nutr* [Internet] 2017;709-18. DOI: 10.1177/0148607117722748
- Leandro-Merhi VA, de Aquino JLB, Sales Chagas JF. Nutrition status and risk factors associated with length of hospital stay for surgical patients. *J PEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(2):241-8. DOI: 10.1177/0148607110374477
- Bohl DD, Shen MR, Hannon CP, Fillingham YA, Darrith B, Della Valle CJ. Serum Albumin Predicts Survival and Postoperative Course Following Surgery for Geriatric Hip Fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(24):2110-8. DOI: 10.2106/JBJS.16.01620

23. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, Sato K, Sai S, Yamamoto M, et al. Utility of Nutritional Screening in Predicting Short-Term Prognosis of Heart Failure Patients. *Int Heart J* 2018;59(2):354-60. DOI: 10.1536/ihj.17-073
24. Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Harada K, Iwatsuki M, Kurashige J, et al. Preoperative Nutritional Assessment by Controlling Nutritional Status (CONUT) is Useful to estimate Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *World J Surg* 2016;40(8):1910-7. DOI: 10.1007/s00268-016-3549-3
25. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Ohuchi M, Izumi D, Kosumi K, et al. CONUT: a novel independent predictive score for colorectal cancer patients undergoing potentially curative resection. *Int J Colorectal Dis* [Internet] 2017;32(1):99-106. DOI: 10.1007/s00384-016-2668-5
26. Takagi K, Domagala P, Polak WG, Buettner S, Ijzermans JNM. The Controlling Nutritional Status Score and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal and Hepatopancreaticobiliary Surgical Oncology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 2019;74(4):303-12. DOI: 10.1159/000500233
27. Nakagomi A, Kohashi K, Morisawa T, Kosugi M, Endoh I, Kusama Y, et al. Nutritional Status is Associated with Inflammation and Predicts a Poor Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(6):713-27. DOI: 10.5551/jat.31526
28. Jeejeebhoy KN, Keller H, Gramlich L, Allard JP, Laporte M, Duerksen DR, et al. Nutritional assessment: comparison of clinical assessment and objective variables for the prediction of length of hospital stay and readmission. *Am J Clin Nutr* 2015;101(5):956-65. DOI: 10.3945/ajcn.114.098665
29. Sun X, Luo L, Zhao X, Ye P. Controlling Nutritional Status (CONUT) score as a predictor of all-cause mortality in elderly hypertensive patients: a prospective follow-up study. *BMJ Open* 2017;7(9):e015649. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015649
30. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadokami S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* [Internet] 2013;62(5):307-13. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.05.007
31. Kunimura A, Ishii H, Uetani T, Aoki T, Harada K, Hirayama K, et al. Impact of nutritional assessment and body mass index on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2017;230:653-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.008
32. Takagi K, Yagi T, Umeda Y, Shinoura S, Yoshida R, Nobuoka D, et al. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score for Assessment of Prognosis Following Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* [Internet] 2017 [acceso 11 de julio de 2017]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-017-3985-8>. DOI: 10.1007/s00268-017-3985-8
33. Zhang Y, Zhang X. Controlling nutritional status score, a promising prognostic marker in patients with gastrointestinal cancers after surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl* 2018;55:39-45. DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.05.018
34. Zheng Y, Bao L, Wang W, Wang Q, Pan Y, Gao X. Prognostic impact of the Controlling Nutritional Status score following curative nephrectomy for patients with renal cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(49):e13409. DOI: 10.1097/MD.00000000000013409
35. Shoji F, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Takada K, et al. The Preoperative Controlling Nutritional Status Score Predicts Survival After Curative Surgery in Patients with Pathological Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2017;37(2):741-7. DOI: 10.21873/anticancres.11372
36. Morgan DB, Hill GL, Burkinshaw L. The assessment of weight loss from a single measurement of body weight: the problems and limitations. *Am J Clin Nutr* 1980;33(10):2101-5. DOI: 10.1093/ajcn/33.10.2101
37. Lamb CA, Parr J, Lamb EIM, Warren MD. Adult malnutrition screening, prevalence and management in a United Kingdom hospital: cross-sectional study. *Br J Nutr* [Internet] 2009;102(04):571. DOI: 10.1017/S0007114509236038
38. Gómez-Candela C, Serrano Labajos R, García-Vazquez N, Valero Pérez M, Morato Martínez M, Santurino Fontecha C, et al. Proceso completo de implantación de un sistema de cribado de riesgo nutricional en el hospital universitario La Paz de Madrid. *Nutr Hosp* [Internet] 2013;28(6):2165-74.
39. Elia M, Stratton RJ. Considerations for screening tool selection and role of predictive and concurrent validity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(5):425-33. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328348ef51
40. Basu I, Subramanian P, Prime M, Jowett C, Levack B. The Use of Biochemical Parameters as Nutritional Screening Tools in Surgical Patients. *Surg Sci* [Internet] 2011;2(2):89-94. DOI: 10.4236/ss.2011.22019



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Estilos de ingesta de estudiantes universitarios chilenos: ¿qué hay de nuevo? *Eating styles of Chilean university students: what's new?*

Julieta Sánchez Bizama¹, Camila Oda-Montecinos², Félix Cova Solar³, Karin Hemmelmann Fuentes¹, Ignacio Betancourt Peters³
y Christian Beyle Sandoval⁴

¹Departamento de Nutrición y Dietética. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción. Concepción, Chile. ²Instituto de Ciencias Sociales. Universidad de O'Higgins. Rancagua, Chile. ³Departamento de Psicología. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad de Concepción. Concepción, Chile. ⁴Universidad Católica de Temuco. Temuco, Chile

Resumen

Introducción: en la población estudiantil, el paso desde el sistema escolar al sistema universitario supone muchas veces una crisis vital normativa; uno de los desafíos centrales de esta etapa consiste en mutar desde un sistema normativo externo en permanente funcionamiento hacia la autorregulación individual del comportamiento. Uno de los ámbitos que se ven más afectados con este cambio son los hábitos de autocuidado, entre los que destacan los cambios asociados al comportamiento alimentario de los estudiantes; su mayor repercusión suele ser una ganancia de peso corporal acelerada, especialmente en los primeros años de estudio.

Objetivo: caracterizar la presencia de los estilos de ingesta —la restricción alimentaria, el comer emocional y el comer externo— en una muestra de población universitaria chilena.

Métodos: estudio exploratorio de tipo descriptivo y de corte transversal. La muestra se compuso de 1230 estudiantes universitarios (59,1 % mujeres, 41,9 % hombres) con un promedio de edad de 21 años ($DE \pm 3,32$). Se aplicó la versión adaptada a la población chilena del cuestionario *Dutch Eating Behavior Questionnaire*.

Resultados: los puntajes promedio de la población total para restricción alimentaria, comer emocional y comer externo fueron de 2,56, 2,48 y 3,13, respectivamente. Se observaron diferencias de género en los tres estilos de ingesta.

Conclusión: el comer externo aparece como estilo de ingesta dominante sobre los otros dos. Lo anterior sería fundamental para comprender los factores que inciden en la conducta alimentaria de los estudiantes universitarios chilenos y así poder desarrollar intervenciones efectivas para consolidar hábitos alimentarios apropiados para la vida adulta.

Abstract

Introduction: in the student population, the transition from the school system to the university system often involves a normative life crisis; one of the central challenges of this stage is the shift from an external normative system in permanent operation to individual self-regulation of behavior. One of the areas most affected by this change are self-care habits, including the changes associated with the eating behavior of students, which tend to have a greater impact on accelerated body weight gain, especially during the first years.

Objective: to characterize the presence of eating styles—restrictive eating, emotional eating, and external eating—in a sample of Chilean university population.

Methods: this was an exploratory, descriptive, cross-sectional study. The sample consisted of 1230 university students (59.1 % women, 41.9 % men) with a mean age of 21 years ($SD \pm 3.32$). The version adapted to the Chilean population of the Dutch Eating Behavior Questionnaire was applied.

Results: the average scores of the total population for restrictive eating, emotional eating, and external eating were 2.56, 2.48, and 3.13, respectively. Gender differences were observed for all three styles.

Conclusion: External eating appears as the dominant intake style. This is key to understand the factors affecting the eating behavior of Chilean university students, and then develop effective interventions to consolidate eating habits appropriate for adult life.

Keywords:

Emotional eating.
External eating.
Eating behavior.
University students.
Restrictive eating.

Recibido: 06/05/2019 • Aceptado: 22/12/2019

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento al Departamento de Nutrición y Dietética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción, al Departamento de Psicología de la Facultad de Ciencias Sociales de la Universidad de Concepción y a la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT).

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Sánchez Bizama J, Oda-Montecinos C, Cova Solar F, Hemmelmann Fuentes K, Betancourt Peters I, Beyle Sandoval C. Estilos de ingesta de estudiantes universitarios chilenos: ¿qué hay de nuevo? Nutr Hosp 2020;37(4):807-813

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02656>

Correspondencia:

Camila Oda-Montecinos. Instituto de Ciencias Sociales. Universidad de O'Higgins. Avenida Libertador Bernardo O'Higgins, 611. Rancagua, Chile
e-mail: camila.oda@uoh.cl

INTRODUCCIÓN

La conducta alimentaria de los estudiantes universitarios en general, y de los chilenos en particular, ha sido tema de estudio relevante para las autoridades de salud y universitarias en los últimos años. Es conocido que el patrón de alimentación de los universitarios a nivel internacional se caracteriza por estar alterado en relación a las cantidades de alimentos ingeridas, la frecuencia de consumo y los tiempos de comida: es decir, los estudiantes comen porciones más grandes de las indicadas, ingieren alimentos de mala calidad con mayor frecuencia y omiten horarios de comidas, especialmente el desayuno (1-5). A nivel nacional, además de presentar las características anteriores, se ha determinado que los estudiantes universitarios presentan bajo consumo de frutas (solo el 3,1 % de los hombres y el 7,3 % de las mujeres consumen las 5 porciones diarias recomendadas de frutas y verduras), de productos lácteos (un 57 % cumple con la recomendación diaria nacional) y de pescados, y excesivo consumo de azúcar y alimentos grasos. Paralelamente, al analizar los tiempos de ayuno, se ha identificado poca regularidad en la realización de los cuatro tiempos de comida tradicionales (desayuno, almuerzo/comida, merienda y cena), ya que más de la mitad de los universitarios refiere no consumir desayuno diariamente (53 %), cerca de un tercio indica no almorzar/comer todos los días (35 %) y la mayoría presenta una muy baja frecuencia de cenas (6-11). Finalmente, se ha observado que estos hábitos alimentarios poco saludables se traducen en alteraciones metabólicas relacionadas con la nutrición, así como en fluctuaciones e incremento del peso corporal (12). Esta información indica que los estilos de vida de los estudiantes en general, y su alimentación en particular, requieren atención e intervenciones específicas que permitan mejorar de forma efectiva sus indicadores de salud a corto y mediano plazo.

Si bien la conducta alimentaria de los universitarios es un fenómeno multidimensional, en esta investigación se focalizará la atención en el rol que ejercen en la alimentación las emociones, las conductas alimentarias restrictivas y las cualidades físicas de los alimentos, ya que existen múltiples hipótesis acerca de cómo estos factores modificarían la ingesta (13-15).

Los primeros trabajos que indagaron acerca del nexo entre emoción y conducta de salud fueron aquellos que evaluaron la relación entre miedo e higiene dental cerca de los años 50 (16). La relación entre emoción y alimentación ha sido realizada por la teoría psicosomática de la obesidad, la cual propone como supuesto principal que comer puede reducir la ansiedad y que las personas con obesidad comen en exceso para reducir el malestar psicológico. La teoría externa de la alimentación plantea la hipótesis de que las personas con exceso de peso no reconocen las señales fisiológicas del hambre o la saciedad debido a un aprendizaje defectuoso de la interpretación de estas señales en edades tempranas, además de ser más susceptibles a las cualidades físicas de los alimentos, tales como el aroma, el color, etc. (17).

En los últimos años, existen diversas investigaciones acerca de los distintos factores que inducen la sobreingesta, lo que se

ha denominado "estilo de ingesta". Según estas investigaciones existirían tres tipos reconocidos de estilos de ingesta: restricción alimentaria, comer emocional y comer externo (18,19).

La restricción alimentaria o comer restrictivo se destaca por la tendencia a limitar la ingesta de alimentos de manera deliberada con el objetivo de mantener o disminuir el peso. Este estilo de ingesta se caracteriza además por intercalarse con la sobreingesta ocasional y se ha relacionado con la mayor probabilidad de presentar en el futuro trastornos alimentarios como la anorexia nerviosa; además, recientemente se ha observado que las personas que presentan comer restrictivo también presentan mayor puntuación en las escalas que miden los afectos negativos (PANAS) y la ansiedad en comparación con aquellas que no lo presentan (20). En un estudio que buscaba diferenciar la respuesta ante las señales externas de comida (imágenes más vívidas) de un grupo de comedores restrictivos con respecto a un grupo de control, se detectó que el primer grupo consideraba que las mismas imágenes eran más vívidas que el segundo, lo que se traduce en diferencias en la intensidad de la percepción de las señales externas. Se ha visto que en las personas con un estilo de ingesta en el que predomina la restricción alimentaria, al hacer introspección acerca de las causas de la ansiedad y los significados de los afectos, estos actúan como desinhibidores en relación al control de la alimentación, dando como resultado un aumento de la impulsividad, lo que a su vez se relaciona con la sobreingesta de alimentos y el uso de medidas compensatorias (como purgas) en relación al peso (20,21).

Al igual que los otros estilos de ingesta, la restricción alimentaria se ha estudiado mayoritariamente en la población femenina; sin embargo, en los últimos años ha aumentado el número de estudios en la población masculina. Se observa que los hombres han aumentado sus niveles de insatisfacción corporal considerablemente en las últimas tres décadas. La preocupación alimentaria en los varones gira en torno al nivel de musculatura más que de masa grasa, a diferencia de las mujeres. Los mayores niveles de restricción alimentaria (principalmente de productos de pastelería) se dan en los sujetos muy preocupados por el peso y por la dieta en ambos sexos. Se ha demostrado que los hombres (no así las mujeres) con comer restrictivo presentan significativamente más resistencia a la insulina (valor HOMA e insulina basal) que aquellos otros con menores puntajes, lo que se traduciría en problemas de regulación del peso en general, independientemente del estado nutricional (22-24).

El concepto de comer emocional o alimentación emocional, derivado de la teoría psicosomática, se ha definido como "el comer de alimentos, especialmente de los ricos en grasas y azúcares, en respuesta a emociones negativas, como ansiedad, depresión, rabia y soledad, para lidiar con los afectos, especialmente aquellos identificados como negativos" (25). Además, se describe a los sujetos que presentan este tipo de ingesta como aquellos que no pueden distinguir el hambre de los estados emocionales negativos como el estrés, la angustia o la ansiedad (26). Los procesos mediante los cuales influyen las emociones negativas en la ingesta de alimentos, particularmente en el

desarrollo del comer emocional, se han estudiado de forma incipiente en los últimos años. Se han establecido relaciones directas y significativas entre estrés, aburrimiento, neuroticismo, ansiedad, depresión, alexitimia, impulsividad y alteración de los estilos de ingesta, especialmente el comer emocional (27-30). Los individuos que presentan tendencia a comer de forma emocional responden con un aumento de la ingesta cuando experimentan una emoción intensa y no una disminución o supresión de la sensación de hambre, que sería lo esperado biológicamente (19). La alimentación emocional también se ha relacionado con la aparición del trastorno de atracones, la bulimia y la anorexia nerviosa en etapas futuras (31-33).

El concepto de comer externo hace referencia a que se observaría un aumento de la ingesta alimentaria, especialmente de alimentos grasos o azucarados, en respuesta a las señales externas de dichos alimentos: es decir, la percepción sensorial (como el olfato o la vista) es lo que mediaría en la ingesta (34). En la población universitaria se ha demostrado que existe asociación entre el comer externo y el síndrome del comedor nocturno, específicamente en aquellos estudiantes que se levantan a estudiar temprano en la madrugada o durante la noche, donde tienden a ingerir alimentos de tipo "snack" (35).

Se puede señalar, como rasgo característico de todos los estilos de ingesta, que los individuos no reconocen con claridad las señales internas para iniciar o detener el consumo de alimentos, alterándose los patrones de alimentación, lo cual podría traducirse en trastornos del peso, como la obesidad, o de la conducta alimentaria propiamente dicha. Paralelamente se ha determinado que estas personas presentan poca capacidad de regulación emocional, limitados recursos de afrontamiento del estrés y baja autoeficacia (29,36-38). Todo lo anterior facilita el hecho de alimentarse de forma compulsiva y excesiva en determinados momentos del día. Por tanto, el problema no sería exclusivamente la presencia de emociones negativas particulares e intensas sino también la ausencia de estrategias internas para manejar estas emociones, como la supresión del pensamiento y la evitación emocional (13,39-41).

Dado que la evidencia respalda que en los estudiantes universitarios existe riesgo de padecer distintas patologías relacionadas con la ingesta de alimentos, y que se ha comprobado la relación entre las alteraciones del consumo de alimentos en función de las emociones y otras variables, como obesidad, autoeficacia, depresión, ansiedad y estrés (42-46), el objetivo de este estudio se centra en caracterizar la presencia de la restricción alimentaria (RA), el comer emocional (CE) y el comer externo (CEx) en la población universitaria chilena, con el fin de establecer un diagnóstico preliminar, aportando información actualmente no disponible a los profesionales de la salud y las autoridades universitarias. Con este conocimiento se estará contribuyendo a definir las bases de los futuros lineamientos de políticas, programas e intervenciones tendentes a mejorar la alimentación de los universitarios, así como a la prevención de las enfermedades crónicas y de salud mental, especialmente de los trastornos relacionados con la alimentación y el peso, en el contexto de la educación superior.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

La presente investigación consistió en un estudio de tipo exploratorio, descriptivo, observacional —no se realizó ninguna manipulación experimental de las variables evaluadas— y de corte transversal.

PARTICIPANTES

La muestra se seleccionó con criterios de conveniencia y estuvo compuesta por 1230 estudiantes de pregrado, de ambos sexos, procedentes de distintas universidades de las regiones de Arica, Antofagasta, Coquimbo, Metropolitana, Bío-Bío, Los Lagos y Los Ríos (Tabla I).

Tabla I. Regiones de procedencia de los participantes en función de su género

Región de procedencia	Género		Total (n = 1229)
	Mujeres (n = 726)	Hombres (n = 503)	
Arica y Parinacota	2	1	3
	0,3 %	0,2 %	0,2 %
Tarapacá	3	-	3
	0,4 %	-	0,2 %
Antofagasta	141	62	203
	19,4 %	12,3 %	16,5 %
Atacama	2	-	2
	0,3 %	-	0,2 %
Coquimbo	102	48	150
	14,0 %	9,5 %	12,2 %
Valparaíso	9	2	11
	1,2 %	0,4 %	0,9 %
Libertador Bernardo O'Higgins	14	12	26
	1,9 %	2,4 %	2,1 %
Maule	2	1	3
	0,3 %	0,2 %	0,2 %
Biobío	367	330	697
	50,6 %	65,6 %	56,7 %
Araucanía	2	-	2
	0,3 %	-	0,2 %
Los Ríos	1	-	1
	0,1 %	-	0,1 %
Los Lagos	3	-	3
	0,4 %	-	0,2 %
Metropolitana de Santiago	78	47	125
	10,7 %	9,3 %	10,2 %

En las celdas superiores se muestran las frecuencias y en las inferiores, los porcentajes de las mismas con respecto al total de la columna. Los guiones representan la ausencia de frecuencia.

MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

Los participantes respondieron voluntariamente, en formato de autorreporte, a una batería diagnóstica que contenía un cuestionario para recoger datos sociodemográficos y la versión adaptada a la población adulta chilena del *Dutch Eating Behavior Questionnaire* (DEBQ) (47). Este instrumento está compuesto por 3 subescalas: restricción alimentaria (ítems 1 a 10), comer emocional (ítems 11 a 23) y comer externo (ítems 24 a 33). Todos los ítems se responden mediante una escala de tipo Likert de 5 puntos donde “*nunca*” se puntuá con un 1 y “*muy a menudo*” con un 5. Los valores de consistencia interna obtenidos para cada dimensión (alfa de Cronbach) fueron: 0,88, 0,94 y 0,79, respectivamente.

Antes de contestar al instrumento se solicitó a cada participante la firma de un consentimiento informado que reunía todos los aspectos sugeridos por las declaraciones de Helsinki y Singapur en relación a la ética de la investigación con seres humanos (48,49). Cabe señalar que la recogida de datos se realizó tanto en formato de papel como a través de una versión digital de la batería, a la cual se accedía a través de un enlace.

ANÁLISIS DE DATOS

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo con la versión 21.0 del programa estadístico SPSS para Windows con el fin de obtener las características de la muestra, como distribución por sexos y edades, procedencia geográfica y situación de habitabilidad (con o sin el grupo familiar), etc.

Para evaluar si existían diferencias entre los estilos de ingesta en función del sexo y de si los sujetos vivían o no con su grupo familiar se realizó la prueba ANOVA. Para determinar la relación entre las variables de edad y las subescalas del DEBQ se realizaron correlaciones de Pearson. Posteriormente, para observar si existía algún estilo alimentario que dominara sobre los otros se empleó un modelo lineal general de medidas repetidas.

RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta por 1230 participantes, de los cuales 727 eran mujeres (59,1 %) y 503 hombres (41,9 %), con un promedio de edad de 21 años ($DE \pm 3,32$). De este total, el 69,3 % vivían con algún familiar y el 30,7 % con amigos o solos. A continuación, en la tabla II se comparan las puntuaciones de las tres subescalas (Tabla II).

Al comparar las tres subescalas del DEBQ se observan diferencias, siendo la más significativa la de la subescala de comer externo en relación con las de comer emocional y restricción alimentaria. Es decir, el estilo de ingesta dominante en la muestra universitaria estudiada sería aquel que se relaciona con la ingesta motivada por factores ambientales y/o sensoriales. Es importante observar que los puntajes promedios obtenidos en las dimensiones de comer emocional y restricción alimentaria son similares o cercanos aunque, sin embargo, presentan diferencias significativas a favor del comer emocional.

De acuerdo con los resultados obtenidos se observa que existen diferencias por sexo, siendo el grupo de mujeres el que puntuó significativamente más en las tres subescalas del DEBQ ($t_{RA}: 8,12$, $p < 0,0001$; $t_{EM}: 7,18$, $p < 0,0001$; $t_{EX}: 3$, $p = 0,003$) (Tabla III). Lo anterior implica que las participantes de sexo femenino presentan estilos de ingesta alterados, con tendencia a restringir lo que se come en función de las emociones negativas y los factores externos, en mayor medida que los participantes masculinos (Tabla III).

DISCUSIÓN

En la población estudiantil, el paso desde el sistema escolar al sistema universitario supone muchas veces una crisis vital normativa debido a los múltiples cambios que implica; uno de los desafíos centrales de esta etapa consiste en mutar desde un sistema normativo externo en permanente funcionamiento hacia la autorregulación individual del comportamiento. Uno de los ámbitos que se ve más afectado con este cambio son los hábitos

Tabla II. Promedio de puntajes totales y puntajes promedios de los ítems de las subescalas del DEBQ en función del género de los participantes

	Género		Total (n = 1230)
	Mujeres (n = 727)	Hombres (n = 503)	
S de restricción alimentaria	27,23 (8,84)*	23,33 (7,88)	25,64 (8,67)
	2,72 (0,88)*	2,33 (0,79)	2,56 (0,87)
S de ingesta emocional	34,39 (13,95)*	29 (12,21)	32,19 (13,52)
	2,65 (1,07)*	2,23 (0,94)	2,48 (1,04)
S de ingesta externa	31,84 (7,12)*	30,6 (7,12)	31,33 (7,14)
	3,18 (0,71)*	3,06 (0,71)	3,13 (0,71)

Las puntuaciones de las primeras filas indican el promedio de los puntajes totales y la desviación estándar de las subescalas; las puntuaciones indicadas en las segundas filas indican la puntuación promedio de los ítems de las subescalas; *Indica diferencia significativa, con $p < 0,005$, al comparar ambos géneros; S: subescala.

Tabla III. Comparación de puntuaciones medias por ítems de las 3 subescalas del DEBQ

Estilos alimentarios		Diferencia de media	p	Intervalo de confianza del 95 %	
				Límite inferior	Límite superior
RA	IEm	0,088	0,038	0,003	0,172
	IEx	-0,569	0,000	-0,648	-0,491
IEm	RA	-0,088	0,038	-0,172	-0,003
	IEx	-0,657	0,000	-0,719	-0,595
IEx	RA	0,569	0,000	0,491	0,648
	IEm	0,657	0,000	0,595	0,719

RA: subescala de restricción alimentaria; IEm: subescala de ingesta emocional; IEx: subescala de ingesta externa.

de autocuidado, entre los que destacan los cambios asociados al comportamiento alimentario de los estudiantes, con consecuencias tales como patrones de alimentación alterados, cambios en el peso corporal y riesgo de padecer trastornos de la conducta alimentaria. Debido a lo anterior, se vuelve importante indagar acerca de los factores que condicionan la ingesta de los universitarios chilenos, abordando en este trabajo la presencia de estilos de ingesta alimentaria alterados como son el comer emocional, el comer externo y el comer restrictivo.

Al analizar los resultados de esta investigación se puede observar que los puntajes promedio de la muestra estudiada para la restricción alimentaria, el comer emocional y el comer externo fueron de 2,56, 2,48 y 3,13, respectivamente. Lo anterior implicaría que los universitarios chilenos se alimentarían en mayor proporción en función de la oferta de comida externa y la percepción sensorial que esta les genera. Esto se condice con los resultados obtenidos en uno de los primeros estudios que midieron los tres estilos de ingesta en una población sana y joven holandesa con el mismo instrumento (DEBQ) usado en esta investigación, donde el comer externo fue también el estilo de ingesta más prevalente con un puntaje de 2,66 (18). En otra investigación realizada en una población universitaria del Reino Unido se determinó un puntaje promedio cercano a 3,4, muy similar a lo obtenido en nuestro estudio (50). La importancia de identificar los puntajes de cada subescala en diferentes muestras radicaría en que ello permite comparar de forma más detallada el comportamiento alimentario de los universitarios chilenos con el de jóvenes de otros países, pudiendo comprender el fenómeno de forma más globalizada. Además, en este caso en particular, se podrían tomar medidas específicas en cada población estudiada o en cada institución de educación superior, como es el caso de algunos estudios donde se intervinieron las cafeterías y lugares de venta de comida para modular el comportamiento alimentario de los estudiantes (51,52).

Al revisar la escala de restricción alimentaria se puede identificar que este estilo de ingesta figuró en segundo lugar, por detrás del comer externo. Esto supone que el hecho de medir y disminuir la cantidad y el tipo de alimentos ingeridos con el objetivo de mantener o disminuir el peso corporal es una preocupación presente

en la muestra estudiada, tanto en hombres como en mujeres. Es importante destacar que las emociones negativas (ánimo bajo, miedo, aburrimiento, síntomas depresivos, etc.) podrían reducir el consumo de alimentos de forma fisiológica, como lo plantea Macht (53); sin embargo, al hablar de restricción alimentaria, en este caso nos referiremos a la reducción voluntaria y controlada de la ingesta de alimentos con fines específicos de control del peso corporal. Existen estudios previos, en una población adulta joven chilena, que confirman la relación entre este estilo de ingesta y el sexo femenino (20,54). Sin embargo, en los últimos años se ha estudiado este fenómeno en una población masculina chilena, llegándose a la conclusión de que los hombres restringen ciertos alimentos de la dieta (pastelería) en función de su satisfacción con la vida y al notar discrepancias corporales cuando se comparan con un ideal externo. El objetivo de la restricción en ellos es mejorar la masa muscular más que disminuir la grasa corporal. Finalmente, cabe mencionar que se ha reportado que la insatisfacción corporal ha aumentado en los hombres de un 15 % a un 40 % en los últimos 30 años (22), y que un estudio reciente realizado en una población americana determinó que la relación entre restricción alimentaria y pérdida de peso reciente era más sólida en los hombres que en mujeres (20).

Con respecto al comer emocional, se ha observado en diferentes estudios que este estilo se manifiesta con menor fuerza tanto en la población general como entre la población femenina: es decir, ha sido el estilo detectado con menor frecuencia, en comparación con los otros dos (18,55). Lo anterior se condice con lo obtenido en este estudio para la muestra total, donde el puntaje fue el menor de todos (2,48), lo que a su vez se repite en la población adulta caucásica holandesa antes citada (56). Al respecto, se puede señalar que se ha observado en mujeres adolescentes y jóvenes un aumento de la ingesta mediada por las emociones en ciertas etapas del ciclo menstrual, como la fase periovulatoria, lo que sugiere que la presencia de las hormonas reproductivas femeninas influiría en el tipo y la cantidad de alimentos consumidos (55). Lo anterior se ha visto reforzado a través de un gran número de estudios que han demostrado que el comer emocional se da más en mujeres que en hombres en distintas partes del mundo, al igual que en esta investigación (18,38,55,57).

De acuerdo con lo anterior, se ha podido establecer un diagnóstico preliminar en la población universitaria chilena, donde se demuestra que existen factores psicológicos y del entorno que influyen en la alimentación, en mayor medida entre la población femenina universitaria. Si bien los mecanismos mediante los cuales se puede hacer esta transferencia no son motivo de esta investigación, al identificar la magnitud en que se presentan estos componentes se puede analizar su implicación en los estilos de vida, particularmente en relación con el estado nutricional y los trastornos de la conducta alimentaria. Además, se ha relacionado la calidad de la alimentación con el rendimiento académico, el bienestar subjetivo, la satisfacción con la vida y la satisfacción con la alimentación, por lo que las consecuencias alcanzan aristas académicas y de otros ámbitos (58). Por todo lo anterior, sería importante poder contar con información en cada establecimiento de educación superior con el fin de desarrollar mecanismos de apoyo específicos para los estudiantes con respecto a estas temáticas.

Dentro de las limitaciones del estudio se podría indicar que la muestra fue intencionada, lo cual limita la capacidad de extrapolación de los hallazgos del presente trabajo. En tanto, como proyección de esta investigación y una vez conocidas la magnitud y la distribución de los estilos de ingesta en la población joven chilena, toma gran relevancia planificar intervenciones que logren un cambio de conducta efectivo, centradas en los aspectos que se relacionaron con más fuerza con la conducta alimentaria en este grupo, es decir, en su entorno alimentario. Específicamente, en el caso del presente estudio, sería de utilidad evaluar la posibilidad de intervenir en el entorno de la oferta de alimentos, ya que la población presenta tendencia a sobrealimentarse en función de la sensación producida por la exposición a determinados tipos de alimentos; así mismo, se podrían utilizar campañas de comunicación y/o intervenciones en los locales de expendio de alimentos (59-60). Paralelamente, sería de interés desarrollar una propuesta de carácter psicoeducativo centrada en el control de las emociones y la autoeficacia, siguiendo alguna línea terapéutica basada en la evidencia como, por ejemplo, la terapia cognitivo conductual (61).

Finalmente, cabe señalar que este estudio es el primero en Chile que se realiza con el objetivo de explorar la distribución y magnitud de los estilos de ingesta denominados como “restricción alimentaria”, “comer emocional” y “comer externo” en una población universitaria chilena. Por lo anterior, corresponde a una contribución importante en términos de tener una línea de base con la cual comparar resultados de investigaciones futuras y, sobre todo, para identificar grupos o poblaciones de riesgo hacia los cuales se puedan dirigir intervenciones efectivas. Asimismo, se considera importante desde el punto de vista de la heterogeneidad de la muestra el hecho de que se hayan incluido estudiantes universitarios de diversas proveniencias geográficas, lo que permite realizar una mirada global al comportamiento alimentario de los universitarios a lo largo de nuestro país.

Como directrices para futuras investigaciones, se proyecta que este estudio exploratorio pueda extenderse a un mayor número de regiones mediante un muestreo adecuado para establecer

prevalencias y obtener así más información que permita tomar decisiones de salud en cuanto a programas de prevención y promoción de estilos de alimentación saludables dentro de las universidades; estos permitirían mejorar las cifras de malnutrición en las poblaciones universitarias y otras. Así mismo, se sugiere evaluar poblaciones más jóvenes a fin de comprender más precozmente cómo se comporta la alimentación de los pre-escolares, escolares y estudiantes de enseñanza media en cuanto a los estilos de ingesta evaluados en este estudio. Finalmente, sería interesante estudiar la relación de estos estilos de ingesta con variables o indicadores propios del desempeño académico tal como la autoeficacia académica, el rendimiento académico, la permanencia o la titulación oportuna.

BIBLIOGRAFÍA

- Middlestadt SE, Stevenson LD, Hung CL, Roditis ML, Fly AD, Sheats JL. Beliefs Underlying the Decision to Eat Breakfast: The Role of Theory-based Behavioral Analysis in the Development of Policy, Communication and Educational Interventions for Healthy Eating. *Food Stud* 2011;1(4):45-54.
- Muñoz-Cano J, Córdova-Hernández J, Valle-Leveaga D. El índice de alimentación saludable de estudiantes de nuevo ingreso a una universidad de México. *Nutr Hosp* 2015; 31(4):1582-8.
- Aguilar MR, Trujillo GCD, Ojeda GS. Alimentación saludable: ¿Qué comen los estudiantes de primer año de medicina de la UABC Tijuana? *RICS* 2016;4(8):51-62. DOI: 10.23913/rics.v4i8.27
- Fundación Chile, GFK Adimark Chile saludable: oportunidades y desafíos de innovación para colaciones escolares saludables. Santiago, Chile; 2008.
- Junta nacional de auxilio escolar y becas. Becas de alimentación para la educación superior.
- Espinosa L, Rodríguez F, Gálvez J, MacMillan N. Hábitos de alimentación y actividad física en estudiantes universitarios. *Rev chil nutr* 2011;38(4):460-2. DOI: 10.4067/S0717-75182011000400009
- Rodríguez R, Palma X, Romo Á, Escobar D, Aragú B, Espinosa L, et al. Hábitos alimentarios, actividad física y nivel socioeconómico en estudiantes universitarios de Chile. *Nutr Hosp* 2013;28(2):447-55.
- Mardones MA, Olivares S, Araneda J, Gómez N. Etapas del cambio relacionadas con el consumo de frutas y verduras, actividad física y control del peso en estudiantes universitarios chilenos. *ALAN* 2009;59(3):304-9.
- MacMillan N. Valoración de hábitos de alimentación, actividad física y condición nutricional en estudiantes de la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. *Rev chil nutr* 2007;34(4):330-6. DOI: 10.4067/S0717-75182007000400006
- Ratner R, Hernández P, Martel J, Atalah E. Calidad de la alimentación y estado nutricional en estudiantes universitarios de 11 regiones de Chile. *Rev méd Chile* 2012;140(12):1571-9. DOI: 10.4067/S0034-98872012001200008
- Espinosa L, Rodríguez F, Gálvez J, MacMillan N. Hábitos de alimentación y actividad física en estudiantes universitarios. *Rev chil nutr* 2011;38(4):458-65. DOI: 10.4067/S0717-75182011000400009
- Martínez MA, Leiva AM, Sotomayor C, Victoriano I, Von Chrismar AM, Pineda S. Factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Universidad Austral de Chile. *Rev méd Chile* 2012;140(4):426-35. DOI: 10.4067/S0034-98872012000400002
- Spoor ST, Bekker MH, Van Strien T, van Heck GL. Relations between negative affect, coping, and emotional eating. *Appetite* 2007;48(3):368-76. DOI: 10.1016/j.appet.2006.10.005
- Van Strien T, Schippers GM, Cox WM. On the relationship between emotional and external eating behavior. *Addict Behav* 1995;20(5):585-94. DOI: 10.1016/0306-4603(95)00018-8
- Canetti L, Bachar E, Berry EM. Food and emotion. *Behav Processes* 2002;60(2):157-64. DOI: 10.1016/S0376-6357(02)00082-7
- Lewis M, Haviland-Jones JM, Barrett LF (Eds). *Handbook of emotions*. 3rd ed. Guilford Press, 2008.
- Schachter S, Goldman R, Gordon A. Effects of fear, food deprivation, and obesity on eating. *J Pers Soc Psychol* 1968;10(2):91-7. DOI: 10.1037/h0026284
- van Strien T, Frijters JE, Bergers GP, Defares PB. The Dutch Eating

- Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord* 1986;5:295-315. DOI: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T
19. Cebolla A, Barrada JR, van Strien T, Oliver E, Baños R. Validation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) in a sample of Spanish women. *Appetite* 2014;73:58-64. DOI: 10.1016/j.appet.2013.10.014
 20. Schaumberg K, Anderson D. Dietary restraint and weight loss as risk factors for eating pathology. *Eat Behav* 2016;23:97-103. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2016.08.009
 21. Veilleux JC, Skinner KD, Pollert GA. Examining the effect of cue exposure and introspective responses to cues on impulsivity in restrained and unrestrained eaters. *Eat Behav* 2018;31:99-104. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2018.09.001
 22. Orellana L, Grunert KG, Sepúlveda J, Lobos G, Denegri M, Miranda H, et al. Dietary restraint and self-discrepancy in male university students. *Eat Behav* 2016;21:123-8. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2016.01.005
 23. Baile Ayensa JL, González Díaz A, Ramírez Ortiz C, Suárez Andujo P. Imagen corporal, hábitos alimentarios y hábitos de ejercicio físico en hombres usuarios de gimnasio y hombres universitarios no usuarios. *Revista de Psicología del deporte* 2011;20(2):353-66.
 24. Jastreboff AM, Gaiser EC, Gu P, Sinha R. Sex differences in the association between dietary restraint, insulin resistance and obesity. *Eat Behav* 2014;15(2):286-90. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2014.03.008
 25. Adriaanse MA, de Ridder DT, de Wit JB. Finding the critical cue: implementation intentions to change one's diet work best when tailored to personally relevant reasons for unhealthy eating. *Perf Soc Psychol Bull* 2009;35(1):60-71. DOI: 10.1177/0146167208325612
 26. Diggins A, Woods-Giscombe C, Waters S. The association of perceived stress, contextualized stress, and emotional eating with body mass index in college-aged black women. *Eat Behav* 2015;19:188-92. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2015.09.006
 27. Ouwens MA, van Strien T, van Leeuwe JF. Possible pathways between depression, emotional and external eating. A structural equation model. *Appetite* 2009;53(2):245-8. DOI: 10.1016/j.appet.2009.06.001
 28. Crockett AC, Myhre SK, Rokke PD. Boredom proneness and emotion regulation predict emotional eating. *J Health Psychol* 2015;20(5):670-80. DOI: 10.1177/1359105315573439
 29. Knatz S, Braden A, Boutelle KN. Parent Coaching Model for Adolescents With Emotional Eating. *Eat Disord* 2015;23(4):377-86. DOI: 10.1080/10640266.2015.1044352
 30. Armitage CJ. Randomized test of a brief psychological intervention to reduce and prevent emotional eating in a community sample. *J Public Health (Oxf)* 2015;37(3):438-44. DOI: 10.1093/pubmed/fdv054
 31. Sultson H, Kukk K, Akkermann K. Positive and negative emotional eating have different associations with overeating and binge eating: Construction and validation of the Positive-Negative Emotional Eating Scale. *Appetite* 2017;116:423-30. DOI: 10.1016/j.appet.2017.05.035
 32. Ricca V, Castellini G, Lo Sauro C, Ravaldi C, Lapi F, Mannucci E, et al. Correlations between binge eating and emotional eating in a sample of overweight subjects. *Appetite* 2009;53(3):418-21. DOI: 10.1016/j.appet.2009.07.008
 33. Stice E. A prospective test of the dual-pathway model of bulimic pathology: mediating effects of dieting and negative affect. *J Abnorm Psychol* 2001;110(1):124-35. DOI: 10.1037/0021-843X.110.1.124
 34. Anschutz DJ, Van Strien T, Van De Ven MO, Engels RC. Eating styles and energy intake in young women. *Appetite* 2009;53(1):119-22. DOI: 10.1016/j.appet.2009.03.016
 35. Nolan LJ, Geliebter A. Night eating is associated with emotional and external eating in college students. *Eat Behav* 2012;13(3):202-6. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2012.02.002
 36. Annesi JJ, Mareno N. Improvement in emotional eating associated with an enhanced body image in obese women: mediation by weight-management treatments' effects on self-efficacy to resist emotional cues to eating. *J Adv Nurs* 2015;71(12):2923-35. DOI: 10.1111/jan.12766
 37. Annesi JJ, Mareno N, McEwen K. Psychosocial predictors of emotional eating and their weight-loss treatment-induced changes in women with obesity. *Eat Weight Disord* 2016;21(2):289-95. DOI: 10.1007/s40519-015-0209-9
 38. Wilson SM, Darling KE, Fahrenkamp AJ, D'Auria AL, Sato AF. Predictors of emotional eating during adolescents' transition to college: does body mass index moderate the association between stress and emotional eating? *J Am Coll Health* 2015;63(3):163-70. DOI: 10.1080/07448481.2014.1003374
 39. Evers C, Marijn Stok F, de Ridder DT. Feeding your feelings: emotion regulation strategies and emotional eating. *Perf Soc Psychol Bull* 2010;36(6):792-804. DOI: 10.1177/0146167210371383
 40. Gianini LM, White MA, Masheb RM. Eating pathology, emotion regulation, and emotional overeating in obese adults with Binge Eating Disorder. *Eat Behav* 2013;14(3):309-13. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2013.05.008
 41. Hill ML, Masuda A, Melcher H, Morgan JR, Twohig MP. Acceptance and commitment therapy for women diagnosed with binge eating disorder: A case-series study. *Cognitive and Behavioral Practice* 2015;22(3):367-378. DOI: 10.1016/j.cbpra.2014.02.005
 42. van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep* 2018;18(6):35. DOI: 10.1007/s11892-018-1000-x
 43. Lebow J, Sim LA, Kransdorff LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health* 2015;56(1):19-24. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2014.06.005
 44. Sung J, Lee K, Song YM, Lee MK, Lee DH. Heritability of Eating Behavior Assessed Using the DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) and Weight-related Traits: The Healthy Twin Study. *Obesity* 2010;18:1000-5. DOI: 10.1038/oby.2009.389
 45. Schachter S. Obesity and Eating - Internal and External Cues Differentially Affect Eating Behavior of Obese and Normal Subjects. *Science* 1968;161:751. DOI: 10.1126/science.161.3843.751
 46. van Strien T, Herman CP, Verheyden MW. Eating style, overeating and weight gain. A prospective 2-year follow-up study in a representative Dutch sample. *Appetite* 2012;59:782-9. DOI: 10.1016/j.appet.2012.08.009
 47. Andrés A, Oda-Montecinos C, Saldana C. Eating behaviors in a male and female community sample: psychometric properties of the DEBQ. *Ter Psicol* 2017;35(2):141-52. DOI: 10.4067/s0718-48082017000200141
 48. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
 49. Resnik DB, Shamm AE. The Singapore Statement on Research Integrity. *Account Res* 2011;18(2):71-5. DOI: 10.1080/08989621.2011.557296
 50. Hou R, Mogg K, Bradley BP, Moss-Morris R, Peveler R, Roefs A. External eating, impulsivity and attentional bias to food cues. *Appetite* 2011;56(2):424-7. DOI: 10.1016/j.appet.2011.01.019
 51. Michels KB, Bloom BR, Riccardi P, Rosner BA, Willett WC. A study of the importance of education and cost incentives on individual food choices at the Harvard School of Public Health cafeteria. *J Am Coll Nutr* 2008;27(1):6-11. DOI: 10.1080/07315724.2008.10719669
 52. Seward MW, Block JP, Chatterjee A. A Traffic-Light Label Intervention and Dietary Choices in College Cafeterias. *Am J Public Health* 2016;106(10):1808-14. DOI: 10.2105/AJPH.2016.303301
 53. Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite* 2008;50(1):1-11. DOI: 10.1016/j.appet.2007.07.002
 54. Rojas Gómez DM, Giacometto M, Olmos González C, Muñoz-Carvajal Y, Pérez-Leighton C, Núñez-Palma C, et al. Eating behavior and its association with nutritional status and physical activity in a general Chilean population. *Nutr Hosp* 2018;35(6):1316-23.
 55. Hildebrandt BA, Racine SE, Keel PK, Burt SA, Neale M, Boker S, et al. The effects of ovarian hormones and emotional eating on changes in weight preoccupation across the menstrual cycle. *Int J Eat Disord* 2015;48(5):477-86. DOI: 10.1002/eat.22326
 56. van Strien T, Levitan RD, Engels RC, Homberg JR. Season of birth, the dopamine D4 receptor gene and emotional eating in males and females. Evidence of a genetic plasticity factor? *Appetite* 2015;90:51-7.
 57. Ramos Rosales JH, González Alcántara KE, Silva C. Efecto de la interacción entre el sexo y el peso sobre el comer emocional en adolescentes. *Psicol Salud* 2016;26(1):63-8.
 58. Schnettler MB, Denegri Coria M, Miranda Vargas H, Sepúlveda Maldonado J, Mora González M, Lobos Andrade G. Satisfaction with life and with food-related life in central Chile. *Psicoterapia* 2014;26(2):200-6.
 59. Calfuñanco E, Alvear MA, Arroyo E, Troncoso C. Alimentación saludable en universitarios, casino Los Notros, Universidad de la Frontera, 2009. *Rev Chil Salud Pública* 2010;14 (2-3):155-67.
 60. Castillo I, Molina J. Adiposidad corporal y bienestar psicológico: efectos de la actividad física en universitarios de Valencia, España. *Já Panam Salud Püb* 2009; 26 (4): 334-5.
 61. Denia M. Tratamiento cognitivo conductual de la obesidad. *Trastornos de la Conducta Alimentaria* 2011;14:1490-504.



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

A comparison of the nutritional profile and price of gluten-free products and their gluten-containing counterparts available in the Spanish market

Comparación del perfil nutricional y del precio de los productos sin gluten y sus homólogos con gluten disponibles en el mercado español

Nancy Babio^{1,2,3}, Núria Lladó-Bellette¹, María Besora-Moreno¹, Gemma Castillejo^{2,4}, Núria Guillén^{1,2}, Francesc Martínez-Cerezo², Elisenda Vilchez⁵, Esther Roger⁵, Pablo Hernández-Alonso^{1,2,3,6}, and Jordi Salas-Salvadó^{1,2,3}

¹Universitat Rovira i Virgili. Departament de Bioquímica i Biotecnologia. Unitat Nutrició Humana. Reus, Tarragona. Spain. ²Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona, Spain. ³Centro de Investigación Biomédica en Red, Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERONB). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid, Spain. ⁴Unitat de Trastorns Relacionats amb el Gluten del Camp de Tarragona. Universitat Rovira i Virgili. Reus, Tarragona. Spain. ⁵Nutrition Department. Associació Celíacs de Catalunya. Barcelona, Spain. ⁶Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga (IBIMA). Málaga, Spain

Abstract

Background: to date, gluten-free (GF) diet is the only treatment available for individuals with celiac disease. Both individual and collective food intake assessments are a challenge because a food composition database of GF products (GFPs) is lacking.

Objectives: to describe the process of developing a food composition database of GFPs, and to compare the nutritional profile and price of some GFPs and non-GFPs.

Methods: initially, a total of 216 brands of GFPs marketed in Spain were recorded. Nutritional information was collected from nutritional labels and product fact sheets that had been provided by food companies or collected first-hand by researchers. Then, the nutritional profile and price of the cereal and cereal byproducts foodstuff groups, including 19 types of products, were compared. Statistical analyses were performed using the SPSS statistical program (22.0 edition; SPSS, Chicago, IL, USA).

Results: a total of 2,247 GFPs from 126 different foodstuff brands were included in the food composition database of GFPs (CELIAC-BASE). We classified these products into 14 foodstuff groups. The protein content of the GFPs studied was significantly lower, and the price was higher, than that of their non-GFP counterparts. Some, but not all, GFPs had a higher content of fat and sugar, and a lower content of dietary fiber as compared to their non-GFP counterparts. Some GFPs were up to 6 times more expensive than the corresponding non-GFPs.

Conclusions: CELIAC-BASE is a pioneering tool for dietitians. Many GFPs have poor nutritional profiles and should be consumed only occasionally in a balanced GF diet.

Keywords:

Celiac disease.
Nutritional
assessment. Gluten-
free diet.

Received: 27/01/2020 • Accepted: 27/04/2020

Conflicts of interest and source of funding: Jordi Salas-Salvadó reports serving on the board of the International Nut and Dried Fruit Council, the Danone International Institute, and of the Eroski Foundation, and also receiving grant support from these entities through his institution. He also reports serving on the Executive Committee of the Instituto Danone Spain. He has received for free olive oil and nuts from the California Walnut Commission, Sacramento, CA, USA; Patrimonio Comunal Olivarero, Spain; La Morella Nuts, Spain; and Borges S.A., Spain, to be used for the PREDIMED study participants. He reports receiving consulting fees or travel expenses from Danone, the California Walnut Commission, the Eroski Foundation, the Instituto Danone Spain, Nuts for Life, the Australian Nut Industry Council, and Nestlé. The other authors of the present study declare no conflicts of interest.

Specific author contributions: Nancy Babio designed the study, wrote the manuscript, had full access to all the study data, is responsible for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, and approved the final version to be published. Núria Lladó-Bellette and María Besora-Moreno wrote the manuscript, had full access to all the study data, analyzed and interpreted the results, and revised and approved the final version of the manuscript. Pablo Hernández-Alonso had full access to all the study data, analyzed and interpreted part of the results, and revised and approved the final version of the manuscript. Gemma Castillejo, Núria Guillén, Francesc Martínez-Cerezo, Elisenda Vilchez, Esther Roger, and Jordi Salas-Salvadó had full access to the data, and revised critically for important intellectual content and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments: we want to thank all those brands that collaborated in the project by providing fact sheets of their products. Some of them gave us free samples of their GFPs. Last, but not least, we want to thank Rovira i Virgili Publications for making this tool available online.

Babio N, Lladó-Bellette N, Besora-Moreno M, Castillejo G, Guillén N, Martínez-Cerezo F, Vilchez E, Roger E, Hernández-Alonso P, Salas-Salvadó J. A comparison of the nutritional profile and price of gluten-free products and their gluten-containing counterparts available in the Spanish market. Nutr Hosp 2020;37(4):814-822

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03016>

Correspondence:

Nancy Babio. Universitat Rovira i Virgili. Departament de Bioquímica i Biotecnologia. Unitat Nutrició Humana. C/ Sant Llorenç, 21. 43201 Reus, Tarragona. Spain
e-mail: nancy.babio@urv.cat

Resumen

Introducción: hasta la fecha, una dieta sin gluten (SG) es el único tratamiento para las personas con enfermedad celiaca. Tanto las evaluaciones de ingesta de alimentos individuales como las colectivas son un desafío debido a la falta de una base de datos de composición de productos SG (PSG).

Objetivos: describir el proceso de desarrollo de una base de datos de composición de PSG y comparar el perfil nutricional y el precio de algunos PSG y productos con gluten.

Métodos: inicialmente, se registraron un total de 216 marcas de PSG comercializadas en España. La información nutricional se recopiló de las etiquetas nutricionales y hojas informativas de los productos, que habían sido proporcionadas por las compañías de alimentos o recopiladas de primera mano por los investigadores. Luego, se compararon el perfil nutricional y el precio de los grupos de cereales y subproductos alimenticios, incluidos 19 tipos de productos. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS (edición 22.0; SPSS, Chicago, IL, EUA).

Resultados: se incluyeron un total de 2247 PSG de 126 marcas de alimentos diferentes en la base de datos de composición de PSG (CELIAC-BASE). Clasificamos estos productos en 14 grupos de alimentos. El contenido de proteínas de los PSG estudiados fue significativamente menor, y el precio de los mismos fue más alto, que el de sus homólogos con gluten. Algunos PSG, pero no todos, presentaron un mayor contenido de grasa y azúcar, y un menor contenido de fibra dietética, que sus homólogos con gluten. Algunos PSG eran hasta 6 veces más caros que sus homólogos con gluten.

Conclusiones: CELIAC-BASE es una herramienta pionera para dietistas-nutricionistas. Muchos PSG tienen perfiles nutricionales no saludables y deben consumirse solo ocasionalmente en una dieta equilibrada libre de gluten.

Palabras clave:

Enfermedad celíaca. Evaluación nutricional. Dieta libre de gluten.

INTRODUCTION

Celiac disease is a chronic immune-mediated systemic disorder elicited by gluten intake in genetically predisposed subjects, and characterized by gluten-dependent clinical manifestations, CD antibodies, HLA-DQ2 or HLA-DQ8 haplotypes, and enteropathy (intestinal mucosa damage) (1-3). This disease may lead from mild to severe symptoms, and may sometimes cause severe complications (1,2,4).

The prevalence of celiac disease ranges from 0.5% to 1% in Europe and the United States, and available data suggest that celiac disease incidence is truly increasing (1,5).

A gluten-free (GF) diet is, to date, the only treatment available, which should always be strictly followed by these individuals (6-9). However, it is difficult to make individual and collective food consumption assessments because of the lack of a GFP food composition database of the GFPs available at stores. Although there is little data on nutritional quality (6,10-12), some authors have studied the nutritional quality of GFPs and concluded that it differs from that of their gluten-containing counterparts (6,10,12). Therefore, in order to plan a balanced GF diet or to assess the food consumption of individuals with celiac disease it is essential to have access to a national food composition database. In addition, there is a perception that GFPs are healthier than their gluten-containing counterparts and, consequently, the popularity of GFPs has increased among consumers (11). However, Wu and coworkers evaluated more than 600 GFPs in Australian supermarkets and demonstrated that it is unlikely that GFPs have health benefits in individuals without celiac disease, mainly because GFPs contain less protein and are generally more costly than non-GFP (11).

Despite the increasing demand for and consumption of GFPs, the assessment of their nutritional profile is inconclusive. There are few food composition databases of GFPs (10,13) but none of them contains a significant list of the ever-increasing number of products. To the best of our knowledge, to date, only two

GFP composition databases have been published (10,13). One is from Italy and contains 60 products from 5 brands (10), and the other is from Austria and contains 63 products (13). Additionally, there are other tools or mobile applications for GFPs that provide information about their ingredients and nutritional composition by scanning the package barcode. The *Gluten Free Food Checker App* would be an example of this type of tool (14). To date, there is no similar database in Spain.

Therefore, the main objective of the present study was to develop a Spanish food composition database of packaged GFPs. A secondary objective was to compare the nutritional profile and price of grain-based GFPs and their equivalent gluten-containing products.

METHODS

STUDY DESIGN

We designed a descriptive and comparative study on the nutritional profile and price of some GFPs and their non-GFP counterparts. As part of the study, we developed a food composition database of the GFPs marketed in Spain.

SAMPLE

A total of 216 brands of foodstuffs for individuals with celiac disease and processed foodstuffs containing no gluten were taken from the annual list of GFPs provided by the *Associació Celíacs de Catalunya* (Celiac Association of Catalonia).

The GFPs included were selected only from those brands that provided fact sheets, nutritional labeling or ingredients, which had updated information on their official websites, or which did not answer to the contact request but provided their nutritional

information elsewhere (official websites of grocery stores and/or distributors, the product could be accessed directly).

Exclusion criteria included foodstuffs that are naturally GF; foodstuffs that naturally contain gluten; gluten-containing processed foodstuffs; foodstuffs and/or food products that meet the inclusion criteria but have no or incomplete nutritional information; or products that were not sold in Spain.

STUDY PRODUCTS

The foodstuffs assessed in this study were: a) specific foodstuffs: groups of products designed and produced for celiacs (GFPs such as bread, pasta and pastries); b) processed foodstuffs: foodstuffs or food products that should not contain gluten but, due to contamination during the production chain, may retain traces. These were included when their nutritional label certified, with a GF logo or claim, the absence of gluten (cold meats, sauces, broths, cheese spread, etc.) (15).

The foodstuff subgroup of cereals and cereal byproducts included 19 types of products: bread and bread byproducts (baguette, sandwich bread, toasts, bread rolls); pasta and pasta byproducts (pasta); pizza, (pizza dough, ham pizza, cheese pizza); breakfast cereals (cornflakes, chocolate cereal, muesli); bakery and pastries (croissants, muffins, puff pastries, chocolate sponge cake); biscuits (Marie biscuits, American cookies, chocolate-filled biscuits); and baby biscuits (biscuits). They were all assessed and their nutritional composition and price compared.

For the comparison, we obtained three non-GF brands for each type of GFP used, two of which were popular brands in the Spanish market whereas the other one was a low-cost or generic brand in Spain. It is important to emphasize that all the non-GFPs selected were similar to their GFP counterparts. This selection criterion was made so that the comparison would be uniform between the different compared products. However, we did not follow the same selection criterion for baby biscuits and baguettes because the search became extremely difficult. In these cases we obtained three popular brands in the Spanish market for baby biscuits, as well as one popular Spanish brand and two low-cost Spanish brands for baguettes.

The protocol was certified by our local institutional review board, and did not require evaluation by that committee.

PROCEDURE

From official institutions such as the Celiac Association of Catalonia and the *Federación de Asociaciones de Celíacos de España* (FACE) (Spanish Federation of Celiac Associations), which certify GFP brands in Spain, we obtained the annual list (2018) of GF products so that we could locate the brands currently available at Spain. These brands offer a broad spectrum of GFPs that are characteristic of the Spanish GFP market.

After we had contacted retailers, we classified the brands according to the information provided (fact sheets, updated infor-

mation on their official websites, grocery stores, official websites, distributors, or the product directly).

Those brands that did not answer to our contact request or that provided no or incomplete nutritional information were excluded.

The nutritional information for different products and brands was stored in a Microsoft Access digital database. The nutritional information about the products in the database was given in terms of quantity of macro- and micronutrients per 100 g of food, as shown on the mandatory nutritional labels of products, and also included the full range of nutrient data in conventional food compositional tables.

Although some information was not available, this database has the following fields: product code (foodstuff numerical identification), foodstuff group (classification of different foodstuff groups into categories), foodstuff subgroups (classification of different foodstuff groups into categories), foodstuff name (commercial name of each foodstuff product), brand (commercial brand name), brand code (brand numerical identification), calories (kcal/100 g), water (mL/100 g), edible portion, macronutrients (total protein, animal protein, vegetable protein, total fat, saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, trans-fatty acids, total carbohydrates, sugars, fiber; all in g/100 g), cholesterol (mg/100 g), polyalcohol compounds (g/100 g), minerals, vitamins, net weight (g or mL) and serving size (g or mL).

The cereals and cereal byproducts representing the most commonly consumed grain-based processed foods were compared in terms of their nutritional profile (mandatory nutritional information on the food label) and their price. In regard to the data collection, all products were collected within a period of seven months (June 2017–January 2018). After including all the products, price data were collected for each product between January and February 2018.

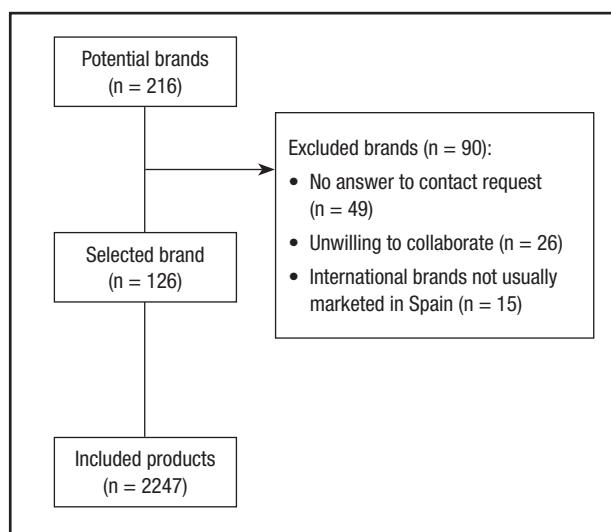
Given the diversity of products and their different formats, to facilitate comparison cost was standardized as price per weight of product (€/kg of product).

STATISTICAL ANALYSES

Quantitative data are presented as median [IQR] considering both the non-normal distribution of the studied variables in each food group and category (GFP and non-GFP), and the reduced sample size of the GFP categories. Therefore, in order to confirm potential differences between GFP and non-GFP categories, statistical analyses were performed using the non-parametric Wilcoxon's test. The R software (version 3.5.1) was used to execute all statistical analyses. A p-value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

In order to construct the food composition database, 216 GF brands available in the Spanish market were recorded. After that, 90 brands were excluded because no nutritional information was available. Finally, a total of 126 brands and 2,247 products were

**Figure 1.**

Flow chart of gluten-free brands and products included in CELIAC-BASE.

included in the CELIAC-BASE (Fig. 1). All these products were classified in 14 foodstuff groups and, more specifically, in 36 foodstuff subgroups (Table I).

The database was largely built on the basis of the mandatory nutritional information of the products reported on the food label. However, CELIAC-BASE has several specific nutrient fields that could only be completed for those products whose brands provided fact sheets or ingredient information (see Supplemental Digital Content). CELIAC-BASE was previously published by the *Universitat Rovira i Virgili* and has open online access at <http://digital.publicacionsurv.cat/index.php/purv/catalog/book/334>.

Table II shows the comparison of nutritional profiles and prices for the two types of products studied. The protein content of the GFPs studied was significantly lower, and their price was higher than that of non-GFP products. A few GFPs presented a significantly higher content in fat (baguette, bread rolls), SFA (baguette) and sugar (bread rolls, pizza dough) than their non-GFP counterparts. In contrast, a few non-GFPs presented a significantly higher content of SFA (puff pastries) or sugar (sandwich bread, pasta, muffins).

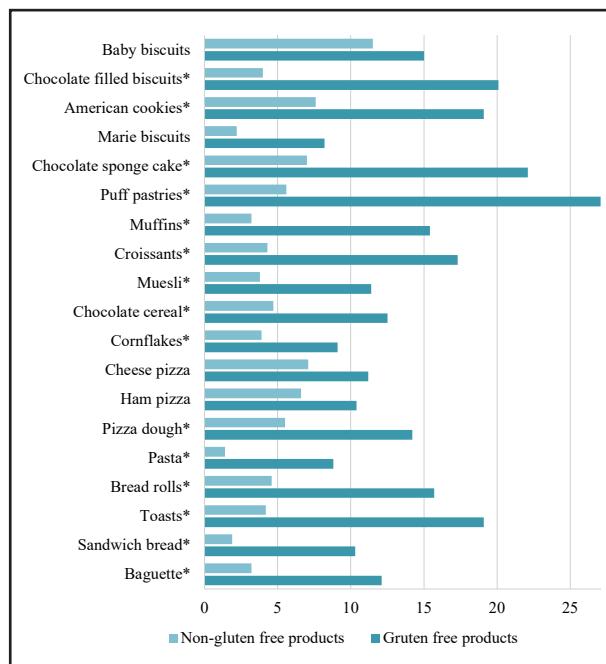
As far as energy content goes, chocolate-filled biscuits with gluten had significantly more calories than their GF counterparts. Even though no statistical differences were found between the two types of most bakery products, pastries and biscuits, the content of sugar, fat, and SFA was high in both GFPs and non-GFPs.

Finally, sodium was the only nutrient that showed no significant differences in any of the products used in the comparison.

The price was the category that presented significant differences in the largest number of products (in 15 out of 19 products). Nevertheless, all GF products were more expensive than gluten-containing products. The price difference can be anything from a ratio between 1.3 and 6.9 higher in GFPs (Fig. 2 and Table II). The most significant price difference between the two

Table I. Gluten-free product classification in foodstuff groups and subgroups from CELIAC-BASE

Foodstuff groups (n = 14)	Foodstuff subgroups (n = 36)
Cereal and cereal by-products (n = 946)	Bread and bread byproducts (n = 256) Bakery and pastries (n = 230) Biscuits (n = 124) Pasta and pasta byproducts (n = 120) Flour, bread, and bakery mixes (n = 71) Breakfast cereal (n = 68) Pizza (n = 39) Ready-to-eat meals (n = 36) Other (n = 2)
Meat, poultry, and meat byproducts (n = 349)	Meat, poultry and byproducts (n = 255) Cold meat and cold meat byproducts (n = 48) Ready-to-eat meals (n = 33) Broths (n = 20)
Sweets and sweet byproducts (n = 238)	Chocolate and chocolate byproducts (n = 169) Candy (n = 47) <i>Turrón</i> (nougat) and its byproducts (n = 22)
Dairy and dairy by-products (n = 190)	Yogurt and yogurt byproducts (n = 53) Dairy desserts (n = 53) Ice cream (n = 35) Cheese (n = 33) Milkshakes (n = 16)
Vegetables and legumes (n = 137)	Ready-to-eat meals (n = 93) Soups (n = 19) Vegetable spreads (n = 13) Broths (n = 8) Pasta and pasta by-products (n = 3) Flour, bread and bakery mixes (n = 1)
Sauces and spices (n = 116)	Sauces (n = 109) Spices (n = 7)
Snacks (n = 106)	Snacks (n = 106)
Fish, seafood and fish by-product (n = 88)	Canned food (n = 28) Ready-to-eat meals (n = 27) Fish by-products (n = 19) Broths (n = 13) Soups (n = 1)
Baby foodstuff (n = 36)	Baby food (n = 18) Baby soups (n = 13) Baby biscuits (n = 2) Baby formula (n = 2) Bread and bread by-products (n = 1)
Drinks and drink by-products (n = 13)	Non-alcoholic drinks (n = 7) Alcoholic drinks (n = 6)
Fruit and fruit by-products (n = 12)	Dried fruit (n = 12)
Nuts and seeds (n = 9)	Nuts (n = 9)
Tuber and tuber by-products (n = 5)	Ready-to-eat meals (n = 5)
Fats and oils (n = 2)	Margarine (n = 2)

**Figure 2.**

Comparison of price (€/kg) between study gluten-free and non-gluten-free products. *p-value < 0.05.

product categories was found in the pasta group, which presented a difference of 586%. In contrast, the lowest percentage difference (32.7%) observed was for baby biscuits (Table II).

DISCUSSION

The present study describes the development of a food composition database of GFPs in Spain, and compares the nutritional profile and price of some GFPs and their non-GFP counterparts.

The results of the study show that GFPs had a significantly lower content of protein. The only significant differences in the other nutrients evaluated were found in specific nutrients and foodstuff products. Nutrients associated with a worse nutritional profile – for example, saturated fatty acids and sugars – were not always found in more substantial amounts in GFPs than in their counterparts with gluten. In terms of price, GF products were up to 6.9 times more expensive than their equivalents.

These results are in line with previous studies (13) since they also found that GFPs had a lower protein (11-13) content and were more expensive (11,13,16-20).

Some studies suggest that protein content is lower due to the use of GF cereals as substitutes for wheat, which contains a larger quantity of protein (16). A study from 2014, which came up with the same nutritional comparison between both categories of products, found out that GF bread had significantly more calories, more fat, and less protein than bread with gluten.

Table II. Comparison of nutritional composition profile and price between gluten-free and non-gluten-free products

Type of product	Type of foods	n	Energy (kcal) median [IQR]	Protein (g) median [IQR]	Fat (g) median [IQR]	SFA (g) median [IQR]	CHO (g) median [IQR]	Sugar (g) median [IQR]	Na (mg) median [IQR]	Price (€/kg) median [IQR]	GFP vs non-GFP ratio	% change from GFP
GFP	Baguette	19	[247; 290]	2.2 [1.4; 2.9]	4.62 [2.7; 6.1]	0.7 [0.4; 1.1]	55.9 [46.4; 61.6]	2.7 [1.7; 3.8]	590 [362; 600]	10.8 [9.1; 13.5]	3.0	203.4
Non-GFP	Baguette	3	[257; 269]	9.6 [8.9; 9.6]	1.1 [1.1; 1.2]	0.2 [0.2; 0.3]	52.0 [51.1; 54.5]	2.1 [1.8; 2.2]	520 [350; 520]	3.6 [2.7; 3.9]		
GFP	Sandwich bread	18	[248; 286]	2.3 [1.9; 3.4]	5.1 [3.5; 6.0]	0.9 [0.6; 1.8]	50.2 [45.3; 58.9]	3.4 [3.3; 6.7]	560 [500; 600]	9.9 [7.6; 12.2]	4.7	372.7
Non-GFP	Sandwich bread	3	[245; 250]	9.4 [9.2; 9.8]	2.0 [1.9; 2.3]	0.5 [0.5; 0.6]	47.0 [46.5; 48.0]	5.0 [4.4; 5.1]	440 [414; 480]	2.1 [1.7; 2.3]		
GFP	Toast	7	[372; 407]	4.2 [2.3; 7.3]	6.2 [3.4; 7.1]	3.4 [1.1; 3.9]	78.8 [75.5; 82.8]	5.2 [3.3; 7.1]	640 [360; 674]	18.7 [15.9; 21.4]	5.1	405.9
Non-GFP	Toast	3	[387; 389]	11 [10.5; 11.2]	4.8 [4.7; 6.8]	0.6 [0.5; 0.8]	72 [71.5; 72.7]	5.2 [5.1; 6.1]	480 [396; 595]	3.7 [3.03; 5.09]		

(Continuation in the next page)

Table II (Cont.). Comparison of nutritional composition profile and price between gluten-free and non-gluten-free products

Type of product	Type of foods	n	Energy (kcal) median [IQR]	Protein (g) median [IQR]	Fat (g) median [IQR]	SFA (g) median [IQR]	CHO (g) median [IQR]	Sugar (g) median [IQR]	Na (mg) median [IQR]	Price (€/kg) median [IQR]	GFP vs non-GFP ratio	% change from GFP
GFP	Bread rolls	13	288 [255; 298]	2.2 [1.5; 3.0]	5.6 [3.5; 7.3]	0.9 [0.6; 2.8]	55.9 [49.0; 64.0]	3.3 [1.9; 7.7]	560 [400; 600]	14.5 [13.4; 15.6]	3.3	226.3
Non-GFP	Bread rolls	3	270 [264; 280]	8.5 [8.2; 8.9]	1.4 [1.3; 1.4]	0.3 [0.3; 0.3]	55 [54; 56.8]	1.9 [1.6; 2.3]	600 [600; 620]	4.5 [3.5; 5.6]		
GFP	Pasta	26	357 [351; 358]	6.5 [5.5; 7.5]	1.65 [0.9; 1.8]	0.4 [0; 0.5]	78.3 [77.0; 79.0]	0.7 [0.5; 1.0]	8 [0; 20]	9.3 [5.1; 10.7]	6.9	586.0
Non-GFP	Pasta	3	354 [349; 356]	12 [11.5; 12.4]	2.0 [1.7; 2.0]	0.5 [0.4; 0.5]	70.9 [69.5; 71.5]	3.5 [3.5; 3.5]	12 [8.6; 22]	1.4 [1.2; 1.6]		
GFP	Pizza dough	13	294 [278; 319]	2.2 [1; 2.7]	6.9 [4.9; 7.4]	3.5 [1.0; 3.9]	58.0 [50.7; 61.0]	2.9 [1.6; 5.4]	560 [480; 600]	14.8 [11.7; 16.6]		
Non-GFP	Pizza dough	3	287 [281; 303]	7.8 [6.1; 8]	7.0 [5.6; 7.2]	1.5 [1.2; 1.9]	46.8 [37.7; 50.9]	0.5 [0.3; 0.7]	500 [490; 550]	4.3 [4.2; 6.3]		
GFP	Ham pizza	6	235 [208; 264]	9.3 [6.1; 10]	9.1 [7.0; 11.6]	3.2 [2.7; 3.7]	27.3 [23.9; 31.5]	2.4 [1.8; 3.23]	580 [530; 870]	9.1 [7.9; 10.6]		
Non-GFP	Ham pizza	3	224 [224; 228]	14 [12.5; 14]	7.5 [7.5; 8.6]	3.4 [3.4; 3.8]	25.2 [24.8; 25.2]	1.6 [1.6; 2.1]	600 [560; 600]	6.5 [5.7; 7.4]		
GFP	Cheese pizza	4	285.5 [269; 293]	10.3 [8.9; 12.8]	12.4 [11.0; 14.2]	7.3 [6.2; 8.6]	28.4 [22.3; 32.1]	2.4 [1.9; 2.7]	675 [560; 857]	9.5 [7.7; 12.9]		
Non-GFP	Cheese pizza	3	267 [260; 267]	14.4 [13.1; 14.4]	11.0 [11.0; 11.2]	6.8 [6; 6.8]	27.6 [26.4; 27.6]	2.2 [2.2; 2.7]	560 [520; 560]	6.77 [6.2; 7.8]		
GFP	Cornflakes	11	374 [370; 384]	7.1 [6.3; 7.6]	1.0 [0.9; 2.2]	0.4 [0.2; 0.8]	81.6 [80.0; 82.8]	4.4 [4; 10.0]	640 [370; 810]	9.2 [7.2; 10.7]	2.3	130.0
Non-GFP	Cornflakes	3	378 [372; 379]	7.8 [7.4; 8.5]	0.9 [0.7; 1.1]	0.2 [0.2; 0.4]	84.0 [80.0; 85.0]	8.0 [6.5; 10.0]	456 [413; 2488]	4.0 [3.1; 4.7]		
GFP	Chocolate cereal	6	380 [377; 394]	7.48 [6.6; 8.3]	2.4 [1.7; 3.8]	1.3 [0.9; 1.8]	81.4 [80.6; 81.9]	20.6 [20.0; 26.3]	130 [31; 265]	13.3 [9.9; 14.5]		
Non-GFP	Chocolate cereal	3	385 [377; 386]	7.8 [6.7; 7.8]	2.5 [2.1; 2.6]	1.0 [0.8; 1.1]	79.0 [77.4; 81.5]	30.0 [27.5; 30.5]	200 [190; 250]	5.3 [3.9; 5.8]	2.5	150.8
GFP	Muesli	7	380 [371; 387]	11.6 [9.8; 13.2]	8.4 [6.45; 11.4]	1.4 [1.4; 1.7]	55.3 [53.4; 63]	15.0 [9.9; 26.7]	40 [25; 185]	11.3 [10.9; 12.3]		
Non-GFP	Muesli	3	361 [353; 361]	9.1 [9.1; 9.2]	5.8 [5.15; 6.7]	2.6 [1.9; 3.2]	62.2 [60.6; 63.1]	20.0 [17.5; 20.5]	32 [21; 136]	3.5 [2.5; 4.9]	3.2	224.5

Table II (Cont.). Comparison of nutritional composition profile and price between gluten-free and non-gluten-free products

Type of product	Type of foods	n	Energy (kcal) median [IQR]	Protein (g) median [IQR]	Fat (g) median [IQR]	SFA (g) median [IQR]	CHO (g) median [IQR]	Sugar (g) median [IQR]	Na (mg) median [IQR]	Price (€/kg) median [IQR]	GFP vs non-GFP ratio	% change from GFP
GFP	Croissants	10	[343; 391]	1.8 [1.8; 3.9]	18 [15.5; 20.8]	8.8 [5.9; 10.9]	46.5 [45.7; 50.2]	7.6 [6.1; 11.0]	420 [340; 520]	17.3 [13.2; 22.1]	4.1	308.2
Non-GFP	Croissants	3	[467; 468]	6.9 [6.8 ; 7.6]	28.0 [28.0; 29.5]	14.0 [13.5; 14]	46.0 [42.5; 46.5]	12.0 [10.3; 12.0]	300 [285; 320]	4.2 [3.3 ; 5.2]		
GFP	Muffins	23	[407; 440]	3.8 [3.1; 5.4]	23.2 [20.0; 26.0]	3.5 [2.8; 3.8]	48.0 [44.3; 53.5]	26.0 [23.05 ; 28.0]	220 [170; 370]	16.3 [12.2 ; 18.6]	5.1	408.1
Non-GFP	Muffins	3	[420; 435]	5.0 [4.95; 5.4]	22 [20.5; 23.0]	2.7 [2.7; 2.8]	53.0 [52.5; 53.5]	31.0 [30.5 ; 31.5]	240 [225; 308]	3.2 [2.4 ; 3.9]		
GFP	Puff pastries	5	[456.57; 468]	1.8 [1.4 ; 2.9]	19.9 [15.2; 25.6]	8.4 [5.7 ; 10.7]	57.4 [47.0; 61.4]	15.1 [11.3; 21.6]	345 [286; 447]	28.2 [23.7 ; 29.9]		
Non-GFP	Puff pastries	3	[512; 539]	5.1 [4.9 ; 6.4]	28 [27.5; 30]	15 [14.5 ; 15]	60.0 [60.0; 60.5]	20.0 [18.0; 25.0]	320 [320; 350]	5.2 [4.2 ; 6.8]	5.4	439.2
GFP	Chocolate sponge cake	9	[303; 433]	6.0 [4.7; 6.8]	20.1 [8.4; 22.0]	5.4 [3.6; 9.5]	47.0 [44.4; 51.0]	25.6 [22.0; 31.0]	270 [140; 510]	20.9 [14.4 ; 24.9]	2.6	162.5
Non-GFP	Chocolate sponge cake	3	[393; 424]	7.6 [7.1; 7.6]	25 [21.0; 25.0]	3.6 [3.6; 3.9]	37.0 [36.7; 41.0]	26.0 [26.0; 28.0]	200 [200; 230]	7.9 [6.6 ; 7.9]		
GFP	Marie cookies	6	[462; 467]	3.4 [2.2; 5.9]	16.5 [15.0; 17.7]	2.0 [1.5; 6.7]	74 [70.8; 75.0]	21.0 [20.0; 25.7]	290 [182; 360]	7.0 [4.9 ; 9.6]	2.8	181.1
Non-GFP	Marie cookies	3	[450; 471]	7.0 [6.7; 7.3]	14.0 [12.2; 17.0]	4.2 [2.8; 4.7]	76.0 [72.0; 76.5]	23.0 [22.0; 23.5]	330 [325; 365]	2.49 [1.9 ; 2.7]		
GFP	American cookies	14	[449; 495]	4.85 [4.5; 5.8]	23.0 [22.0; 24.7]	11.2 [6.0; 12.0]	64.4 [62.0; 67.7]	26.2 [22.6; 34.5]	260 [170; 550]	15.9 [12.5 ; 24.3]	2.0	101.1
Non-GFP	American cookies	3	[489; 500]	5.6 [5.5; 6.1]	23.0 [22.5; 23.7]	12.5 [9.8; 12.8]	64.0 [64.0; 65.0]	31.5 [30.7; 35.2]	420 [340; 430]	7.9 [5.9 ; 9.5]		
GFP	Chocolate filled biscuits	4	473.5 [471 ; 475]	4.6 [4.1; 5.48]	19.0 [18.9; 21.2]	11.2 [8.7; 13.3]	68.5 [65.4; 69.2]	32.0 [22.9; 34.3]	255 [145; 342]	18.1 [15.6 ; 22.7]		
Non-GFP	Chocolate filled biscuits	3	490 [486 ; 490]	6.0 [5.8; 6.2]	20.0 [18.5; 20.5]	7.2 [6.4; 9.1]	68.0 [67.7; 68.0]	31.5 [29.7; 33.3]	200 [175; 215]	4.9 [3.4 ; 5.1]	3.7	267.7
GFP	Baby biscuits	3	[447; 461]	4.1 [2.3; 4.3]	14.0 [13.0; 15.5]	5.6 [3.4; 8.8]	77.0 [75.0; 79.5]	20.0 [18.0; 1.3]	130 [90; 155]	14.6 [12.4 ; 17.3]		
Non-GFP	Baby biscuits	3	[420; 435]	8.5 [7.8; 9.8]	10.9 [9.7; 11.7]	5.4 [4.9; 5.9]	74.6 [71.8; 74.8]	24 [23.0; 24.5]	192 [141; 276]	11.0 [10.4 ; 12.2]	1.3	32.7

A non-parametric Wilcoxon test was used; $p < 0.05$ was considered significant (in bold). CHO: carbohydrates; GFP: gluten-free products; Na: sodium; Non-GFP: non-gluten-free products; SFA: saturated fatty acids.

The same study found that GF pasta had more fat, saturated fatty acids, and sodium, and less fiber, sugar and protein. In all cases the differences were statistically significant. The results of our study agree with these results only in the fact that GF pasta has less sugar and both GF pasta and GF bread have less protein ($p < 0.05$) (12). A study published in 2018 focused on gluten-free products targeting children reported that gluten-free products contain lower amounts of sodium, total fat, and saturated fatty acids (21). However, in line with the present study, the total protein count was lower in baby biscuits specifically, and sugar content was similar to that in their non-GFP counterparts (21).

In line with the published scientific literature that analyzes GFPs, it does indeed follow that these products are more expensive (11,13,16-20). GFPs are usually made with GF cereals, such as corn and rice, which are more expensive than wheat, and the absence of gluten limits the handling of these specific ingredients. On the other hand, GF products are subjected to mandatory strict tests to ensure that their gluten content is lower than 20 ppm, which might be another reason why GFPs are high priced.

Regarding sodium, saturated fat and total sugars content, for the most part, GF and non-GF products were similar, in line with some authors (11,13), but differently than in other studies (12,22). In order to improve the organoleptic properties of GFPs, which are often affected by the extraction of gluten, studies have observed that GFPs have higher amounts of fat, sugar and sodium (22). Maybe Spanish companies are making an effort to improve the nutritional profile of their GFPs.

In line with our results, regarding the energy profile, some studies reported that GFPs in general exhibited caloric values comparable to those of non-GFPs (10,11,13,23,24), while other authors found a lower energy density in GF bakery products (12).

Several studies evaluate the diet adequacy and the nutritional status of patients with celiac disease (13). Currently, there is controversy over the nutritional balance between a GF diet and a regular gluten-containing diet. In fact, our research group detected nutritional deficiencies in GF diets and concluded that patients do not make balanced food group choices (25). They also have an excessive intake of specific GF foodstuff. Thus, considering that GFPs are processed products (with a high quantity of ingredients and sugar; maltodextrins and fats are frequently present), individuals with celiac disease or suffering other gluten/wheat disorders should consume these products only occasionally.

The main strength of the present study is that the food composition database of GFPs attempts to be an innovative tool that will help evaluate nutritional adequacy in individuals with celiac disease. It is important to note that this should be a task for registered dietitians only to increase the adherence and improve the adequacy of a GF diet. It is recommended that there be a continuous follow-up of these subjects with a trained registered dietitian (3,7).

Our study has some limitations. For example, it obtains the nutritional information from food labeling instead of from chemical analyses, which is a more objective and precise procedure. Con-

sequently, we could not record complete information on micronutrients. Another limitation is the reduced number of non-GF brands used for the nutritional comparison with the GF brands, but they were popular brands or low-cost Spanish brands.

CONCLUSION

CELIAC-BASE is a pioneering tool for dietitians that will help them with the dietary assessment of individuals with celiac disease. Some critical nutrients must be monitored in a balanced GF diet with GF products. Therefore, individuals with celiac disease or other gluten/wheat disorders should consume these products only occasionally.

REFERENCES

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
2. Castillejo G, Fernández F, Esteve M, Mascort JJ, Ortola E, Villar-Balboa I, et al. Document de consens sobre la malaltia celíaca a Catalunya. Barcelona; 2016.
3. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients* 2013;5:4553-65. DOI: 10.3390/nu5114553
4. Golley S, Corsini N, Topping D, Morell M, Mohr P. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr* 2015;18:490-9. DOI: 10.1017/S1368980014000652
5. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The New Epidemiology of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:S7-S9. DOI: 10.1097/01.mpg.0000450393.23156.59
6. Staudacher HM, Gibson PR. How healthy is a gluten-free diet? *Br J Nutr* 2015;114:1539-41. DOI: 10.1017/S000711451500330X
7. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:349-58. DOI: 10.1111/jhn.12018
8. Ferrara P, Cicala M, Tiberi E, Spadaccio C, Marcella L, Gatto A, et al. High fat consumption in children with celiac disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2009;72:296-300.
9. Newberry C. The Gluten-Free Diet: Use in Digestive Disease Management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019. DOI: 10.1007/s11938-019-00255-0
10. Mazzeo T, Cauzzi S, Brighenti F, Pellegrini N. The development of a composition database of gluten-free products. *Public Health Nutr* 2015;18:1353-7. DOI: 10.1017/S1368980014001682
11. Wu JHY, Neal B, Trevena H, Crino M, Stuart-Smith W, Faulkner-Hogg K, et al. Are gluten-free foods healthier than non-gluten-free foods? An evaluation of supermarket products in Australia. *Br J Nutr* 2015;114:448-54. DOI: 10.1017/S0007114515002056
12. Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Churruca I, Simón E. Nutritional Differences Between a Gluten-free Diet and a Diet Containing Equivalent Products with Gluten. *Plant Foods Hum Nutr* 2014;69:182-7. DOI: 10.1007/s11130-014-0410-4
13. Missbach B, Schwingshackl L, Billmann A, Mystek A, Hickelsberger M, Bauer G, et al. Gluten-free food database: the nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. *PeerJ* 2015;3:e1337. DOI: 10.7717/peerj.1337
14. Coeliac UK. Gluten Free Food Checker App. [Accessed March 2, 2020] Available at <https://www.coeliac.org.uk/information-and-support/your-gluten-free-hub/food-and-drink-information/gluten-free-food-checker-app/>.
15. Associació Celíacs de Catalunya. Productes amb i sense gluten. [Accessed February 15, 2018] Available at https://www.celiacsctatalunya.org/ca/productes_amb_i_sense_gluten.
16. Panagiotou S, Kontogianni MD. The economic burden of gluten-free products and gluten-free diet: a cost estimation analysis in Greece. *J Hum Nutr Diet* 2017;30:746-52. DOI: 10.1111/jhn.12477

17. Panagiotou S, Kontogianni M. A cost comparison between gluten – free and conventional foods. *Clin Nutr ESPEN* 2016;13:e56. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.03.008
18. Lee AR, Lebwohl B, Ciaccio E, Wolf R. Persistent Economic Burden of the Gluten Free Diet. *Gastroenterology* 2017;152:S265-6. DOI: 10.1016/s0016-5085(17)31188-5
19. Pourhoseingholi MA, Rostami-Nejad M, Barzegar F, Rostami K, Volta U, Sadeghi A, et al. Economic burden made celiac disease an expensive and challenging condition for Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench* 2017;10:258-62. DOI: 10.22037/ghfb.vo10.1221
20. Burden M, Mooney PD, Blanshard RJ, White WL, Cambray-Deakin DR, Sanders DS. Cost and availability of gluten-free food in the UK: in store and online. *Postgrad Med J* 2015;91:622-6. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133395
21. Elliott C. The nutritional quality of gluten-Free products for children. *Pediatrics* 2018;142. DOI: 10.1542/peds.2018-0525
22. Melini V, Melini F. Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients* 2019;11:E170. DOI: 10.3390/nu11010170
23. Kulai T, Rashid M. Assessment of nutritional adequacy of packaged gluten-free food products. *Can J Diet Pract Res* 2014;75:186-90. DOI: 10.3148/cjdr-2014-022
24. Allen B, Orfila C. The availability and nutritional adequacy of gluten-free bread and pasta. *Nutrients* 2018;10:1370. DOI: 10.3390/nu10101370
25. Babio N, Alcázar M, Castillejo G, Recasens M, Martínez-Cerezo F, Gutiérrez-Pensado V, et al. Patients With Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar and Total Fat Than Healthy Individuals. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:63-9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001251



Trabajo Original

Epidemiología y dietética

Alimentación y migración: análisis descriptivo-comparativo del comportamiento alimentario entre chilenos y colombianos residentes en el norte y centro de Chile *Food and migration: a descriptive-comparative analysis of food behavior between Chileans and Colombians residing in the north and center of Chile*

Nelson Hun^{1,2,3}, Alfonso Urzúa¹ y Antonio López-Espinoza²

¹Escuela de Psicología. Universidad Católica del Norte. Antofagasta, Chile. ²Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición (IICAN). Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México. ³Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Santo Tomás. Antofagasta, Chile

Resumen

Introducción: la migración se ha asociado al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, la transición de la alimentación durante la migración se ha relacionado con un consumo elevado de alimentos altos en azúcares refinados y grasas saturadas. Existen características específicas del comportamiento alimentario que pueden influir en la calidad de la alimentación de la población migrante.

Objetivo: comparar el comportamiento alimentario de la población colombiana y la chilena residentes en el norte y centro de Chile.

Método: se aplicó a 1872 individuos, chilenos y colombianos, la entrevista estructurada E-TONA, enfocada en evaluar los componentes conductuales de los hábitos alimentarios cotidianos y anómalos. Se realizaron análisis descriptivos de distribución de frecuencias y regresiones logísticas, y se calcularon los *odds ratios*.

Resultados: existen diferencias significativas en la mayoría de las conductas alimentarias, tanto cotidianas como anómalas, entre los chilenos y los colombianos migrantes. Los chilenos tienden a seguir horarios más regulares y a “picar” más entre comidas que los migrantes. Los migrantes tienen el doble de riesgo de comer solos por sentir vergüenza de la cantidad y velocidad con la que comen, tienden a ejecutar menos conductas relacionadas con una mejor calidad de la dieta y suelen estar menos preocupados por su alimentación que los chilenos; sin embargo, los chilenos tienen casi el doble de probabilidades de darse atracones de comida y utilizar los alimentos como método para calmar la ansiedad.

Conclusión: existen diferencias significativas en la mayoría de los comportamientos alimentarios evaluados que deben ser abordadas en profundidad considerando las diferencias culturales.

Abstract

Introduction: migration has been associated with the development of chronic noncommunicable diseases such as obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disorders. Similarly, the food transition during migration has been related to a high consumption of foods high in refined sugars and saturated fats. There are specific characteristics of the eating behavior that may influence quality in the migrant population's diet.

Objective: to compare feeding behavior between the Colombian and Chilean populations residing in the north and center of Chile.

Method: the structured interview E-TONA, focused on assessing the behavioral components of daily and anomalous eating habits, was administered to 1,872 individuals, both Chileans and Colombians. Descriptive analyses of frequency distribution and logistic regressions were performed, and odds ratios were calculated.

Results: there are significant differences in the majority of eating behaviors, both daily and anomalous, between Chileans and Colombian migrants. Chileans tend to follow more regular schedules and “snack” more between meals than migrants. Migrants have twice the risk of eating alone because they feel ashamed of their eating amount and speed, tend to show fewer behaviors related to better quality in their diet, and tend to be less worried about their diet than Chileans; however, Chileans are almost twice as likely to binge on food and use food as a method to calm anxiety.

Conclusion: there are significant differences in most of the evaluated eating behaviors that must be addressed in depth considering cultural differences.

Keywords:

Eating behavior.
 Migration. Feeding.
 Descriptive analysis.
 Comparative analysis.

Recibido: 07/02/2020 • Aceptado: 16/05/2020

Esta publicación es parte del proyecto FONDECYT # 1180315, financiado por CONICYT, quienes no tuvieron injerencia alguna en la redacción del texto.

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

Hun N, Urzúa A, López-Espinoza A. Alimentación y migración: análisis descriptivo-comparativo del comportamiento alimentario entre chilenos y colombianos residentes en el norte y centro de Chile. Nutr Hosp 2020;37(4):823-829

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03035>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Alfonso Urzúa. Escuela de Psicología. Universidad Católica del Norte.
 Av. Angamos 0610. Antofagasta, Chile
 e-mail: alurzua@ucn.cl

INTRODUCCIÓN

La migración puede entenderse como el desplazamiento de personas de un Estado a otro, con independencia de su tamaño, composición o causas, mediante el cual individuos nacidos en un determinado territorio llegan a otro para establecerse (1). Este proceso implica cambios en la persona que migra y que intenta adaptarse a un nuevo entorno, entre ellos los vinculados a su comportamiento alimentario (CA) (2), que se relacionan directamente con su salud física y mental. Así, el proceso migratorio se ha relacionado con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la obesidad (3,4), la diabetes (5,6) y la hipertensión (7), además de con enfermedades cardiovasculares (8), todas vinculadas al CA.

El CA puede entenderse como todas las acciones que realiza un individuo para alimentarse (9) y está condicionado por factores biológicos, psicológicos, sociales y culturales (10). Es relevante destacar que los hábitos cotidianos de alimentación pueden coexistir junto a comportamientos alimentarios anómalos (CAA) que pueden entenderse como actitudes y conductas alimentarias desadaptativas (11). El CA de los migrantes se ha reportado como factor de riesgo de malnutrición por exceso, y de salud física general (12,13), que se caracteriza principalmente por un consumo elevado de alimentos de conveniencia altos en azúcares refinados y grasas saturadas (14). Esta tendencia hacia una dieta de baja calidad se ha reportado en la población infantil (15,16) y en la población adulta, tanto en hombres como en mujeres (17-19). Este panorama se torna aun más crítico si se considera que la forma en que se modifican las conductas alimentarias de los migrantes varía según las estrategias de aculturación psicológica (20), incidiendo por ejemplo en el aumento de peso (21), o la nacionalidad, donde por ejemplo, el consumo de alimentos específicos podría tener un efecto protector o de riesgo de malnutrición por exceso (2). Del mismo modo, la composición del barrio en el cual residen los migrantes afecta a la forma en que se alimentan, siendo una mayor densidad de compatriotas en el barrio un factor protector del estado nutricional (22).

Frente a este complejo panorama existe consenso en la necesidad de generar evidencia respecto de los contextos alimentarios particulares en los cuales residen los migrantes debido a la variabilidad del CA, según las características del territorio de origen y de acogida (23-25). En este sentido, resulta necesario recalcar que la evidencia generada en Latinoamérica y en Chile es realmente escasa (2) y, por ello, el objetivo de este trabajo es describir y comparar el CA entre la población colombiana y la chilena residentes en el norte y centro de Chile. Se espera encontrar conductas alimentarias características que diferencien a la población migrante de la población originaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

PARTICIPANTES

Se recogieron datos de 1872 individuos, de los que 963 tenían nacionalidad colombiana (51,4 %) y 909 nacionalidad

chilena (48,6 %). Respecto a la distribución por sexos, para el caso de colombianas y colombianos, 490 fueron mujeres (50,9 %) y 473 hombres (49,1 %). Para el caso de chilenas y chilenos, 546 fueron mujeres (60,1 %) y 363 hombres (39,9 %). Los rangos de edad estuvieron entre los 18 y 89 años, y la edad promedio fue de 35,4 años. Respecto a la escolaridad, el 37,3 % de los migrantes reportó contar únicamente con estudios básicos o primarios frente a un 9,4 % de los chilenos, y el 55,3 % de los migrantes reportó contar con estudios secundarios o técnicos frente a un 56,8 % de los chilenos. En el caso de los estudios superiores, el 7,4 % de los migrantes declaró tenerlos, frente al 33,8 % de los participantes chilenos. En relación al ingreso económico familiar, el 51,0 % de los migrantes reportó un ingreso menor de 300.000 pesos chilenos, frente a un 21,0 % de chilenos en el mismo rango. Un 47,3 % de los migrantes tenían ingresos de entre 300.000 y 1.000.000 pesos, frente al 53,8 % de los chilenos. Finalmente, solo el 1,7 % de los migrantes tenían ingresos superiores a 1.000.000 de pesos, frente al 25,2 % de los chilenos. Los participantes fueron reclutados en tres ciudades de Chile, dos de la zona norte (Arica y Antofagasta) y una de la zona centro (Región Metropolitana). Cabe destacar que la Región Metropolitana y la región de Antofagasta son, respectivamente, las dos regiones con mayor número de visas entregadas entre los años 2005 y 2018 (26).

INSTRUMENTOS

Se utilizó la versión adaptada a formato de cuestionario de autorreporte (27) de la entrevista estructurada E-TONA (28), desarrollada inicialmente para la evaluación de padres de niños obesos en lo que respecta a componentes conductuales de hábitos alimentarios, conductas sedentarias, actividad física y antecedentes de salud. Cabe destacar que la versión utilizada en el presente estudio se ha aplicado a la población adulta chilena (27). El uso del instrumento en la presente investigación se centró en evaluar específicamente los componentes conductuales de los hábitos alimentarios cotidianos y anómalos. El formato de las respuestas de los ítems varía desde el dicotómico hasta el de selección múltiple.

PROCEDIMIENTOS

Esta investigación forma parte de un proyecto de mayor dimensión destinado a evaluar la salud y el bienestar de la población migrante colombiana en Chile, que fue aprobado por el Comité de Ética Científica de la Universidad Católica del Norte. Posteriormente se evaluaron presencialmente los participantes en las tres ciudades anteriormente mencionadas, quienes previamente firmaron dos copias de consentimiento informado, quedando una de estas para los investigadores. La selección de los participantes se efectuó utilizando la técnica de la bola de nieve combinada con el muestreo intencionado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos fueron analizados por medio del programa estadístico IBM SPSS V24. Se efectuaron análisis descriptivos a través de la distribución de frecuencias. Para observar si existían diferencias significativas en función de ser migrante o chileno, se utilizó la prueba del χ^2 . Posteriormente se realizaron regresiones logísticas para observar si el origen (migrante o chileno) representaba un factor de riesgo de desarrollar conductas alimentarias anómalas. Se obtuvieron los *odds ratios* (OR) y el valor *p* correspondiente.

RESULTADOS

COMPORTAMIENTOS ALIMENTARIOS COTIDIANOS

La tabla I muestra la frecuencia de los comportamientos alimentarios cotidianos tanto en colombianos como en chilenos, y en ella se puede apreciar que existen diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los comportamientos evaluados. En este sentido, las principales diferencias entre migrantes y chilenos radican en la velocidad con que se come, las repeticiones de platos y el consumo de bebidas azucaradas.

FRECUENCIA Y REGULARIDAD DE LA INGESTA

Respecto a la regularidad con que se alimentan los migrantes, solo un 44,9 % reportó seguir horarios regulares; en el caso de

los chilenos, un 59,3 % reportó tenerlos. Sin embargo, el 65 % de los chilenos suele saltarse al menos un horario de comida, frente al 59,7 % de la población migrante. Al desglosar la conducta de saltarse comidas se obtuvo que el 28,8 % de los colombianos se salta el desayuno frente al 52,1 % de los chilenos (*p* = 0,000). Respecto al consumo de colaciones no se reportaron diferencias significativas (*p* = 0,589); el 64,3 % de los colombianos y el 65,8 % de los chilenos reportaron consumirlas. En el almuerzo, el 16,9 % de los colombianos reportó saltarse este horario de comida frente a un 25,8 % de los chilenos (*p* = 0,000). A la hora del té (once), el 40,8 % de los colombianos reportó saltarse este horario frente a un 27,9 % de los chilenos (*p* = 0,000). Finalmente, el 24,3 % de los migrantes se salta la cena frente al 46 % de los chilenos (*p* = 0,000). En términos generales, los chilenos tienden a saltarse más horarios de comida, incluyendo el desayuno, el almuerzo y la cena, que los migrantes colombianos, pero no el té. Al responder a la pregunta “¿Cuáles son las principales motivaciones para saltarse comidas?”, estas fueron en primer lugar no sentir hambre (33,2 % de migrantes y 27 % de chilenos) y en segundo lugar que el trabajo no les da tiempo suficiente para comer (27,6 % de migrantes y 20,1 % de chilenos).

Contrariamente, cuando no se saltan comidas, la preparación habitualmente consumida por la mayoría, tanto migrantes como chilenos (75,9 % y 79,8 %, respectivamente) es la comida casearia, ya sea consumida en el hogar o llevada al lugar de trabajo. Respecto al consumo de comida rápida, el 8 % de los migrantes la consume normalmente frente a un 4,5 % de los chilenos (*p* = 0,008). Respecto a la compañía en el momento de comer, el 42 % de los migrantes reportan hacerlo con algún familiar o persona con la que viven, frente a un 57,4 % de los chilenos; el 32,4 % de los migrantes reportan comer habitualmente con

Tabla I. Comportamientos alimentarios cotidianos en migrantes y chilenos

	Migrantes		Chilenos		χ^2	OR (IC 95 %)
	n	Sí %	n	Sí %		
Come rápido en comparación a los demás	946	38,6	907	45,5	0,002 [†]	1,331 (1,106-1,601)
Come lento en comparación a los demás	941	28,7	906	34,7	0,006 [†]	1,318 (1,083-1,605)
Elige colaciones hipercalóricas	946	26,7	906	27,6	0,681	1,044 (0,851-1,281)
Selecciona bebidas azucaradas	949	49,8	908	39,1	0,000 [†]	0,646 (0,537-0,777)
Come con frecuencia comida rápida	947	35,2	908	28,6	0,003 [†]	0,740 (0,608-0,900)
Come mientras ve TV	946	56,1	905	53,5	0,252	0,898 (0,748-1,079)
Repite plato	650	25,1	908	17,8	0,000 [†]	0,650 (0,519-0,813)
Limpia los platos (no deja restos de comida)	949	39,0	909	38,8	0,946	0,994 (0,824-1,197)
Se llena mucho los platos	950	27,3	908	21,0	0,002 [†]	0,711 (0,574-0,880)
Masticá pocas veces los alimentos	947	31,2	907	36,3	0,020*	1,258 (1,037-1,526)
Se llena mucho la boca con cada bocado	948	20,3	906	18,9	0,454	0,916 (0,728-1,153)
Normalmente, ha tragado todo lo que tenía en la boca antes de comer otro bocado	949	55,2	906	76,3	0,000 [†]	2,607 (2,135-3,182)
Come o bebe mientras va caminando por la calle	951	35,5	905	38,6	0,178	1,138 (0,943-1,375)

OR: Odds ratio; **p* ≤ 0,05; [†]*p* ≤ 0,01.

compañeros de trabajo o estudio, frente al 27,5 % de los chilenos; del mismo modo, el 8,5 % de los migrantes comen con amigos/as frente al 5,8 % de los chilenos; finalmente, el 17,1 % de los migrantes reportaron comer habitualmente solos, frente al 9,3 % de los chilenos.

Respecto a picar entre comidas, existe una gran diferencia, siendo los chilenos quienes preferentemente ejecutan esta conducta: un 62,5 % frente a un 43,7 % de migrantes.

COMPRA, ELABORACIÓN Y LUGAR DE CONSUMO

Respecto a los espacios aceptables para comer solo, un 44,8 % de la población migrante cuenta con un espacio habilitado para comer en su lugar de trabajo o estudio, frente a un 67,7 % de los chilenos ($p = 0,000$). Solo el 49,3 % de los migrantes suele desplazarse a un lugar habilitado para comer, frente a un 72,2 % de los chilenos ($p = 0,000$).

Además, se evaluaron 4 criterios de compra y cocina, tanto en los migrantes como en los chilenos; estos fueron: seguimiento de dietas, valor nutritivo de los alimentos, preferencias y gustos de los alimentos y precio de los alimentos. Las respuestas se distribuyen de la siguiente forma: en el seguimiento de dietas, solo el 16,5 % de los migrantes compra sus alimentos de acuerdo con alguna dieta, frente al 25,1 % de los chilenos. Al momento de cocinar la tendencia es similar: el 17,3 % de los migrantes se basan en el seguimiento de dietas frente a un 25,9 % de los chilenos. Ambas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p = 0,000$). El valor nutritivo de los alimentos estuvo presente en el 44,5 % de los migrantes como criterio de compra, frente a un 52,2 % de los chilenos, mientras que en el momento de cocinar, el 34,2 % de los migrantes toma en consideración el valor nutricional frente al 50,7 % de los chilenos, resultando

ambas diferencias significativas ($p = 0,001$ y $p = 0,000$, respectivamente). Respecto a las preferencias y el gusto de los alimentos, el 72,2 % de los migrantes los tiene en consideración en el momento de la compra, frente al 82,4 % de los chilenos ($p = 0,000$). En el momento de cocinar, el 58,9 % de los migrantes considera sus preferencias y gustos, frente al 69,3 % de los chilenos ($p = 0,000$). En cuanto al precio de los alimentos como criterio de compra, no existen diferencias significativas entre los grupos; un 58,0 % de migrantes y un 56,5 % de chilenos lo tienen en cuenta al comprar. Respecto al cocinado, el 44,0 % de los migrantes considera el precio de los alimentos como criterio de cocinado frente al 44,9 % de los chilenos ($p = 0,723$).

COMPORTAMIENTOS ALIMENTARIOS ANÓMALOS

En la tabla II se indican los perfiles de comportamientos alimentarios anómalos (CAA); calculando los OR entre los grupos de migrantes y chilenos, se encontró que los migrantes tienen casi el doble de riesgo de darse atracones de comida en comparación con los chilenos; por otra parte, los migrantes tienen aproximadamente el doble de riesgo de sentir vergüenza respecto a la velocidad con la que comen.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue describir y comparar el CA entre la población colombiana y la chilena residentes en el norte y centro de Chile. Es necesario remarcar que se ha reportado en la literatura que la población migrante tiende a una alimentación de baja calidad que se traduce en el desarrollo de ECNT con base nutricional (29,30). Naturalmente, las características alimentarias

Tabla II. Comportamientos alimentarios anómalos en migrantes y chilenos

	Migrantes		Chilenos		χ^2	OR (IC 95 %)
	n	Sí %	n	Sí %		
Come grandes cantidades de comida	948	31,5	909	29,4	0,263	0,893 (0,733-1,089)
Se da atracones de comida	943	13,2	902	23,3	0,000 [†]	1,986 (1,557-2,533)
Se siente hambriento/a todo el tiempo	946	16,1	909	21,7	0,002 [†]	1,445 (1,143-1,827)
Esconde comida	949	10,2	907	8,0	0,105	0,769 (0,559-1,057)
Come para calmar la ansiedad	951	22,3	909	34,1	0,000 [†]	1,804 (1,469-2,215)
Se enoja cuando le racionan la comida o las colaciones	947	16,3	908	9,7	0,000 [†]	0,553 (0,418-0,713)
Se compra su propia comida o colaciones, aparte de la comida que compra en su hogar	950	31,5	907	38,6	0,001 [†]	1,368 (1,130-1,657)
Come solo porque siente vergüenza de la cantidad o velocidad con que lo hace	950	12,0	909	5,9	0,000 [†]	0,463 (0,330-0,649)
Come hasta sentirse totalmente lleno/a	947	44,0	906	48,2	0,070	1,184 (0,986-1,422)

OR: Odds ratio; [†] $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,01$.

del territorio de acogida tienen repercusiones directas en el CA de la población migrante (2,29,31), por lo que su análisis comparativo resulta fundamental si se tiene en consideración que Chile presenta indicadores de calidad global de la dieta relativamente bajos (32) y posee de los más altos índices de malnutrición por exceso en el mundo (33).

Respecto a la forma en que se alimentan migrantes y chilenos se observaron diferencias significativas en gran cantidad de conductas alimentarias tanto cotidianas como anómalas, situación relevante si se considera que la evidencia pone el énfasis en la comprensión y la intervención alimentaria y nutricional culturalmente aceptable, es decir, aquella que respeta las costumbres y prácticas alimentarias originarias de los grupos migrantes (12,13,23). En otras palabras, no es recomendable estandarizar la comprensión de la forma en que se alimentan, ni de la forma en que se realizan las intervenciones nutricionales, entre migrantes y chilenos.

Desde el punto de vista general existen diferencias significativas entre migrantes y chilenos respecto a las comidas que suelen saltarse; por ejemplo, casi el doble de chilenos suelen saltarse el desayuno en comparación con los migrantes. Los chilenos también tienden a saltarse más el almuerzo y sucede lo mismo con la cena. Por el contrario, el único horario en el que los chilenos reportaron una mayor regularidad es la hora del té. Esto podría deberse a que los chilenos, por motivos laborales o educacionales, tienden a tener una estructura horaria de alimentación más variable. Del mismo modo, en la hora del té se reportó una mayor regularidad puesto que es el horario de comida posterior a la mayoría de las jornadas laborales y educacionales. Por su parte, los colombianos, por tradición cultural, tienden a cenar en vez de tomar el té. En esta misma línea los dos principales motivos por los cuales suelen saltarse horarios de comida tanto migrantes como chilenos fueron, en primer lugar, no sentir hambre y, en segundo lugar, que sus trabajos no les dan tiempo suficiente para comer. Esto aporta información relevante respecto de qué aspectos es necesario considerar para desarrollar estrategias de intervención nutricional de acuerdo con las características de los distintos grupos, tanto aquellas que son compartidas como las que son características de un grupo en específico.

Cuando se analizaron las conductas específicas, uno de los resultados interesantes corresponde al consumo de bebidas azucaradas, donde los migrantes tienen un 35 % más de probabilidades de consumirlas que los chilenos, situación particular si se considera que Colombia tiene uno de los "per cápita" más bajos de consumo de gaseosas en Latinoamérica a diferencia de Chile, que se encuentra dentro de los que más las consumen; es una situación complicada si se considera que los países con mayor consumo per cápita de gaseosas son los mismos que tienen un mayor índice de obesidad (34), lo que podría estar dado por una rápida asimilación del patrón de consumo de bebidas azucaradas debido a la relativa facilidad y el bajo coste con que pueden obtenerse en Chile. Los migrantes también reportaron una mayor tendencia a servirse una repetición y a consumir comida rápida con mayor regularidad que los chilenos, lo que apoya la literatura de

un estilo de alimentación que favorece el desarrollo de malnutrición por exceso en la población migrante, debido principalmente a que la comida rápida resulta ser de fácil acceso, es relativamente económica y genera saciedad. Otro aspecto preocupante fue que aproximadamente el 45 % de los migrantes reportó que come otro bocado antes de tragar lo que tiene en la boca, situación compleja si se considera que la velocidad al comer también influye en el desarrollo de la obesidad (35).

Respecto a los criterios de compra y cocinado de alimentos, aparentemente los chilenos están más preocupados por su alimentación dado que tienden a seguir más dietas y tienen más presente la calidad nutricional de los alimentos y sus preferencias al momento de comer que los migrantes. Esto podría explicarse por la enorme difusión que los hábitos alimentarios saludables han tenido durante los últimos años, incluidos la ley 20.606 de etiquetado de los alimentos y el programa "Elige vivir sano", entre otros (36). Por su parte, parece ser que los migrantes colombianos tienden a preferir el sabor de los alimentos y las preparaciones por sobre criterios sanitarios como la calidad nutricional de los alimentos. Sin embargo, al parecer existe un criterio de compra y cocinado común: el precio de los alimentos, donde no hubo diferencias significativas entre migrantes y chilenos.

Ahora bien, lo paradójico es que, al mismo tiempo que los chilenos están más preocupados por la calidad nutricional de los alimentos, tienen también el doble de posibilidades de sufrir atracones de comida, tienen 1,4 veces más probabilidades de sentirse hambrientos todo el tiempo y tienen 1,8 veces más probabilidades de comer para calmar la ansiedad que los migrantes, lo que podría indicar que la gran cantidad de información acerca de los estilos de alimentación saludable no necesariamente generan el impacto que se espera en el comportamiento alimentario de la población.

Otros CAA reportados, pero con mayor presencia en el grupo migrante, indicaron que este posee un 25 % más de probabilidades de esconder comida y un 45 % más de probabilidades de enojarse porque racionen su alimentación que los chilenos. Esto podría indicar una menor tolerancia a que les pauten la forma en que deben alimentarse cotidianamente, situación que podría ser relevante y debería tenerse en cuenta en el momento de desarrollar intervenciones de educación alimentaria destinadas a este grupo.

Una dimensión relevante para el desarrollo de hábitos alimentarios saludables es poseer un espacio adecuado para alimentarse, dado que no contar con él favorece el consumo de alimentos de conveniencia que no necesiten ni de una mesa ni de utensilios para comer: en otras palabras, comida rápida. En este sentido, solo el 44,8 % cuenta con un espacio formalmente habilitado para comer, frente a un 72,2 % de los chilenos. Este comportamiento específico no responde a factores individuales que puedan modificarse sino a factores estructurales que dependen de los empleadores, en el caso de los trabajos formales, o simplemente del hecho de no contar con espacios adecuados para alimentarse por tener trabajos informales.

Si bien la mayor cantidad de conductas alimentarias resultaron ser diferentes en ambos grupos, existen conductas compartidas

en las cuales no fue posible hallar diferencias significativas. En el plano de las conductas alimentarias cotidianas, en promedio el 27 % de los participantes reportaron elegir colaciones hipercalóricas habitualmente, el 27 % indicaron que comen mientras se desplaza por la calle y el 55 % comen mientras ven televisión; estas tres conductas resultan ser características del mundo moderno. En el mismo sentido, el 20 % comentaron que se llenaban mucho la boca en cada bocado y el 39 % no dejan restos de comida en el plato. Respecto a las conductas alimentarias anómalas, el 30 % reportaron consumir grandes cantidades de comida, el 46 % comen hasta sentirse totalmente saciados y el 9 % indicaron que esconden comida.

Respecto a las limitaciones, en primer lugar, el uso de una muestra no probabilística, la naturaleza transversal del estudio, que no permite analizar la evolución del CA siendo el tiempo un factor fundamental que influye en la modificación del CA de la población migrante (4), y la imposibilidad de establecer relaciones causa-efecto producto del diseño del estudio. Del mismo modo es importante señalar la necesidad de estudiar la relación de las variables contextuales como, por ejemplo, las variables sociodemográficas, con el comportamiento alimentario de la población migrante, puesto que el proceso de migración supone un entorno totalmente nuevo.

Finalmente, cabe destacar que esta investigación es pionera en el estudio del comportamiento alimentario de la población migrante, aportando aspectos genéricos y específicos acerca de la forma en que se alimentan los migrantes, al mismo tiempo que se establecen comparaciones con la población chilena. Otro aspecto innovador es que se analizaron comportamientos alimentarios anómalos en ambos grupos y se pudieron identificar conductas específicas de cada grupo, lo que permite reunir evidencia empírica, dentro del marco de la salud pública, para poder anticiparse tanto al desarrollo de la malnutrición por exceso como al de posibles trastornos de la conducta alimentaria.

BIBLIOGRAFÍA

- International Organization for Migration. Migration glossary [Internet]; 2006. [Consultado el 1 diciembre 2019]. Disponible en: http://publications.iom.int/system/files/pdf/ml_7_sp.pdf.
- Hun N, Urzúa A. Food behavior in immigrant, contributions from the evidence. *Rev Chil Nutr* 2019;46(2):190-6. DOI: 10.4067/S0717-75182019000200190
- Gordon-Larsen P, Mullan K, Ward D, Popkin B. Acculturation and overweight-related behaviors among Hispanic immigrants to the US: The National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Soc Sci Med* 2003;57(11):2023-34. DOI: 10.1016/S0277-9536(03)00072-8
- Batis C, Hernandez-Barrera L, Barquera S, Rivera J, Popkin B. Food Acculturation Drives Dietary Differences among Mexicans, Mexican Americans, and Non-Hispanic Whites. *J Nutr* 2011;141(10):1898-906. DOI: 10.3945/jn.111.141473
- Chilunga FP, Henneman P, Meeks KA, Beune E, Rquena-Méndez A, Smeeeth L, et al. Prevalence and determinants of type 2 diabetes among lean African migrants and non-migrants: the RODAM study. *J Glob Health* 2019;9(2):020426. DOI: 10.7189/jogh.09.020426
- Bilil PI, Chan CKY, Somerset SM. Acculturation and perceived ethnic discrimination predict elevated blood glucose level in Sub-Saharan African immigrants in Australia. *J Immigr Minor Health* 2019;1-7. DOI: 10.1007/s10903-019-00958-7
- Guan Y, Zhang M, Zhang X, Zhao Z, Huang Z, Li C, et al. Association between sleep duration and hypertension of migrant workers in China: a national cross-sectional surveillance study. *BMJ Open* 2018;9(11)e031126. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031126
- Rodriguez F, Echeverría SE, Pentakota SR, Amadi C, Hasting KG, Palaniappan LP. Comparison of ideal cardiovascular health attainment and acculturation among Asian americans and latinos. *Ethn Dis* 2019;18;29(2):287-96. DOI: 10.18865/ed.29.2.287
- López-Espinoza A, Martínez-Moreno A, Aguilera-Cervantes G, Salazar-Estrada J, Navarro-Meza M, Reyes-Castillo Z, et al. Study and research of feeding behavior: Roots, development and challenges. *Rev Mex de Trastor Aliment* 2018;9(1):107-8. DOI: 10.22201/fesi.20071523e.2018.1.465
- Andrés A, Oda-Montecinos C, Saldaña C. Eating behaviors in a male and female community sample: psychometric properties of the DEBQ. *Ter Psicol* 2017;35(2):141-51. DOI: 10.4067/s0718-48082017000200141
- Slevec J, Tiggemann M. Predictors of body dissatisfaction and disordered eating in middle-aged women. *Clinical Psychology Review* 2011;31(4):515-24. DOI: 10.1016/j.cpr.2010.12.002
- Wiley J, Cloutier M, Wakefield D, Hernandez D, Grant A, Beaulieu A, et al. Acculturation Determinants BMI Percentile and Noncore Food Intake in Hispanic Children. *J Nutr* 2013;144(3):305-10. DOI: 10.3945/jn.113.182592
- Buscemi J, Beech B, Relyea G. Predictors of Obesity in Latino Children: Acculturation as a Moderator of the Relationship Between Food Insecurity and Body Mass Index Percentile. *J Immigr Minor Health* 2009;13(1):149-54. DOI: 10.1007/s10903-009-9263-6
- Soto S, Arredondo E, Marcus B, Shakya H, Roesch S, Ayala G. Effects of Latino children on their mothers' dietary intake and dietary behaviors: The role of children's acculturation and the mother-child acculturation gap. *Soc Sci Med* 2017;191:125-33. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.09.004
- Zhou Y, von Lengerke T, Walter U, Dreier M. Migration background and childhood overweight in the Hannover region in 2010-2014: A population-Based secondary data analysis of school entry examinations. *Eur J Pediatr* 2018;177(5):753-63. DOI: 10.1007/s00431-018-3118-x
- Ji Y, Wang Y, Sun L, Zhang Y, Chang C. The migrant paradox in children and the role of schools in reducing health disparities: A cross-sectional study of migrant and native children in Beijing, China. *PLoS One* 2016;11(7):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0160025
- Holmboe-Ottesen G, Wandel M. Changes in dietary habits after migration and consequences for health: a focus on South Asians in Europe. *Food & Nutr Res* 2012;56(1):18891. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.18891
- Tseng M, Fang C. Stress Is Associated with Unfavorable Patterns of Dietary Intake Among Female Chinese Immigrants. *Ann Behav Med* 2011;41(3):324-32. DOI: 10.1007/s12160-010-9259-4
- Greenberg L, Cwikel J, Mirsky J. Cultural correlates of eating attitudes: A comparison between native-born and immigrant university students in Israel. *Int J Eat Disord* 2006;40(1):5158. DOI: 10.1002/eat.20313
- Franzen L, Smith C. Acculturation and environmental change impacts dietary habits among adult Hmong. *Appetite* 2009;52(1):173-83. DOI: 10.1016/j.appet.2008.09.012
- Martin C, Tate D, Schaffner A, Brannen A, Hatley K, Diamond M, et al. Acculturation Influences Postpartum Eating, Activity, and Weight Retention in Low-Income Hispanic Women. *J Women's Health* 2017;26(12):1333-9. DOI: 10.1089/jwh.2016.6154
- Zhang D, van Meijgaard J, Shi L, Cole B, Fielding J. Does neighbourhood composition modify the association between acculturation and unhealthy dietary behaviours? *J Epidemiol Community Health* 2015;724-31. DOI: 10.1136/jech-2014-203881
- Satia-Abouta J. Dietary acculturation: Definition, process, assessment, and implications. *Int J Hum Ecol* 2003;4(1):71-86.
- Popovic-Lipovac A, Strasser B. A Review on Changes in Food Habits Among Immigrant Women and Implications for Health. *J Immigr Minor Health* 2013;17(2):582-90. DOI: 10.1007/s10903-013-9877-6
- Dave J, Evans A, Saunders R, Watkins K, Pfeiffer K. Associations among Food Insecurity, Acculturation, Demographic Factors, and Fruit and Vegetable Intake at Home in Hispanic Children. *J Am Diet Assoc* 2009;109(4):697-701. DOI: 10.1016/j.jada.2008.12.017
- Departamento de extranjería y migración, Ministerio del interior y seguridad pública [Internet]; 2018. [Consultado el 10 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.extranjeria.gob.cl/estadisticas-migratorias/>
- Oda-Montecinos, Saldaña C, Beyle X, Andrés A, Moya-Vergara R, Véliz-García O. Body dissatisfaction and abnormal eating behaviors in a community sample of Chilean adults. *Rev Mex de Trastor Aliment* 2018;9(1):57-70. DOI: 10.22201/fesi.20071523e.2018.1.479

28. Saldaña C. Entrevista para la evaluación de comportamiento alimentario y actividad física en niños y adolescentes, versión padres: Proyecto E-TONA. España: Universidad de Barcelona; 2010.
29. Almohanna A, Conforti F, Eigel W, Barbeau W. Impact of Dietary Acculturation on the Food Habits, Weight, Blood Pressure, and Fasting Blood Glucose Levels of International College Students. *J Am Coll Health* 2015;63(5):307-14. DOI: 10.1080/07448481.2015.1025075
30. Power T, O'Connor T, Orlet Fisher J, Hughes S. Obesity Risk in Children: The Role of Acculturation in the Feeding Practices and Styles of Low-Income Hispanic Families. *Child Obes* 2015;11(6):715-21. DOI: 10.1089/chi.2015.0036
31. Gorman K, Kondo Zearley K, Favasuli S. Does Acculturation Matter? Food Insecurity and Child Problem Behavior Among Low-Income, Working Hispanic Households. *Hisp J Behav Sci* 2011;33(2):152-69. DOI: 10.1177/0739986311403723
32. Ratner R, Hernández P, Martel J, Atalah J. Propuesta de un nuevo índice de calidad global de la alimentación. *Rev Chil Nutr* 2017;44(1):33-8. DOI: 10.4067/S0717-75182017000100005
33. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Día Mundial de la Alimentación: Chile es el segundo país OCDE con la tasa más alta de obesidad [Internet]; 2018. [Consultado el 10 diciembre 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/chile/noticias/detail-events/es/c/1157509/>.
34. Petermann F, Leiva AM, Martínez MA, Salas C, Garrido-Méndez A, Celis-Morales C. Consumo de bebidas azucaradas ayer y hoy: ¿Cuál es el escenario para la población chilena? *Rev Chil Nutr* 2017;400-1. DOI: 10.4067/S0717-75182017000400400
35. Ebbeling C, García-Lago E, Leidig M, Seger-Shippee L, Feldman H, Ludwig D. Modificación del tamaño de la ración y de la velocidad de la ingestión para atenuar los atracones durante una comida rápida (*Fast Food*): Efectos sobre la ingestión de energía. *Pediatrics* 2007;63(5):260-5.
36. Ministerio de Salud. Departamento de Nutrición y Alimentos [Internet]; 2018. [Consultado el 5 diciembre 2019]. Disponible en: <https://dipol.minsal.cl/departamentos-2/nutricion-y-alimentos/>.



Trabajo Original

Otros

Educación alimentaria-nutricional en el Grado de Magisterio: un estudio sobre cambios de conocimientos y hábitos alimentarios

Food/nutrition education in the teaching degree curriculum: a study on changes in knowledge and eating habits

Maximiliano Rodrigo Vega y José Manuel Ejeda Manzanera

Departamento de Didáctica de las Ciencias Experimentales. Facultad de Educación. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

Introducción: la formación básica en alimentación-nutrición saludable en el grado de magisterio puede ser de interés por un doble motivo: el de propiciar posibles mejoras en los conocimientos y en los hábitos dietéticos que puedan trasmítirse en el futuro ejercicio de la profesión de estos universitarios.

Objetivos: evaluar y buscar el modo de mejorar algunos conocimientos y hábitos sobre la alimentación saludable durante la intervención educativa.

Métodos: el estudio, con medidas pre y postest, transcurrió a lo largo de 4 meses en tres cursos consecutivos. Participaron voluntariamente 258 estudiantes de magisterio con una edad media de $21,4 \pm 0,7$ años. Se evaluaron mediante análisis cualitativos y cuantitativos los conocimientos sobre guías alimentarias a través de un cuestionario validado (escala de 0 a 10). Igualmente se ha analizado la evolución de los hábitos referentes a los desayunos saludables (utilizando un recordatorio de 24 horas), estimando la calidad del ambiente y la calidad de tipo Enkid (ambas escalas de 0 a 3 puntos).

Resultados: al final de la intervención educativa se produjeron mejoras significativas en los conocimientos evaluados, obteniéndose una puntuación media global de 7,56 (initialmente era de 5,20 sobre 10). Asimismo, existen incrementos significativos en hábitos tales como: realizar un primer desayuno (el 98,88 %) o incluso un almuerzo de media mañana (67,98% del alumnado). Igualmente, existen incrementos significativos en las calidades de los alimentos consumidos de tipo EnKid (presencia de lácteos, cereal de calidad y fruta). Así, sumando ambos desayunos se obtiene al final un incremento significativo de la calidad EnKid con una media de 1,61 puntos (sobre un máximo de 3) frente a 1,38.

Conclusiones: la intervención educativa mejora los conocimientos y hábitos de alimentación saludable en el alumnado investigado.

Abstract

Introduction: basic training in healthy food-nutrition during teaching qualification training may be of interest for two reasons: it may lead to possible improvements in the knowledge and the dietary habits that will be transmitted in the future once professional practice starts.

Objectives: to evaluate and seek to improve some healthy eating knowledge and habits that occur with educational intervention.

Methods: the study, with pre- and post-test measures, took place over 4 months in three consecutive courses. A total of 258 teaching students with an average age of 21.4 ± 0.7 years voluntarily participated. Knowledge on food guides was assessed with qualitative analysis through a validated questionnaire (scale, 0 to 10). The evolution of healthy breakfast habits (using a 24-hour reminder) has also been analyzed by estimating the quality of the environment and the quality of Enkid foods (both scales from 0 to 3 points).

Results: at the end of the educational intervention there were significant improvements in the assessed knowledge, and an overall average score of 7.56 (initially 5.20 out of 10) was obtained. There are also significant increases in habits such as: practicing a first breakfast (98.88 %) or even a mid-morning snack (67.98 % of students). There are also significant increases in the grades of EnKid-type food consumed (presence of dairy products, quality cereal, and fruit). If breakfast and mid-morning snack are considered together, a significant increase in average EnKid quality score would be obtained of 1.61 points (maximum of 3) versus 1.38.

Conclusions: educational intervention improved knowledge and healthy eating habits in the participating students.

Keywords:

Food and nutrition education. University students. Teacher training.

Recibido: 21/10/2019 • Aceptado: 15/01/2020

Agradecimientos: queremos manifestar nuestro agradecimiento al alumnado que ha participado voluntariamente en estas investigaciones; así, reconocemos que con su interés e ilusión nos han seguido motivando para trabajar e investigar sobre algo tan actual y con tanto interés social como la mejora de la educación alimentaria-nutricional de los futuros profesores.

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

Rodrigo Vega M, Ejeda Manzanera JM. Educación alimentaria-nutricional en el Grado de Magisterio: un estudio sobre cambios de conocimientos y hábitos alimentarios. Nutr Hosp 2020;37(4):830-837

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02912>

Correspondencia:

Maximiliano Rodrigo Vega. Departamento de Didáctica de las Ciencias Experimentales. Facultad de Educación. Universidad Complutense de Madrid. C/ Rector Royo Vilanova, s/n. 28040 Madrid
e-mail: mrodrig1@edu.ucm.es

INTRODUCCIÓN

La población universitaria, con edades comprendidas entre los 18 y los 23 años, se considera un colectivo especialmente vulnerable desde el punto de vista nutricional ya que comienza a responsabilizarse de su alimentación y atraviesa un periodo crítico en la consolidación de hábitos y conductas alimentarias importantes para su salud (1-3). Además, diversos estudios realizados en colectivos universitarios españoles han puesto de manifiesto unos hábitos alimentarios inadecuados que a la larga pueden perjudicar la salud (4-6).

Por otra parte, la universidad es el lugar donde estos jóvenes realizan sus actividades diarias, por lo que desarrollar intervenciones de educación para la salud sobre alimentación y nutrición saludable podría tener un efecto positivo para su bienestar presente y futuro (2,3,6,7).

En línea con lo anterior, se ha ido poniendo en evidencia que tiene un interés especial potenciar estas intervenciones en colectivos tales como los futuros sanitarios en formación, especialmente de el caso de la enfermería y la medicina, que deberán ser agentes activos en el ámbito de la educación para la salud (6,8,9), e igualmente en el de los estudiantes de profesorado, especialmente de magisterio, que podrían ejercer como colaboradores de los citados agentes de salud en el medio escolar donde desarrollen su profesión (8,10,11).

Esa demanda creciente de formación con implicaciones en la educación para la salud se hace no solo buscando mejorar los conocimientos sino procurando también la adopción de prácticas saludables para la vida diaria, es decir, avanzando en el conocimiento de lo que se sabe o interpreta y en el cómo se practica, lo que también afecta a la educación nutricional y alimentaria (9-14).

Así, desde el punto de vista de la formación en nutrición y alimentación saludable, se manifiesta frecuentemente que es más fácil avanzar en los conocimientos que en la consecución de hábitos saludables (8,11,4). Sin embargo, como acabamos de decir, son dos objetivos que deben perseguirse a la vez; así, están surgiendo cada vez más experiencias que buscan mejoras en los conocimientos y cambios hacia comportamientos más saludables, introduciendo diversas metodologías y recursos organizativos (1,8,10,11,13,14) que creemos deben irse complementando y ampliando.

En tal sentido, en esta publicación presentamos algunos resultados sobre la evolución de los conocimientos y hábitos relacionados con la alimentación saludable que se producen a lo largo de una intervención educativa realizada en el seno de una asignatura obligatoria de alimentación-nutrición en estudiantes de magisterio.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo cuasi experimental durante el desarrollo de una asignatura troncal de alimentación (11) en varios

grupos impartidos por un mismo profesor durante tres cursos consecutivos. Se realizaron mediciones pre y post-intervención, y se midieron los conocimientos básicos sobre guías alimentarias y hábitos relativos a la alimentación saludable en los desayunos.

SUJETOS Y MUESTRA

Se realizó la investigación con estudiantes de 4º curso de la titulación del Grado de Magisterio, matriculados en la asignatura referenciada (11) e impartida en la Universidad Complutense de Madrid, con una edad media de $21,4 \pm 0,7$ años (rango de 21 a 23 años). Se debe indicar también que el sexo representativo del alumnado en la citada titulación es el femenino en el 96 % de los casos.

La selección de los estudiantes voluntarios procedió de la cohorte de alumnos que mantenían el mismo profesor (en concreto, la mitad del alumnado matriculado en la asignatura de referencia en cada año académico estudiado).

Por tanto, el muestreo fue no probabilístico, por conveniencia y voluntario. Así, en primer lugar se solicitó el consentimiento informado, respetando el acuerdo de ética de la investigación de Helsinki (2013). Asimismo, se eliminaron los alumnos fuera del rango de edad establecido y los que desistieron de participar en algún momento de la investigación.

El estudio se llevó a cabo en los primeros cuatrimestres de: 2016-17 (donde participaron $n = 80$ de 90 estudiantes posibles); 2017-18 (donde estudiamos $n = 87$ de 95 posibles), y 2018-19 (donde analizamos $n = 91$ de 95 posibles). En total, finalmente estudiamos a 258 futuros maestros de los 280 posibles matriculados con el mismo profesor.

PLAN DE LA ACCIÓN DOCENTE RELACIONADA CON EL ESTUDIO

La acción docente se inserta en una asignatura troncal —Alimentación para Maestros— claramente consolidada durante más de una década y con un diseño contrastado de 6 créditos, desarrollada a lo largo de 15 semanas (11). En la parte central (semanas 5 a 10) se trabaja el análisis personal de la dieta de cada estudiante. Esta actividad es nuclear en la materia y para ello se explica previamente el significado y la organización de las guías alimentarias orientadoras de la dieta (15). Precisamente, entenderlas es parte del núcleo docente que da sentido a la asignatura, para poder luego analizar de una manera crítica la práctica de la dieta semanal (16). Igualmente, y desde la perspectiva escolar futura, se enseña en la semana 9 la caracterización e importancia de la práctica de un desayuno y un almuerzo de media mañana de calidad, como parte clave de la dieta saludable (17). Así, estos dos campos, la evolución de los conocimientos sobre guías dietéticas y la práctica de hábitos de desayuno, son los elegidos para los análisis que describimos seguidamente.

INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES VALORADAS

Los instrumentos para obtener los datos han sido dos cuestionarios que se pasaron en presencia del mismo investigador/docente en la 1^a semana de la asignatura (octubre) y en la 14^a semana (enero) de los cursos y grupos investigados.

El cuestionario sobre conocimientos generales de las guías alimentarias sigue la propuesta previamente validada (16) en la que se plantean: siete preguntas en torno a "conocimientos de orientaciones de consumo" (valor de 0 + 7 aciertos = puntos) y tres en torno al "perfil calórico ideal en las dietas" con respecto al aporte de grasas, hidratos de carbono y proteínas (valor de 0 + 3 aciertos = puntos).

El cuestionario sobre hábitos de desayuno se estructura siguiendo la propuesta de Serra y Aranceta (18), adaptada y validada (19). Se pregunta inicialmente al alumnado por la práctica del primer desayuno (a partir de ahora, el desayuno) y de la toma de media mañana (a partir de ahora, el almuerzo de media mañana) mediante un recordatorio de 24 horas. Asimismo, se estructuran dos bloques de preguntas: uno en torno a la "calidad-ambiente del desayuno" y otro en torno a la descripción literal del "consumo de alimentos del día", separando el desayuno del almuerzo de media mañana.

La "calidad-ambiente" del desayuno busca valorar, a partir de criterios tipo EnKid (19), si se practica: en más de 10 minutos (+ 1 punto); en compañía (+ 1 punto) y solo realizando esa tarea (+ 1 punto).

La "calidad del consumo" se valora tanto en el desayuno como en el almuerzo de media mañana siguiendo la propuesta del estudio EnKid (18): si se consume un lácteo (+ 1 punto); si una fruta o zumo natural (+ 1 punto), y si se completa con cereal de calidad, no bollería industrial (+ 1 punto).

Los análisis descriptivos se presentan mediante tablas, las cuales muestran porcentajes y medias según cada una de las variables analizadas (cualitativas o cuantitativas). Se realizó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la distribución de los datos de las variables cuantitativas. A partir de aquí, se emplearon pruebas no paramétricas para la comparación de dos muestras relacionadas: la de McNemar (porcentajes) y la de Wilcoxon (medias). Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa informático SSPS versión 21.0, y el nivel de significación estadística que se empleó fue el de, al menos, una $p < 0,05$.

RESULTADOS

VALORACIÓN DE CONOCIMIENTOS

En la tabla I se representa la evolución de los conocimientos de los estudiantes evaluados en los cursos: 16-17 ($n = 80$); 17-18 ($n = 87$); 18-19 ($n = 91$), y en el periodo global de 2016-19 ($n = 258$). Recordemos que se han analizado dos campos conceptuales; así, en las preguntas numeradas con un 1 se indagó

sobre las orientaciones de consumo que se ofrecen en las guías alimentarias (máximo 7 aciertos) y en las numeradas con un 2 se preguntó sobre el perfil calórico ideal que se pretende con dichas orientaciones dietéticas (máximo 3 puntos). En total, sumarían un máximo posible de 10 puntos o aciertos.

En tal sentido, se observa que globalmente (en los datos de 16-19) hay un incremento significativo del aprendizaje en todas y cada una de las preguntas de los dos campos conceptuales estudiados. Además, se pasaría de una nota media global (sobre 10) de 5,20 en la fase "pre" a una de 7,56 en la fase "post". Asimismo, existe un ligero incremento global de la nota curso tras curso secuencialmente (véase la tabla I), quedando el pre/post como sigue: 4,94/7,40 (en 16-17); 5,18/7,62 (en 17-18) y 5,44/7,65 (en 18-19).

Observando los cambios pre/post de los aciertos en todas las cuestiones en los distintos cursos se ve que, aunque en el cómputo global (16-19) todos los cambios son significativos, algunos aspectos en los cómputos de cada curso no presentan cambios significativos (pre/post), aunque no son coincidentes en los tres cursos.

También podemos observar en la tabla I que se parte de aciertos cercanos al 50 % del alumnado para todas las cuestiones (y sus preguntas) excepto para dos de las preguntas referidas al perfil calórico ideal subyacente en las guías: la 2.2 ("¿Porcentaje ideal de energía a partir de hidratos de carbono?") que no supera el 10 % de aciertos, y la 2.3 ("¿Porcentaje ideal de energía a partir de las proteínas?") que no sobrepasa el 3%. Finalmente, en la fase "post" se consigue superar el 50 % de acertantes en estas dos preguntas, y en el resto se consigue sobrepasar el 70-80 % de acertantes.

ESTIMACIÓN DE HÁBITOS

En la tabla II se presentan los resultados referidos al desayuno y el almuerzo de media mañana, agrupados globalmente en los cursos 2016-19 ($n = 258$). Las variaciones pre/post del desayuno (94,94 % frente a 98,88 %) y del almuerzo de media mañana (59,55 % frente a 67,98 %) presentan ligeros incrementos significativos.

Las variaciones de la calidad del ambiente del desayuno, según los criterios elegidos de tipo EnKid (tabla III), reflejarían de nuevo que existen incrementos en los cambios significativos de mejora (especialmente, en utilizar más de 10 minutos y dedicarse solo a esa actividad).

Con respecto a la calidad de los productos consumidos (siguiendo los criterios EnKid, véase la tabla IV), obtenemos de nuevo ligeros incrementos pre/post pero solo significativos en los cereales de calidad (no bollería industrial) del desayuno (50,00 % frente a 57,87 %) y en las frutas del almuerzo de media mañana (19,10 % frente a 25,84 %). Por último, valorando de forma global el consumo del desayuno + el almuerzo de media mañana, el incremento significativo se produce especialmente en el consumo de fruta (de 33,15 % a 41,57 %), obteniéndose al final un incremento significativo de la calidad EnKid con una media de 1,61 (sobre 3 puntos) frente a 1,38.

Tabla I. Resultados de las respuestas correctas (en porcentajes y medias) al cuestionario (12), antes y después de los conocimientos sobre orientaciones de consumo en guías (pregunta 1) y perfil calórico ideal (pregunta 2)

	Curso 2016-17		Curso 2017-18		Curso 2018-19		Cursos 2016-2019	
	n = 80		n = 87		n = 91		n = 258	
Preguntas 1	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1.1	48,75	71,25 [†]	50,57	82,76 [‡]	67,03	85,71 [†]	55,81	80,23 [‡]
1.2	77,50	92,50 [*]	83,91	90,80	67,03	79,12	75,97	87,21 [‡]
1.3	51,25	80,00 [‡]	66,67	79,31 [*]	49,45	78,02 [‡]	55,81	79,07 [‡]
1.4	50,00	75,00 [‡]	50,57	82,76 [‡]	69,23	76,92	56,98	78,21 [‡]
1.5	71,25	90,00 [‡]	66,67	74,71	68,13	79,12	68,60	80,93 [‡]
1.6	71,25	83,75 [*]	86,21	94,25	82,42	94,51 [‡]	80,23	91,09 [‡]
1.7	45,00	62,50 [†]	40,23	65,52 [‡]	58,24	75,82 [†]	48,06	68,22 [‡]
Total media (0-7)	4,15	5,55 [‡]	4,45	5,69 [‡]	4,62	5,68 [‡]	4,41	5,64 [‡]
± DE	± 1,09	± 1,18	± 1,14	± 1,06	± 1,15	± 1,20	± 1,14	± 1,15
Preguntas 2	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
2.1	66,25	78,75	62,07	93,10 [‡]	75,82	92,31 [†]	68,22	88,37 [‡]
2.2	10,00	48,75 [‡]	9,20	55,17 [‡]	4,40	52,75 [‡]	7,75	52,33 [‡]
2.3	2,50	57,50 [‡]	2,30	44,83 [‡]	2,20	51,65 [‡]	2,33	51,16 [‡]
Total media (0-3)	0,78	1,85 [‡]	0,74	1,93 [‡]	0,82	1,97 [‡]	0,78	1,92 [‡]
± DE	± 0,50	± 1,09	± 0,52	± 1,01	± 0,49	± 1,07	± 0,50	± 1,05
Total media (0-10)	4,94	7,40 [‡]	5,18	7,62 [‡]	5,44	7,65 [‡]	5,20	7,56 [‡]
± DE	± 1,29	± 1,62	± 1,33	± 1,58	± 1,28	± 1,78	± 1,30	± 1,66

Estadística: prueba de McNemar (porcentajes) y prueba de los rangos de Wilcoxon (medias). DE: desviación estándar. Significativo: *p < 0,05; [†]p < 0,01 y [‡]p < 0,001.

Tabla II. Desayunos/medias mañanas del alumnado investigado

Pregunta	Contestaciones afirmativas (n = 258)		
	Valor	% pre	% post
Toma algo en el desayuno*	1	94,96 (245)	98,84 (255)
Toma algo a media mañana*	1	59,69 (154)	67,83 (175)

Estadística: prueba McNemar. Significativo: *p < 0,05.

Tabla III. Datos de la calidad del ambiente durante el desayuno

Preguntas	Contestaciones afirmativas (n = 258)		
	Valor	% pre (n)	% post (n)
Desayuna y tarda más de 10 minutos	1	44,57 (115)	53,87 (139)*
Desayuna acompañado	1	24,03 (62)	27,90 (72)
Solo realiza la actividad de desayunar	1	40,31 (104)	51,16 (132) [†]
Total media ± DE	0-3	1,09 ± 0,82 (258)	1,33 ± 0,87 (258) [‡]
Preguntas de 1 a 3	Valor	% pre	% post
No contesta a ninguna afirmativamente	0	26,36 (68)	17,83 (46)*
Contesta a una afirmativamente	1	41,47 (107)	39,15 (101)
Contesta a dos afirmativamente	2	28,68 (74)	34,11 (88)
Contesta a tres afirmativamente	3	3,49 (9)	8,53 (22)*

Estadística: prueba de McNemar (porcentajes) y prueba de los rangos de Wilcoxon (medias). DE: desviación estándar. Significativo: *p < 0,05; [†]p < 0,01 y [‡]p < 0,001.

Tabla IV. Variaciones de la calidad EnKid en desayuno/media mañana

Preguntas test (n = 258)				
Tipo de Comida	Grupo EnKid	Valor	% pre (n)	% post (n)
Desayuno	Lácteo	0-1	45,51 (117)	47,75 (123)
	Fruta	0-1	18,54 (48)	21,91 (57)
	Cereal	0-1	50,00 (129)	57,87 (149)*
	Total media ± DE	0-3	1,14 ± 0,85 (258)	1,28 ± 0,86 (258)*
Media mañana	Lácteo	0-1	1,12 (3)	1,12 (3)
	Fruta	0-1	19,10 (49)	25,84 (67)*
	Cereal	0-1	10,11 (26)	11,80 (30)
	Total media ± DE	0-3	0,30 ± 0,50 (258)	0,39 ± 0,55 (258)
Desayuno + media mañana	Lácteo	0-1	48,31 (125)	55,06 (142)
	Fruta	0-1	33,15 (86)	41,57 (107)*
	Cereal	0-1	56,74 (146)	64,04 (165)
	Total media ± DE	0-3	1,38 ± 0,90 (258)	1,61 ± 0,89 (258)†

Estadística: prueba de McNemar (porcentajes) y prueba de los rangos de Wilcoxon (medias). DE: desviación estándar. Significativo: *p < 0,05; †p < 0,01 y ‡p < 0,001.
Puntuación Enkid óptima = 3 = Presencia de lácteo + cereal de calidad + fruta.

Tabla V. Variaciones de la puntuación EnKid de desayuno/media mañana

Puntuación EnKid	Preguntas test (n = 258)					
	Desayuno		Media mañana		Desayuno + media mañana	
	% pre	% post	% pre	% post	% pre	% post
0	24,7	18,5	71,3	64,0	16,9	11,8
1	41,6	43,8	27,0	33,7	39,3	31,5
2	28,7	29,2	1,7	1,7	32,6	41,0
3	5,1	8,4	0,0	0,6	11,2	15,7

Puntuación Enkid óptima = 3 = Presencia de lácteo + cereal de calidad + fruta.

Asimismo, en consonancia con lo anterior, es decir, valorando conjuntamente el desayuno y el almuerzo de media mañana, se observa en la tabla V que de un 11,2 % de alumnos con calidad excepcional Enkid inicial (máximo de tres puntos) se pasaría a un 15,7 % de estudiantes con la máxima calificación de calidad.

DISCUSIÓN

PRELIMINAR

Centrándonos en la globalidad de los resultados obtenidos podemos considerar que se han logrado mejoras significativas generalizadas en los conocimientos y en bastantes aspectos de los hábitos analizados tras la intervención educativa. Frente a ello constatamos la todavía escasa proliferación de estudios de evaluación de programas de alimentación-nutrición saludable en el mundo universitario con los que podamos contrastar datos, a pesar de la importancia con la que hoy día se solicitan (1,2) y, especialmente, para colectivos tales como futuros docentes y

sanitarios, donde poco a poco ya comienzan a aparecer algunas investigaciones en tal sentido (8-11,16).

Por otra parte, no hemos encontrado en la bibliografía trabajos con la peculiaridad (creemos que positiva a favor de este estudio) de haber elegido la evaluación de grupos de estudiantes de varios cursos consecutivos (en nuestro caso, tres años), favoreciendo así una mayor fiabilidad de los resultados que exponemos.

SOBRE CONOCIMIENTOS

Un asunto a discernir previo a esta investigación fue la elección de qué grupo de conocimientos evaluar. La respuesta está en que la elección escogida, de valorar conocimientos en torno a las guías alimentarias, viene claramente corroborada por diversos autores (15,20-22), que establecen que el saber entender las guías alimentarias y traducir sus consejos en hábitos alimentarios es una clave esencial para la enseñanza de la alimentación saludable.

Por otro lado, un estudio previo sobre los conceptos de las guías, realizado en 2014 con futuros docentes, estudiantes uni-

versitarios (16), ya ofreció algunos resultados contradictorios referentes a la evolución conceptual, especialmente en el grupo de preguntas sobre el perfil calórico que se persigue en las guías con la energía ligada a los macronutrientes de los alimentos. En tal sentido, las respuestas pre/post acertadas, referidas a la energía ligada a los macronutrientes, eran todas muy deficientes, especialmente las correspondientes al porcentaje ideal de energía procedente de las proteínas (1,5 % de aciertos al inicio frente a un 48,5 % al final) en el citado estudio de 2014 (16). Sorprendentemente, en el estudio actual, a pesar de contar con más datos, apenas se constata una cierta mejoría en el dato global medio que se ofrece en la tabla I, por ejemplo, en la pregunta 2.3 ("Porcentaje ideal de energía a partir de las proteínas?"), con un 2,33 % de aciertos en las respuestas pre-docencia frente a un 51,16 % de acierto final. Algo similar ocurre con las respuestas a las preguntas 2.1 y 2.2, referidas al aporte energético ideal de las grasas y los hidratos de carbono (ver tabla I y el cuestionario de la cita 16).

Por tanto, parece que los conceptos que ligan el trinomio "alimentos-nutrientes presentes en ellos-energía que aportan" suelen manifestarse como difíciles de entender e interiorizar, como se ha puesto de manifiesto también en investigaciones referenciadas con estudiantes de magisterio y enfermería (23). Se constata, pues, este apartado del perfil calórico ideal que se pretende en las guías como un campo conceptual que deberíamos tener en cuenta en las acciones futuras de mejora docente.

A pesar de todo, en el cómputo global, todas las facetas de los conocimientos analizados (véase el curso 16-19 en la tabla I) obtienen incrementos claramente significativos, mejorando y clarificando los resultados ofrecidos por los estudiantes universitarios en 2014 (16); pero, como veremos seguidamente, no son tan generalizables esos incrementos para todos los aspectos de los hábitos investigados. Así, en línea con estudios previos de evaluaciones docentes en asignaturas de nutrición (8,11,23,24), parecería constatarse que es más fácil conseguir la evolución de los conocimientos que la de los hábitos, como desarrollaremos seguidamente.

SOBRE HÁBITOS

Por tanto, como acabamos de recordar, la otra faceta a estudiar fue la referida a los cambios de hábitos alimentarios, como ocurre en estudios recientemente publicados en otras intervenciones de nutrición, que ofrecen datos esperanzadores tras cuatro meses de docencia (1,10).

De nuevo, y como consideración previa justificativa, debemos indicar que el porqué de la elección de los hábitos relacionados con los desayunos para analizar su evolución estaría en la importancia reiterativa que se da a la práctica de estas comidas y, sobre todo, a la calidad-cantidad de alimentos consumidos en ellas, para así completar una alimentación saludable y equilibrada (3,6,8,17-19,25-29).

En cuanto a los resultados concretos expuestos, destacamos que en la práctica del desayuno se ha obtenido al final una ligera

mejoría significativa: un 98,88 % del alumnado dicen realizarlo en la fase de post-docencia (Tabla II), dato cercano al referenciado para los universitarios de Castilla-La Mancha con un 98,0 % (30), algo más lejano del 86,3 % de los andaluces (1) o del 71,2 % de los madrileños (6), pero cercano al de los adultos españoles de 18 a 24 años según el reciente estudio ANIBES (26,27), estimañándose que lo practican diariamente un 94,2 % de los jóvenes de estas edades.

También se ha estimado la práctica del almuerzo de media mañana por la importancia que puede tener para mejorar la variabilidad de la dieta y, posiblemente, su equilibrio nutricional, como recogen diversos estudios (17,26,27), máxime en los entornos escolares, donde se le empieza a dar una importancia estratégica (17,19,28). De nuevo, hemos obtenido un pequeño incremento significativo de su práctica con un 67,98 % final (Tabla II), dato mejor que el ofrecido por otros estudios previos con estudiantes universitarios madrileños, donde lo practicaban diariamente un 39,5 % de los entrevistados, aunque no se les sometió a docencia previa (17). En general, y a pesar de los avances, manifestamos que, con respecto a esta toma de alimentos, probablemente haya, para actuaciones futuras, margen de mejora con la acción docente.

Desde otra perspectiva, también nos pareció de interés introducir un análisis de la calidad del ambiente del desayuno, en línea con lo ya planteado en el estudio EnKid con una amplia muestra de españoles de 2 a 24 años (18), donde se constataron tres cualidades de interés: si se practicaba durante más de diez minutos, acompañado o no, y realizando esta actividad exclusivamente. Igualmente, en estudios más recientes, aunque con grupos reducidos de adolescentes, estas cualidades se han relacionado de nuevo con una posible mejoría de la calidad nutricional de la dieta (19,28). Así pues, centrándonos ya en los datos, si como mucho solo se cumple uno de los criterios, se establece una calidad ambiente baja: según lo encontrado en el Enkid (18), un 59,5 % de desayunos; según otros estudios más recientes con adolescentes, también sin intervención educativa (19), un 43,9 % de baja calidad ambiente. En nuestro estudio (Tabla III) se situaría la baja calidad del ambiente inicialmente en un 67,83 % (17,83 % + 41,57 %) en la fase "pre", y se reduciría al 56,98 % (17,83 % + 39,33 %) en la fase "post"; es decir, se obtiene un dato similar al reportado por el estudio EnKid (18).

Desde otra perspectiva, si consideramos que se cumplen las tres condiciones, hay un ligero incremento significativo final (de un 3,49 % pasan a cumplir las tres condiciones un 8,53 % de los desayunos en la fase "post"); sin embargo, no hemos podido contrastar estos datos con los de estudios similares.

Por otro lado, el análisis de los productos consumidos en los desayunos se ha mostrado como de interés. Se consideró como buena calidad en el estudio EnKid la presencia de 3 productos: un lácteo, un cereal de calidad y una fruta; igualmente ocurrió en otros estudios más recientes (19,25,28). Igualmente en el estudio ANIBES, ya referenciado (26,27), en donde a los 3 alimentos básicos anteriores (y excluyendo claramente la bollería industrial) se ha considerado también la adición de un complemento.

En tal sentido se ha demostrado que a mayor variabilidad de alimentos de los indicados, mayor calidad de la dieta (19,26-28). Luego la presencia de al menos los tres componentes básicos referidos (excluyendo la bollería industrial) parece capaz de transmitir la idea de una calidad excepcional (valorándolos con tres puntos), y así lo hemos considerado en nuestro estudio.

Ya haciendo referencia a los datos de los productos consumidos conjuntamente en el desayuno y el almuerzo de media mañana (Tabla V), recordemos que se ha obtenido que un 11,2 % del alumnado presenta una calidad EnKid excepcional al inicio, cifra que pasaría a un 15,7 % al final. El dato inicial es similar al referido en un estudio descriptivo de la calidad de los desayunos realizado en futuras maestras madrileñas en 2015, pero sin intervención educativa (17). Por otro lado, el dato final nuestro es más similar al reportado en el estudio EnKid (18), que encontraba un 16,75 % de desayunos de calidad excelente entre las personas analizadas (aunque en edades de 2 a 24 años).

Por otra parte, refiriéndonos a la variación significativa de los productos consumidos en las distintas tomas matinales analizadas (Tabla IV), hemos visto que existen ligeros incrementos en los cereales de calidad (no la bollería industrial) en el desayuno y en las frutas de media mañana. Lo anterior podría concordar con investigaciones sobre la evolución de los hábitos después de la docencia, ligados a la adherencia a la dieta mediterránea, donde también se han reportado cambios significativos en el consumo de cereales y de fruta entre estudiantes universitarios de enfermería y magisterio (8), aunque no nos ha sido posible hacer otras comparaciones con estudios más similares al que presentamos aquí.

A pesar de lo último indicado, sí existen distintos estudios, especialmente con escolares no universitarios, donde se pone en evidencia la importancia de la toma de media mañana para completar los desayunos saludables (19,28). En tal sentido, hemos constatado (Tabla IV) que la calidad Enkid mejora ligeramente con la incorporación de la toma de media mañana, y el incremento, aunque modesto, es significativo. De hecho, se pasa de un valor inicial medio de calidad de 1,38 puntos (sobre 3) a un dato final de 1,61.

Resumiendo, podemos considerar que los cambios significativos vistos en los hábitos analizados son modestos y permiten seguir mejorando hacia prácticas más saludables de los desayunos en las futuras actuaciones docentes. En especial, incrementando la calidad de los productos consumidos e incorporando la toma del almuerzo de media mañana.

En síntesis, creemos que puede ser de interés, para universitarios como los estudiados, la plicación de programas educacionales similares al evaluado, mejorando algunos de los aspectos que se han visto con más debilidades.

CONSIDERACIONES SOBRE LAS LIMITACIONES

De cara a las próximas investigaciones, sería necesario superar determinadas limitaciones, como la circunscripción a un ámbito

territorial limitado. Se deberían abordar apuestas docentes nuevas ligadas a trabajar por la mejoría de los hábitos o incluso por introducir muestreos de análisis con antiguos estudiantes al cabo de cierto tiempo de su graduación (en 4º curso acaban). Por otra parte, la calidad del desayuno se ha determinado en base a criterios cualitativos y no se ha llevado a cabo ninguna valoración nutricional cuantitativa, cosa que podría indicar que quizás se valora un desayuno como de buena calidad aunque no cumpla con los requisitos nutricionales. Asimismo, también se podría ampliar la base de conocimientos a evaluar para profundizar en otras facetas de interés nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-López IJ, Rivera E, Delgado-Fernández M. Mejora de hábitos de vida saludables en alumnos universitarios mediante una propuesta de gamificación. *Nutr Hosp* 2017;34(4):942-51. DOI: 10.20960/nh.669
- Muñoz de Mier G, Lozano MC, Romero CS, Pérez de Diego J, Veiga P. Evaluación del consumo de alimentos de una población de estudiantes universitarios y su relación con el perfil académico. *Nutr Hosp* 2017;34(1):134-43. DOI: 10.20960/nh.989
- Ejeda JM, Rodrigo M. Un estudio sobre la ingesta de energía, perfil calórico y contribución de las fuentes alimentarias a la dieta de futuras maestras. *Nutr Clín y Diet Hosp* 2017;37(1):57-66. DOI: 10.12873/371ejedamanzanera
- Sánchez-Ojeda MA, Luna-Bertos E. Hábitos de vida saludable en la población universitaria. *Nutr Hosp* 2015;31(5):1910-9. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8608
- Cutillas AB, Herrero E, San Eustaquio A, Zamora S, Pérez-Llamas F. Prevalencia de peso insuficiente, sobrepeso y obesidad, ingesta de energía y perfil calórico de la dieta de estudiantes universitarios de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (España). *Nutr Hosp* 2013;28(3):683-9. DOI: 10.3305/nh.2013.28.3.6443
- Iglesias MT, Mata G, Pérez A, Hernández S, García-Chico R, Papadaki C. Estudio nutricional en un grupo de estudiantes universitarios madrileños. *Nutr Clín y Diet Hosp* 2013;33(1):23-30.
- Pérez-Gallardo L, Mingo T, Bayona I, Ferrer MA, Márquez E, Ramírez R, Navas C y Navas F. Calidad de la dieta en estudiantes universitarios con distintivo perfil académico. *Nutr Hosp* 2015;31(5):2230-9. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8614
- Rodrigo M, Ejeda JM, González MP, Mijancos MT. Cambios en la adherencia a la dieta mediterránea en estudiantes de los Grados de Enfermería y de Magisterio tras cursar una asignatura de Nutrición. *Nutr Hosp* 2014;30(5):1173-80. DOI: 10.3305/nh.2014.30.5.7714
- Salem CE, Córdoba JA, Muñoz Cano JM. Educación médica y nutrición: estudio acerca de las capacidades para la promoción de la alimentación saludable. *Nutr Clín y Diet Hosp* 2015;35(3):59-65. DOI: 10.12873/353salem
- Fierro MJ, Salinas J, Lera L, González CG, Vio del Rio F. Efecto de un programa para profesores sobre cambio de hábitos alimentarios y habilidades culinarias en escuelas públicas de Chile. *Nutr Hosp* 2019;36(2):441-8. DOI: 10.20960/nh.2190
- Rodrigo M., Ejeda JM, Caballero M. Una década enseñando e investigando en educación alimentaria para Maestros. *Rev Complutense de Educ* 2013;24(2):243-65. DOI: 10.5209/rev_RCED.2013.v24.n2.42078
- Gavidia V, Garzón A, Talavera M, Sendra C, Mayoral O. Alfabetización en Salud a través de las competencias. *Enseñanza de las Ciencias* 2019;37(2):107-26. DOI: 10.5565/rev/ensciencias.2628
- Vio F, Lera L, Fuentes-García A, Salinas J. Método Delphi para buscar consenso sobre metodologías educativas en alimentación saludable para alumnos de tercero a quinto año básico, sus familias y profesores. *Nutr Hosp* 2016;33:801-7. DOI: 10.20960/nh.373
- Vidal MM, Díaz-Santos A, Jiménez C, Quejigo J. Modificación de ciertas actitudes frente a la alimentación en estudiantes de enfermería tras cursar la asignatura de nutrición y dietética. *Nutr Clín y Diet Hosp* 2012;32(1):49-58.
- Rodrigo Vega M, Ejeda Manzanera JM, Peña Martínez J. ¿Cómo enseñamos a analizar la dieta a futuros Maestros?. En M. González, A. Baratas y A. Brandi (Eds.): *Actas del IV Congreso de Docentes de Ciencias de la Naturaleza*. Madrid: Ed. Santillana; 2017:423-31. (ISBN: 978-84-141-

- 0426-2). Disponible en: <https://app.box.com/s/3gkbs7j507vmjrgp6ngcl-h0g59ue997e>.
16. Rodrigo Vega M, Caballero Armenta M, Ejeda Manzanera JM, Cubero Juánez J, Ortega Navas C. Las Guías Alimentarias como material didáctico en la formación de Maestros: análisis y aplicación. *Rev Complutense de Educ* 2017;28(1):35-52. DOI: 10.5209/rev_RCED.2017.v28.n1.48979
 17. Rodrigo M, Ejeda JM, Iglesias MT, Caballero M, Ortega C. Una investigación sobre la calidad del desayuno en una población de futuros maestros. *Nutr Clín y Diet Hosp* 2015;35(1):76-84. DOI: 10.12873/351rodrigovega
 18. Serra Majem Ll, Aranceta Bartrina J. Desayuno y equilibrio alimentario. Estudio En-Kid (Vol.1). Barcelona: Masson; 2004.
 19. Rodrigo-Gómez MM, Ejeda Manzanera JM, Rodrigo Vega M. Un estudio inicial de hábitos saludables en alumnado de 1º de ESO. *Rev Complutense de Educ* 2017;28(3):35-52. DOI: 10.5209/rev_RCED.2017.v28.n3.50130
 20. España E, Cabello A, Blanco A. La competencia en alimentación. Un marco de referencia para la educación obligatoria. *Enseñanza de las Ciencias* 2014;32(3):611-29. DOI: 10.5565/rev/ensciencias.1080
 21. Perrenoud P. Cuando la escuela pretende preparar para la vida ¿Desarrollar competencias o enseñar otros saberes? Barcelona: Grao; 2012.
 22. Cubero J, Rodríguez M, Calderón M, Ruiz C, Rodrigo M. Análisis de la Calidad de las Pirámides Alimentarias: un recurso mejorable para el conocimiento en Alimentación y Nutrición. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2014;20(4):145-9. DOI: 10.14642/RENC.2014.20.4.5028
 23. Rodrigo M, Ejeda JM, González MP, Mijancos MT. Concepciones sobre Alimentación en estudiantes de Magisterio y Enfermería: construcción del conocimiento pedagógico en cuestiones dietéticas. *Teoría de la Educación* 2014;26(1):187-209. DOI: 10.14201/teoredu2014261187209
 24. Salinas M, Hernández DE. ¿Cómo instaurar y mantener en el tiempo unos hábitos alimentarios orientados a la salud? *Nutr Clín y Diet Hosp* 2013;33(3):9-17. DOI: 10.12873/333habitosalimentarios
 25. Cubero J, Franco L., Calderón M, Caro B, Rodrigo M, Ruiz C. El desayuno escolar una intervención educativa en alimentación y nutrición saludable. *Didáctica de las Ciencias Experimentales y Sociales* 2017;32(1):171-82. DOI: 10.7203/DCES.32.4546
 26. Ruiz E, Valero T, Rodríguez P, Díaz-Roncero A, Gómez A, Ávila JM, et al. Estado de situación sobre el desayuno en España. Fundación Española de Nutrición-FEN. 13 de febrero de 2018 [acceso 7 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.fen.org.es/storage/app/media/imgPublicaciones/2017/Informe%20DND%20FEN%202013%20Febrero%202018_final.pdf.
 27. Aranceta Bartrina J, Gil A, González Gross M, Ortega RM, Serra Majem L, Varela Moreiras G. Hábitos de desayuno y diferencias en relación con la obesidad abdominal en un estudio transversal de adultos españoles: Estudio científico ANIBES. [acceso 7 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.fen.org.es/anibes/archivos/documentos/ANIBES_numero_23.pdf.
 28. Díaz T, Ficapa-Cusí P, Aguilar-Martínez A. Hábitos de desayuno en estudiantes de primaria y secundaria: posibilidades para la educación nutricional en la escuela. *Nutrición Hospitalaria* 2016;33(4):909-14. DOI: 10.20960/nh.391
 29. Carrillo PJ, García E, Rosa A. Relación del desayuno con la calidad de la dieta en escolares de educación secundaria obligatoria de un centro escolar de Murcia. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2019;25(1):1-11.
 30. Cervera F, Serrano R, Vico C, Milla M, García MJ. Hábitos alimentarios y evaluación nutricional en una población universitaria. *Nutr Hosp* 2013;28(2):438-46. DOI: 10.3305/nh.2013.28.2.6303



Trabajo Original

Otros

Método Delphi para consensuar metodologías educativas para promover la alimentación saludable en adolescentes

Delphi method to reach consensus on education methods to promote healthy eating behaviors in adolescents

Fernando Vio¹, Marcela Olaya¹, Alejandra Fuentes-García² y Lydia Lera¹

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile. ²Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile

Resumen

Antecedentes: la adolescencia es un período importante para reforzar la educación sobre alimentación saludable. Para ello se requiere consensuar y establecer prioridades con expertos sobre las mejores metodologías para educar a los adolescentes en alimentación saludable.

Métodos: se escogió el método Delphi para obtener consenso a través de opiniones anónimas repetidas en dos rondas. Se seleccionaron expertos en nutrición (24), educación (14) y cocina (2) con los siguientes criterios de inclusión: carrera profesional relevante; mostrar interés en su área de conocimiento y experiencia en educación en alimentación saludable. Los 40 expertos de la primera ronda disminuyeron a 37 en la segunda ronda. El cuestionario enviado por correo en la primera ronda y sus resultados fueron reenviados para establecer prioridades. El análisis se efectuó con estadísticas descriptivas (%). Se consideró consenso el valor \geq percentil 75. La consistencia interna se analizó con el coeficiente alfa de Cronbach (se considera buena si alfa es mayor de 0,7 y moderada si se sitúa entre 0,6 y 0,7).

Resultados: hubo más de un 90 % de consenso en las metodologías para hábitos alimentarios, habilidades culinarias y estrategias metodológicas. En los hábitos alimentarios se consideró como prioritario mejorar el acceso a la comida saludable y cambiar los currículos en la escuela. En las habilidades culinarias, la preparación de un desayuno saludable y colaciones saludables, y en las estrategias metodológicas, educar en hábitos alimentarios durante el desayuno y el almuerzo, y desarrollar actividades participativas tales como talleres de cocina.

Conclusiones: el método Delphi fue útil para obtener el consenso y las prioridades en cuanto a las metodologías para educar a los adolescentes en alimentación saludable.

Abstract

Background: adolescence is a relevant period to educate in healthy eating behaviors. For this purpose it is necessary to obtain expert opinions and reach consensus and prioritize the best methodologies available to educate adolescents on healthy eating.

Methods: the Delphi method was chosen to get consensus through repeated iterations of anonymous opinions in two rounds. Participants were experts in nutrition (24), education (14), and cooking (2), selected with the following inclusion criteria: outstanding professional career; interest shown in their knowledge area, and expertise in healthy eating education. The 40 experts in the first round were reduced to 37 in the second round. The questionnaire was mailed in the first round and the results were sent to establish priorities in the second round. The analysis was done with descriptive statistics (%). Consensus was reached if \geq 75th percentile. Cronbach's alpha coefficient was used to analyze internal consistency, which was considered good for an alpha value higher than 0.7, and moderate for values between 0.6 and 0.7.

Results: there was 90 % consensus for food habits, culinary skills, and methodologies. In food habits experts prioritized improving access to healthy food and curricular changes at school. In culinary skills they agreed on healthy breakfast and healthy snack preparations; in methodologies the consensus was to educate in healthy eating at breakfast and lunch at school, and on participative activities such as cooking workshops.

Conclusions: the Delphi method was useful to obtain consensus and priorities on the methodologies to educate adolescents in healthy eating.

Keywords:

Delphi method.
Healthy eating.
Nutrition education.
Adolescents.

Recibido: 29/10/2019 • Aceptado: 10/05/2020

Agradecimientos: Este estudio fue financiado por el proyecto Enlace para Investigación y Desarrollo de la Vice Rectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Chile (VID). Número de subvención: ENL009/2017.

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

Vio F, Olaya M, Fuentes-García A, Lera L. Método Delphi para consensuar metodologías educativas para promover la alimentación saludable en adolescentes. Nutr Hosp 2020;37(4):838-849

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02922>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Fernando Vio. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. El Líbano 5524, 7830489 Macul, Santiago de Chile, Chile
e-mail: fvio@inta.uchile.cl

INTRODUCCIÓN

Considerando el aumento de la obesidad en el mundo (1), existen numerosas investigaciones sobre metodologías para cambiar hábitos alimentarios en escolares menores de 10 años. Sin embargo, no existe una cantidad de investigación similar en grupos de adolescentes (2).

La adolescencia es un período importante para planificar el proyecto de vida en que los adolescentes enfrentan nuevos cambios y desafíos, debiendo tomar decisiones autónomas sobre su vida, incluyendo la alimentación (3). Para ello no han existido políticas públicas adecuadas que apoyen los cambios hacia una alimentación saludable que deberían hacer los adolescentes para prevenir y mejorar su salud, lo cual va a ser determinante en su vida futura. La adolescencia es una excelente oportunidad para fomentar la adquisición de hábitos saludables que puedan permanecer toda la vida como, por ejemplo, la actividad física (4). Por otra parte, el uso de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) son un medio importante para mejorar hábitos en la adolescencia por su uso frecuente en esta etapa de la vida (5). Para diseñar metodologías para cambiar hábitos en la adolescencia es necesario conocer la opinión de los propios adolescentes, lo cual se efectuó en un estudio previo mediante grupos focales (6). Con esta información es posible diseñar metodologías adecuadas acudiendo a grupos de expertos y usando el método Delphi para obtener consenso y priorizar estrategias metodológicas, como se hizo en grupos de preescolares (7) y escolares (8). El objetivo de este estudio es conocer la opinión de los expertos para consensuar y establecer prioridades sobre las mejores metodologías en términos de hábitos alimentarios, habilidades culinarias y educación nutricional con el fin de educar a los adolescentes en alimentación saludable. La hipótesis es que conociendo las mejores metodologías es posible mejorar los hábitos alimentarios de los adolescentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

El método Delphi se aplica mediante consultas repetidas a expertos hasta llegar a acuerdos. Esto se realiza vía e-mail y las opiniones son anónimas (9). Este estudio se realizó con dos rondas en Santiago de Chile entre agosto y noviembre de 2017.

PARTICIPANTES Y RECLUTAMIENTO

Se seleccionaron expertos en tres temas: nutrición, educación y cocina, con los siguientes criterios de inclusión: i) reconocimiento académico y profesional en su tema específico; ii) interés académico en su área de trabajo; iii) experiencia en toma de decisiones y iv) experiencia en programas relacionados con la alimentación saludable (10).

Se invitó a participar a 50 expertos, de los cuales 40 aceptaron (80 %), con un 82,5 % de mujeres y un 17,5 % de hombres. Del

total, un 60 % eran nutricionistas, 35 % educadores y 5 % chefs. En la primera ronda, el 100 % respondió al cuestionario y en la segunda ronda lo hizo un 92,5 %, lo cual es una excelente respuesta.

INSTRUMENTOS (CUESTIONARIOS)

Los cuestionarios fueron elaborados por los investigadores de acuerdo con los resultados de los grupos focales realizados previamente con adolescentes (6). Los principales hallazgos de los grupos focales fueron que sabían lo que había que comer para tener una alimentación saludable pero consumían todo lo contrario. Les gustaba cocinar pero preferían la comida rápida, que aumentaba los fines de semana cuando salían con amigos o familiares a centros comerciales. Todos tenían acceso a teléfonos celulares, tablets o computadoras y estaban abiertos a usarlos en campañas de alimentación saludable a través de mensajes, videos u otras aplicaciones. Los cuestionarios se elaboraron con preguntas abiertas y cerradas. Las preguntas cerradas estaban ordenadas de acuerdo con una escala Likert de 5 puntos, desde "acuerdo total" hasta "desacuerdo total". El cuestionario de la primera ronda tenía 41 preguntas distribuidas de la siguiente forma: a) hábitos alimentarios (4 preguntas); b) habilidades culinarias (9 preguntas) y c) metodologías educacionales (25 preguntas cerradas y 3 abiertas) (Anexo 1).

PROCEDIMIENTOS

El primer cuestionario se envió con un plazo de respuesta de 15 días. Las respuestas fueron analizadas por los investigadores para establecer los consensos y las preguntas donde no había acuerdo. Las preguntas abiertas fueron analizadas en detalle y sirvieron para reforzar los consensos de las preguntas cerradas. De acuerdo con este análisis, los investigadores reformularon el cuestionario con preguntas sobre las que había al menos un 90 % de consenso. Al darse cuenta de que había problemas en la comprensión de la priorización de los temas, los investigadores reformularon las preguntas en el segundo cuestionario, que tenía solo preguntas cerradas: 4 sobre hábitos alimentarios, 7 sobre metodologías educacionales y 9 sobre habilidades culinarias. El ranking de prioridades en la segunda ronda se hizo desde 1, la más alta prioridad, hasta el último número mayor como prioridad más baja (Anexo 2).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se hizo con estadística descriptiva. En la primera vuelta, los resultados se expresaron en porcentaje (%) para el "de acuerdo" o "muy de acuerdo". El criterio de consenso considerado como mínimo fue el percentil 75. En la segunda vuelta, los porcentajes se calcularon solo para las dos prioridades más altas, 1 y 2. Se utilizó el coeficiente alfa de Cronbach para analizar la consistencia interna en la segunda vuelta, considerándose buena cuando el valor del coeficiente alfa de Cronbach era mayor de 0,70 y moderada cuando estaba entre 0,60 y 0,70. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico STATA 14 para Windows (2011).

RESULTADOS

PRIMERA RONDA

Hábitos alimentarios: casi todos los expertos (95 %) estuvieron “de acuerdo” o “totalmente de acuerdo” con la posibilidad de cambiar los hábitos de los estudiantes de sexto a octavo año en todas las estrategias consultadas: a) cambios curriculares; b) inclusión de temas relacionados con la alimentación saludable; c) modificación de prácticas alimentarias en el colegio; d) mayor

acceso a alimentos saludables en el desayuno, colación o almuerzo, y e) uso de TIC (Fig. 1).

Habilidades culinarias: hubo más de un 90 % de consenso en las propuestas del grupo investigador, tales como: a) preparar un desayuno o colación saludable; b) lavar y cortar fruta para el consumo directo; c) preparar ensaladas crudas o cocidas, y d) preparar un plato saludable con diferentes ingredientes. El consenso fue del 80 % para la preparación de la comida tradicional y del 50 % para la preparación de pasta, ravióles y fideos (Fig. 2).

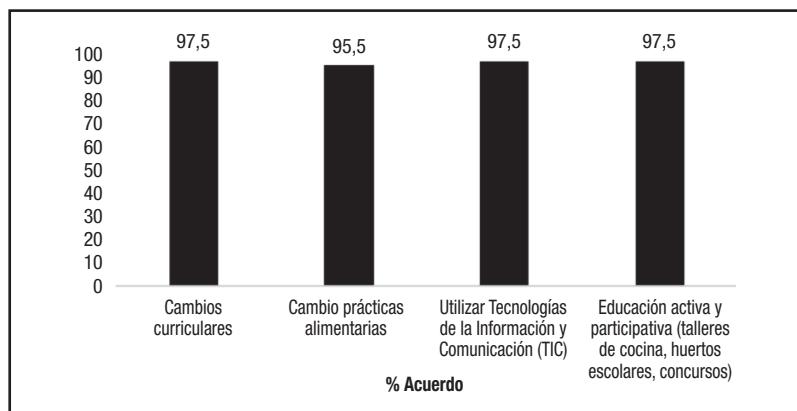


Figura 1.

Estrategias educacionales efectivas para el cambio de hábitos alimentarios en adolescentes (primera ronda).

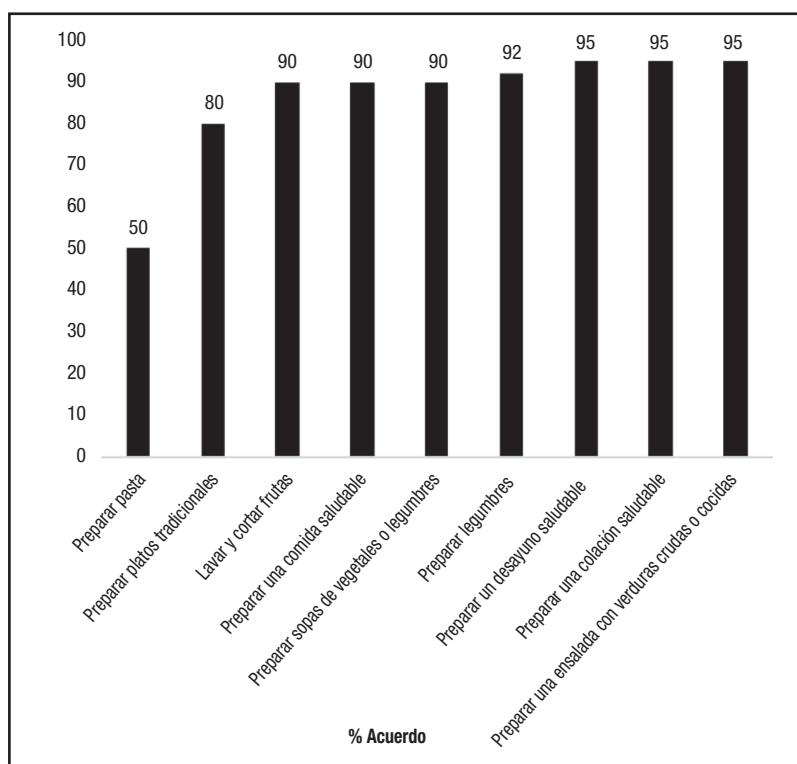
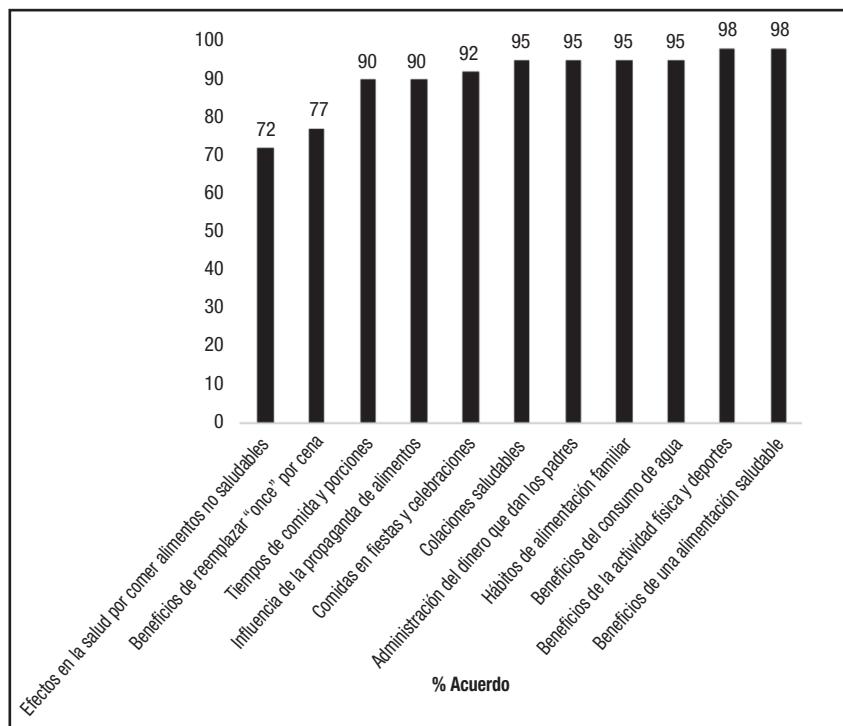


Figura 2.

Habilidades culinarias que los adolescentes deben aprender (primera ronda).

**Figura 3.**

Temas de las estrategias educacionales para adolescentes (primera ronda).

Estrategias educativas: en este punto también hubo consenso de más del 90 % en las estrategias propuestas, excepto en cambiar la hora del té en la tarde o "las once" (11) por un plato de comida saludable y la enseñanza de los efectos en la salud de una alimentación poco saludable (Fig. 3).

En el caso de las TIC para cambiar hábitos en adolescentes, hubo consenso en las propuestas de los investigadores, excepto en enviar recetas de cocina por medios electrónicos (Tabla I).

En las preguntas abiertas, los expertos sugirieron que los adolescentes deberían formar parte desde el inicio en el diseño y la ejecución de las estrategias, tomando muy en cuenta la influencia de sus pares y de la necesidad de incluir a los padres en la intervención, lo cual se ha demostrado fundamental para el éxito de cualquier iniciativa de cambio de hábitos en el ámbito de la alimentación saludable. Los expertos también resaltaron la importancia de que las estrategias fuesen interactivas, atractivas, con impacto en el corto plazo, con información precisa y utilizando un lenguaje apropiado para los adolescentes.

SEGUNDA RONDA

Hábitos alimentarios: la primera prioridad que apareció fue cambiar las prácticas alimentarias en el colegio, como la de tener un mayor acceso y variedad de alimentos saludables en el desayuno, la colación y el almuerzo. Segundo, la incorporación de los temas de alimentación saludable en el currículum, donde no están presentes hoy día. Tercero, una educación activa y participativa,

Tabla I. Características de las tecnologías de información y comunicación (TIC) como estrategia educacional para modificar hábitos alimentarios en adolescentes (primera ronda) ($n = 40$)

Características	Acuerdo (%)	Mediana (P50)
Juegos interactivos	95,0	5,0
Recetas saludables escritas para TIC	57,0	4,0
Tutoriales sobre recetas fáciles, saludables y agradables al paladar	97,0	5,0
Tutoriales de actividad física	100,0	5,0
Información personal sobre recomendaciones nutricionales de acuerdo con peso, talla, edad y sexo	82,5	4,5
Esquemas y tiempos de comidas	92,0	5,0
Información nutricional de los alimentos	95,0	5,0

como talleres de cocina, huertos escolares y concursos, y cuarto, el uso de las TIC (Fig. 4). En estos temas se encontró una baja consistencia interna en las respuestas (α de Cronbach = 0,54).

Habilidades culinarias: hubo consenso en desarrollar dos habilidades culinarias importantes: preparar un desayuno saludable (83,8 %) y una colación saludable (70,3 %). Los expertos le dieron

una baja prioridad a la preparación de pastas, platos tradicionales y sopas (Fig. 5), lo cual confirma lo encontrado en la primera vuelta. En esta dimensión se encontró una adecuada consistencia interna en las respuestas (alfa de Cronbach = 0,74).

Metodologías educacionales: los expertos priorizaron las actividades relacionadas con aprovechar el tiempo del desayuno y

el almuerzo para realizar actividades educativas con los alumnos (56,7 %). En segundo lugar, priorizaron los talleres de cocina realizados por nutricionistas u otros profesionales (54,1 %), y en tercer lugar los mensajes educativo-comunicacionales a través de las TIC (40,5 %) (Fig. 6). Este ítem tuvo una adecuada consistencia interna (alfa de Cronbach = 0,75).

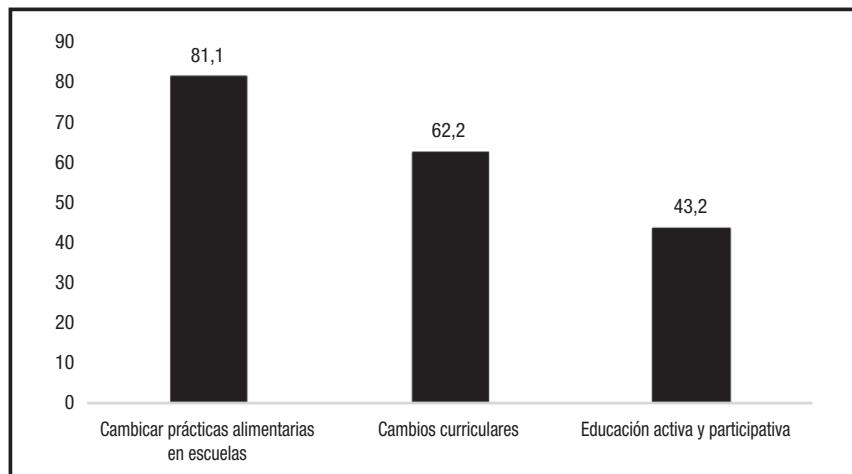


Figura 4.

Estrategias efectivas para modificar hábitos alimentarios en adolescentes (segunda ronda).

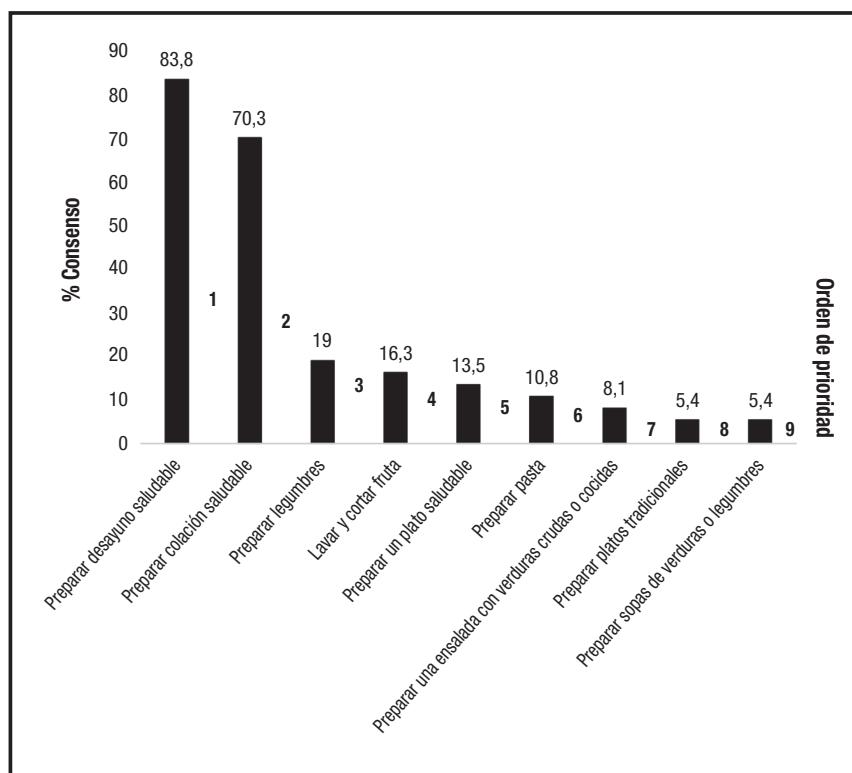
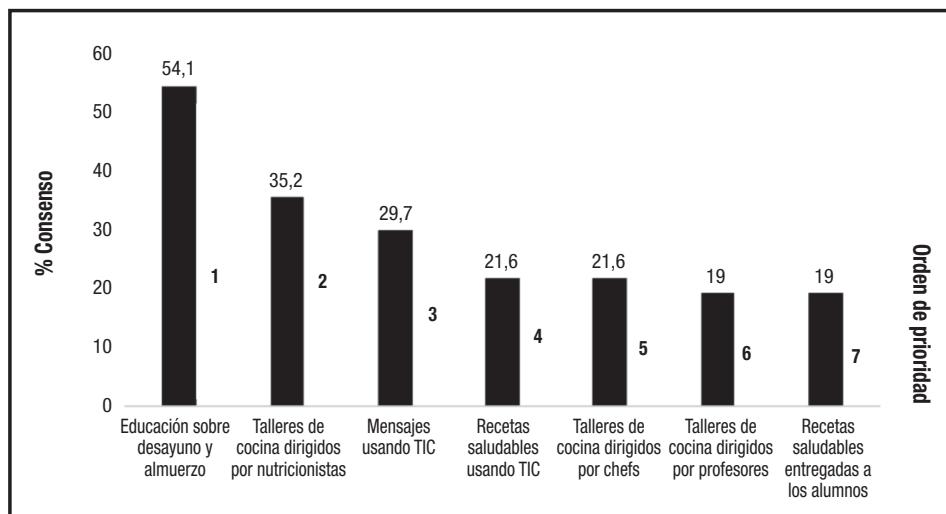


Figura 5.

Prioridades en habilidades culinarias.

**Figura 6.**

Prioridades de las metodologías educacionales sobre alimentación saludable.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue buscar el consenso de expertos acerca de cuáles son las mejores metodologías para educar a los adolescentes en alimentación saludable para cambiar sus hábitos. Se utilizó el método Delphi, que se ha aplicado en muchas áreas, incluida la educación (12). Para ello se consultó a un grupo de expertos en nutrición, educación y cocina acerca de cuáles eran las mejores metodologías y los temas que deberían ser prioritarios. Hubo consenso en la mayor parte de las estrategias y temas presentados por los investigadores. En relación a los hábitos alimentarios, el consenso fue que, para generar cambios en los adolescentes, estos temas tenían que estar incorporados en la malla curricular con un amplio acceso a alimentos saludables como frutas y verduras en el desayuno, colación y almuerzo, lo que no sucede en la actualidad. Esto coincide con investigaciones internacionales que recomiendan modificar el entorno escolar, aumentar la oferta de productos saludables y eliminar la comida poco saludable de las escuelas (13).

Por otra parte, el uso de las TIC tuvo un alto consenso en la primera vuelta (97,5 %), si bien en la segunda vuelta disminuyó su prioridad. Esto pudo ser por la edad de los expertos ($\text{promedio } \pm \text{DE}: 36,4 \pm 10,5$), ya que los jóvenes valoran más las TIC que las personas mayores. Un estudio previo de los autores (6) demostró que los profesores mayores de 40 años usaban menos las TIC. Una revisión sistemática reciente concluyó que las intervenciones de largo plazo con exposiciones frecuentes a las TIC, y que tienen un componente teórico dirigido a un solo cambio de comportamiento saludable, tienden a ser más exitosas (14). Los expertos concuerdan en que los adolescentes deben desarrollar habilidades culinarias para mejorar sus hábitos alimentarios, priorizando las preparaciones del desayuno y de las colaciones saludables. Esto aumentaría la presencia y participación de los

adolescentes en la cocina, el conocimiento y la preferencia por alimentos saludables, como quedó demostrado en un estudio experimental que fortaleció las habilidades culinarias de los estudiantes (15).

Acerca de los beneficios de cambiar las “once” por un plato de comida saludable en la noche, no hubo consenso por el hábito generalizado de la población chilena, donde un 90 % ha cambiado la comida de la noche por pan con agregados muy poco saludables, siendo esta la principal comida del día (16), a pesar de sus efectos nocivos para la salud (11).

En cuanto a las metodologías para llevar adelante la educación sobre la alimentación saludable, los expertos priorizan la educación participativa y experimental. Estas metodologías incluyen actividades en la escuela dirigidas por profesores y profesionales en estrecha colaboración con los adolescentes, tales como talleres de cocina, concursos y participación activa en la sala de clase y durante el desayuno y almuerzo (17).

Entre las fortalezas del estudio está el hecho de que se basó en un estudio previo de grupos focales en adolescentes (6) que aportó los temas relevantes para ser tratados con los expertos con el método Delphi, el cual ya había sido utilizado por los investigadores con preescolares hasta segundo de básica (7) y en escolares de tercero a sexto grado (8), comprobándose que es un método útil para establecer consensos y prioridades. Además, los expertos fueron seleccionados con criterios claros (10) en tres áreas del conocimiento: nutrición, educación y cocina. Su buen nivel quedó demostrado por su alta participación y tasa de respuestas en las dos vueltas (100 y 92 % de respuestas, respectivamente).

Entre las limitaciones del estudio estuvo la mala comprensión de los expertos acerca de cómo construir un ranking de prioridades, lo cual se reformuló para la segunda vuelta, lo que permitió obtener un resultado adecuado en cuanto a consenso y prioridades.

La educación de los adolescentes en el tema de la alimentación saludable es compleja. Sin embargo, es un grupo de edad que requiere una intervención urgente para que se mantengan hábitos saludables en la edad adulta, ya que existe evidencia de que los hábitos adquiridos en la adolescencia pueden permanecer en el tiempo (3). El método Delphi es una herramienta que permite recolectar información de un grupo de expertos, llegar a un consenso y establecer prioridades que

sean útiles para tomar decisiones en temas específicos. En nuestro caso, este método fue útil para encontrar las metodologías más efectivas para educar a los adolescentes en los hábitos de alimentación saludable. Al igual que en estudios previos y en las recomendaciones internacionales, los resultados sugieren que las actividades prácticas y participativas son las más efectivas, junto con los cambios en el currículum y en el entorno escolar (18).

ANEXO 1.

CUESTIONARIO DELPHI PARA EXPERTOS EN EL ÁREA DE ALIMENTACIÓN, NUTRICIÓN, EDUCACIÓN Y GASTRONOMÍA

Datos personales del experto (a):

Nombre _____ Edad _____

Institución y cargo actual _____

E-mail _____ Teléfonos _____

INTRODUCCIÓN

Este cuestionario corresponde a la primera ronda del método Delphi. Está organizado en 4 capítulos temáticos con el fin de obtener el consenso del panel de expertos para el desarrollo de una estrategia educativa que permita mejorar los hábitos de alimentación de los adolescentes de sexto a octavo año de educación básica.

Los temas a tratar son los siguientes:

1. Hábitos alimentarios
2. Habilidades culinarias
3. Metodologías educativas
4. Guías alimentarias

El cuestionario está compuesto por 50 preguntas cerradas y dos preguntas abiertas. En las preguntas cerradas, Ud. deberá colocar una puntuación dentro de un rango establecido de 1 a 5 (donde: 5 = total acuerdo, 4 = de acuerdo, 3 = indiferente, 2 = en desacuerdo y 1 = en total desacuerdo) o establecer prioridades donde la mayor prioridad será 1 y la menor 4 (P21 a P24) u 11 (P41 a P51).

Para cualquier consulta acerca del cuestionario, por favor dirigirse a:

- Fernando Vio, fvio@inta.uchile.cl
- Marcela Olaya, marcela_olaya06@hotmail.com

1. HÁBITOS ALIMENTARIOS

En los adolescentes se resaltan hábitos de alimentación como omitir el desayuno o consumir algo ligero en este tiempo de comida; consumir alimentos de paquete en las colaciones; tomar doble almuerzo; horarios de comida no establecidos; cambios de alimentación los fines de semana y reemplazo de la cena por las once y alto consumo de alimentos no saludables. Teniendo en cuenta lo anterior, Ud. considera que:

N.º	Pregunta	1 Total desacuerdo	2 Desacuerdo	3 Indiferente	4 De acuerdo	5 Total acuerdo
P01	¿Es posible cambiar estos hábitos en alumnos de 6º a 8º básico?					
P02	¿Es posible cambiar estos hábitos en los alumnos con el actual currículo escolar?					
P03	Modificando prácticas alimentarias en la escuela (acceso a alimentos saludables en las colaciones, variedad de alimentos en desayunos y almuerzos), ¿es posible cambiar hábitos de alimentación en los alumnos?					
P04	¿Las tecnologías para la información y la comunicación son útiles para cambiar hábitos de alimentación?					
P05	Mediante educación activa-participativa por parte de los mismos adolescentes, ¿es posible superar las barreras de alimentación saludable en los adolescentes?					
P06	Si se implementara una aplicación informática interactiva dirigida a adolescentes, ¿es posible cambiar hábitos de alimentación en este grupo de edad?					

2. HABILIDADES CULINARIAS

2.1. En su opinión, ¿qué habilidades culinarias debe tener un adolescente para mejorar su alimentación?

N.º	Pregunta	1 Total desacuerdo	2 Desacuerdo	3 Indiferente	4 De acuerdo	5 Total acuerdo
P07	Preparar un desayuno saludable (fruta + 1 porción de pan con agregado de palta o tomate + lácteo + huevo)					
P08	Preparar una colación saludable (fruta, yogur con cereal, sándwich saludable)					
P09	Preparar y trozar fruta					
P10	Preparar verduras crudas o cocidas					
P11	Preparar un plato saludable con carne, pollo, pescado, pavo + ensalada + quinoa, arroz o fideos					
P12	Preparar legumbres como porotos, lentejas, arveja, garbanzo					
P13	Preparar platos tradicionales chilenos como charquicán, cazuela, carbonada, etc.					
P14	Preparar sopas de verduras, legumbres o cereales					
P15	Preparar pastas como fideos, tallarines, ravióles y otros					

3. METODOLOGÍAS EDUCATIVAS

3.1. ¿Qué metodologías educativas deberían utilizarse con los adolescentes para generar cambios de hábitos alimentarios?

N.º	Pregunta	1 Total desacuerdo	2 Desacuerdo	3 Indiferente	4 De acuerdo	5 Total acuerdo
P16	Enseñanza con libros de recetas en clase					
P17	Enseñanza de preparación de recetas saludables mediante el uso de las TIC					
P18	Talleres de cocina dirigidos por profesores					
P19	Talleres de cocina dirigidos por nutricionistas u otros profesionales					
P20	Talleres de cocina dirigidos por chefs profesionales					

3.2. De las siguientes metodologías educativas a realizar en la escuela para crear hábitos de alimentación saludables en los alumnos de 6º a 8º básico, priorice las actividades que Ud. considere efectivas, siendo de mayor prioridad el número 1 y de menor prioridad el número 4.

N.º	Pregunta	Prioridad
P21	Entrega de recetas de alimentación saludables a los alumnos	
P22	Aprovechar el horario de desayuno y almuerzo, realizar actividades de habilidades culinarias y alimentación saludables por los mismos alumnos	
P23	Talleres grupales de cocina con los alumnos	
P24	Mensaje educativo-comunicacionales a través del uso de TIC en teléfonos celulares e internet	

3.3. ¿Cuáles de estos temas cree Ud. importante incluir en la estrategia educativa sobre alimentación y nutrición dirigida a los adolescentes?

N.º	Pregunta	1 Total desacuerdo	2 Desacuerdo	3 Indiferente	4 De acuerdo	5 Total acuerdo
P25	Efectos en la salud por exceso del consumo de alimentos no saludables					
P26	Tiempos, horarios y porciones de alimentos					
P27	Colaciones saludables para la escuela					
P28	Manejo del dinero					
P29	Alimentación en celebraciones, reuniones de pares y fines de semana					
P30	Beneficios del consumo de agua					
P31	Beneficios de un desayuno saludable					

3.4. Al diseñar una estrategia educativa para modificar hábitos de alimentación en adolescentes, ¿qué características considera Ud. que deberían tener las TIC?

N.º	Pregunta	1 Total desacuerdo	2 Desacuerdo	3 Indiferente	4 De acuerdo	5 Total acuerdo
P32	Juegos interactivos					
P33	Recetas saludables escritas					
P34	Tutoriales de recetas rápidas, ricas y saludables					
P35	Tutoriales de actividad física					
P36	Ficha de información que incluya peso, talla, edad, sexo y recomendaciones para su edad					
P37	Información de los beneficios de diferentes deportes					
P38	Horario y tiempos de comida					
P39	Información nutricional de alimentos de la temporada (estaciones)					
P40	¿Qué otras características considera Ud. que deberían tener las TIC como estrategia educativa para los adolescentes? _____ _____ _____					

4. GUÍAS ALIMENTARIAS

4.1. Con el fin de difundir los mensajes de las guías alimentarias en una nueva estrategia educativa, ¿qué mensajes priorizaría para los adolescentes como población objetivo?

N.º	Pregunta	Escala de 1 a 11
P41	Para tener un peso saludable, come sano y realiza actividad física diariamente	
P42	Pasa menos tiempo frente al computador o la tele y camina a paso rápido, mínimo 30 minutos al día	
P43	Come alimentos con poca sal y saca el salero de la mesa	
P44	Cuida tu corazón evitando frituras y alimentos con grasa como cecinas y mayonesa	
P45	Come 5 veces verduras y frutas frescas de distintos colores cada día	
P46	Para fortaleces tus huesos, consume 3 veces al día lácteos bajos en grasa y azúcar	
P47	Para mantener sano tu corazón, come pescado al horno o a la plancha 2 veces por semana	
P48	Consume legumbres al menos dos veces por semana, sin mezclarlas con cecinas	
P49	Para mantenerte hidratado, toma 6 a 8 vasos de agua al día	
P50	Lee y compara las etiquetas de los alimentos y prefiere los que tengan menos grasas, azúcar y sal (sodio)	
P51	Para tener un peso saludable, come sano y realiza actividad física diariamente	
P52	¿Qué otros mensajes considera Ud. que deberían incluirse en las TIC como metodología de intervención educativa para adolescentes? _____ _____ _____	

ANEXO 2.

SEGUNDA RONDA DE CONSULTAS

Este cuestionario corresponde a la segunda ronda del método Delphi, que busca obtener el consenso del panel de expertos en torno al diseño de una estrategia educativa utilizando las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para apoyar el cambio de hábitos de alimentación en los adolescentes de sexto a octavo año de educación básica.

En la primera ronda recibimos 40 cuestionarios con sus respuestas. En general, hubo consenso en las opiniones. En las tres preguntas abiertas (P21, P32 y P41) hubo un aporte de ideas importantes e interesantes para el objetivo del estudio.

En esta segunda ronda queremos solicitar su opinión sobre estos mismos aspectos a través de la jerarquización de lo preguntado. Para ello, cada pregunta tiene dos columnas. La primera muestra el porcentaje de acuerdo y el total de acuerdo que hubo en la primera ronda. La segunda está en blanco para que Ud. las priorice: a la que considera más importante le pone un 1, a la segunda en importancia un 2, y así hasta llegar a la menos importante. Es decir, la jerarquización se organiza de 1 en adelante, siendo el 1 la primera prioridad, el 2 la segunda prioridad, y así sucesivamente.

1. HÁBITOS ALIMENTARIOS

Con el fin de transmitir la alimentación saludable a los adolescentes, le solicitamos que ordene de 1 a 4 las siguientes estrategias según su prioridad para ser efectivas, siendo 1 la más prioritaria y 4 la menos prioritaria.

N.º	Pregunta	% de acuerdo y total acuerdo	Orden de prioridad (1 más prioritario y 4 menos prioritario)
P01	Cambios en el actual currículo escolar, incorporando temas de alimentación saludable.	97,5	
P02	Modificando las prácticas alimentarias en la escuela (acceso a alimentos saludables en las colaciones, variedad de alimentos en desayunos y almuerzos).	95,0	
P03	Uso de las tecnologías de la información y la comunicación interactiva dirigida a adolescentes.	97,5	
P04	Educación activa-participativa por parte de los mismos adolescentes (talleres de cocina, huertos escolares, concursos).	97,5	

2. HABILIDADES CULINARIAS

De acuerdo con su criterio como experto, por favor jerarquice las siguientes habilidades culinarias desde la más importante (número 1) a la menos importante (número 9) según las capacidades de los adolescentes (10 a 14 años).

N.º	Pregunta	% de acuerdo y total acuerdo	Orden de importancia (1 más prioritario y 9 menos prioritario)
P05	Preparar un desayuno saludable (fruta + 1 porción de pan con agregado de palta o tomate + lácteo + huevo)	95	
P06	Preparar una colación saludable (fruta, yogur con cereal, sándwich saludable)	95	
P07	Lavar y trocear la fruta	90	
P08	Preparar una ensalada con verduras crudas o cocidas, lavándolas bien y aliñándolas	95	
P09	Preparar un plato saludable con carne, pollo, pescado, pavo + ensalada + quinoa, arroz o fideos	90	
P10	Preparar legumbres como porotos, lentejas, arveja, garbanzo	92	
P11	Preparar platos tradicionales chilenos como charquicán, cazuela, carbonada, etc.	80	
P12	Preparar sopas de verduras, legumbres o cereales	90	
P13	Preparar pastas como fideos, tallarines, ravióles y otros	50	

3. METODOLOGÍAS EDUCATIVAS

Respecto a la jerarquización de las metodologías educativas, en la primera ronda no hubo consenso, por lo que se debe repetir la pregunta.

De las siguientes metodologías educativas a realizar en la escuela para mejorar los hábitos de alimentación saludables en los alumnos de 6º a 8º de básica, coloque el número 1 frente a la que usted considera “más efectiva”, un 2 frente a la siguiente más efectiva, y así sucesivamente hasta poner un número 7 frente a aquella que considera “menos efectiva”. Señale un número diferente para cada estrategia.

N.º	Pregunta	Orden de prioridad (1 más prioritario y 7 menos prioritario)
P14	Entrega de recetas de alimentación saludables a los alumnos	
P15	Aprovechar el horario de desayuno y almuerzo para realizar actividades de educación sobre alimentación saludable	
P16	Enseñanza de la preparación de recetas saludables mediante el uso de TIC	
P17	Mensajes educativo-comunicacionales a través del uso de TIC en teléfonos celulares e internet	
P18	Talleres de cocina dirigidos por profesores	
P19	Talleres de cocina dirigidos por nutricionistas u otros profesionales	
P20	Talleres de cocina dirigidos por chefs profesionales	

Agradecemos nuevamente su opinión y el tiempo de dedicado a diligenciar este cuestionario, ya que es de gran importancia su aporte para el cumplimiento de los objetivos.

BIBLIOGRAFÍA

- The GBD 2015 Obesity Collaborators*. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *NEJM* 2017;377:13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- Muzaffar H, Metcalfe JJ, Fiese B. Narrative review of culinary interventions with children in schools to promote healthy eating: directions for future research and practice. *Curr Dev Nutr* 2018;2:nzy016. DOI: 10.1093/cdn/nzy016
- Siegel DJ, ed. Brainstorm: The Power and Purpose of the Teenage Brain. New York, NY: Penguin Group; 2013.
- Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, Blakemore SJ, Dick B, Ezech AC, et al. Adolescence: a foundation for future health. *The Lancet* 2012;379:1630-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60072-5
- De Niet J, Timman R, Bauer S, van den Akker E, de Klerk C, Kordy H, et al. Short message service reduces dropout in childhood obesity treatment: a randomized controlled trial. *Health Psychology* 2012;31:797-805. DOI: 10.1037/a0027498
- Vio F, Olaya M, Yañez E, Montenegro E. Adolescents' perception of dietary behaviour in a public school in Chile. *BMC Public Health* 2020;20(1):803. DOI: 10.1186/s12889-020-08908-x
- Vio F, Lera L, Fuentes-García A, Salinas J. Delphi method to identify education material on healthy food for teachers, school-age children and their parents. *Arch Latinoam Nutr* 2012;62:275-82.
- Vio F, Lera L, Fuentes-García A, Salinas J. Delphi method to get consensus about education methodologies in healthy eating for third to fifth school-age children, their parents and teachers. *Nutr Hosp* 2016;33:801-7.
- Bloor M, Wood F eds. Keywords in qualitative methods. London, UK: SAGE Publications; 2006. DOI: 10.4135/9781849209403
- Rodríguez JM, Aldana L, Villalobos N. Método Delphi para la determinación de prioridades de ciencia e innovación tecnológica. *Rev Cub Med Militar* 2010;39:38-46.
- Valentino G, Acevedo M, Villalba C, Álamos M, Orellana L, Adasme M, et al. La ingesta de “once”, en reemplazo de la cena, se asocia al riesgo de presentar síndrome metabólico. *Rev Med Chile* 2019;147:693-702. DOI: 10.4067/S0034-98872019000600693
- Rana JH, Sullivan A, Brett M, Weinstein AR, Atkins KM, SaT Delphi Working Group. Defining curricular priorities for student-as-teacher programs: A National Delphi Study. *Medical Teacher* 2017;259-66. DOI: 10.1080/0142159X.2017.1401216
- Hawkes C, Smith TG, Jewell J, Wardle J, Hammond RA, Friel S, et al. Smart food policies for obesity prevention. *The Lancet* 2015;385:2410-21. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61745-1
- do Amaral E, Melo GR, de Carvalho Silva Vargas F, Martins dos Santos Chagas C, Toral N. Nutritional interventions for adolescents using information and communication technologies (ICTs): A systematic review. *PLoS One* 2017;12(9):e0184509. DOI: 10.1371/journal.pone.0184509
- Jarpe-Ratner E, Folkens S, Sharma S, Daro D, Edens NK. An Experiential Cooking and Nutrition Education Program Increases Cooking Self Efficacy and Vegetable Consumption in Children in Grades 3-8. *J Nutr Educ Behav* 2016;48:697-705. DOI: 10.1016/j.jneb.2016.07.021
- Universidad de Chile. Encuesta Nacional de Consumo Alimentario (ENCA) Informe Final; 2010. Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME_FINAL.pdf.
- Fierro MJ, Salinas J, Lera L, González CG, Vio del Río F. Impact of a teachers' program on food habits and culinary skills in Chilean public schools. *Nutr Hosp* 2019;36:441-8.
- Hawkes C, Ruel M, Salm L, Sinclair B, Branca F. Double-duty actions: seizing programme and policy opportunities to address malnutrition in all its forms. *The Lancet* 2020;395(10218):142-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32506-1



Trabajo Original

Otros

*In vivo assessment of the protection conferred by β-glucans from *Pleurotus ostreatus* against the harmful effects of acrylamide intake (Part I)*

*Evaluación in vivo de la protección que confieren los β-glucanos de *Pleurotus ostreatus* frente a los efectos nocivos de la ingestión de acrilamida (Parte I)*

Blanca R. Aguilar-Uscanga¹, Adriana Cavazos-Garduño¹, Josué R. Solis-Pacheco¹, Flavio Sandoval-García², Rosa E. Navarro-Hernández² and Julio C. Serrano-Niño¹

¹Department of Pharmacobiology. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara. Guadalajara. Jalisco, México.

²Department of Clinical Medicine & Instituto de Investigación en Reumatología y del Músculo Esquelético (IIRSM). Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara. Jalisco, México

Abstract

Introduction: acrylamide is formed in food through Maillard's reaction during thermal processing, and has been shown to be neurotoxic in humans, and a possible carcinogen. Studies have shown that β-glucans from *Pleurotus ostreatus* have diverse biological properties such as antioxidant and anticancer activities.

Objective: the aim of this work was to evaluate the protective effect of β-glucans from *Pleurotus ostreatus* against the harmful effects of acrylamide consumption in mice.

Methods: β-glucans were obtained by alkaline-acid hydrolysis of *Pleurotus ostreatus*, and the content was characterized by liquid chromatography. To evaluate the effect of β-glucans on the expression of glutathione, Balb/c mice were used, and 4 test groups were established. All groups were fed normally, and the groups treated with acrylamide were administered the compound intragastrically at a concentration of 50 µg/mL; β-glucans were administered at a concentration of 50 µg/mL.

Keywords:

Protection.
Acrylamide.
β-glucans. Enzyme activity. Toxicity.

Results: mice exposed to acrylamide showed a marked variation in the activity of glutathione enzymes in the liver. Significant differences ($p < 0.05$) were only found in the expression of glutathione transferase, which was increased almost 3 times in the group treated with β-glucans as compared with the control group, and 1.5 times as compared with the group treated with acrylamide.

Conclusions: the results show that β-glucans could act by increasing the activity of enzymes involved in xenobiotic detoxification, thus protecting the biological system against the harmful effects caused by acrylamide intake.

Resumen

Introducción: la acrilamida se forma en los alimentos a través de la reacción de Maillard durante el proceso térmico, y ha demostrado ser neurotóxica en humanos y un posible carcinógeno. Algunos estudios han demostrado que los β-glucanos de *Pleurotus ostreatus* tienen diversas propiedades biológicas, como actividades antioxidantes y anticancerígenas.

Objetivo: el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto protector de los β-glucanos de *Pleurotus ostreatus* contra los efectos nocivos por consumo de acrilamida en ratones (prueba *in vivo*).

Métodos: los β-glucanos se obtuvieron por hidrólisis ácido-alcalina de *Pleurotus ostreatus* y su contenido se caracterizó por cromatografía líquida. La oxidación de los lípidos se evaluó mediante el método de TBARS, y para evaluar el efecto de los β-glucanos en la expresión de glutatión se usaron ratones Balb/c, y se establecieron 4 grupos de prueba. Todos los grupos fueron alimentados normalmente; a los grupos tratados con acrilamida, esta se les administró intragástricamente en una concentración de 50 µg/ml, y los β-glucanos en una concentración de 50 µg/ml.

Resultados: en el presente trabajo, los ratones expuestos a acrilamida mostraron una marcada variación en la actividad de las enzimas de glutatión determinadas en el hígado. Solo se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) en la expresión de glutatión-transferasa, que aumentó casi 3 veces en el grupo tratado con β-glucano en comparación con el grupo de control, y 1.5 veces con respecto al grupo tratado con acrilamida.

Conclusiones: los resultados muestran que los β-glucanos podrían actuar como agentes antioxidantes que protegen el hígado contra el estrés oxidativo causado por la ingesta de acrilamida.

Palabras clave:

Protección.
Acrilamida.
β-glucanos. Actividad antioxidante.
Toxicidad.

Received: 14/01/2020 • Accepted: 24/04/2020

Acknowledgments: the authors kindly acknowledge to PRODEP from Mexico, for the support to this project.

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

Aguilar-Uscanga BR, Cavazos-Garduño A, Solis-Pacheco JR, Sandoval-García F, Navarro-Hernández RE, Serrano-Niño JC. *In vivo* assessment of the protection conferred by β-glucans from *Pleurotus ostreatus* against the harmful effects of acrylamide intake (Part I). *Nutr Hosp* 2020;37(4):850-854

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03001>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Julio César Serrano Niño. Department of Pharmacobiology. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara. Guadalajara. Jalisco, México

INTRODUCTION

In April 2002 the National Food Authority of Sweden published a study in which the presence of a carcinogen was reported for the first time in experimental animals, identified as acrylamide. The main mechanism for its formation in foods is through the Maillard reaction between reducing sugars (such as glucose or fructose) and the amino-terminus of asparagine during thermal processing ($T > 120$ °C) (1).

Thermally processed products are consumed in large proportions by the general population, since heat treatments increase the range of colors, flavors and aromas, and also favor the development of the desired sensory characteristics, thus offering tastier foods to consumers. However, warming also favors chemical reactions that could promote a reduction in the content of beneficial compounds, or even the formation of potentially toxic ones such as acrylamide (2,3).

The metabolism of acrylamide has been investigated in toxicokinetic studies in humans, rats, and mice. After ingestion, acrylamide is rapidly absorbed and distributed throughout the body. It can be found in many organs such as the thymus, liver, heart, brain, and kidneys (4), as well as in the human placenta (5) and in breast milk (6), being easily transferable to the fetus or the newborn. Acrylamide can be oxidized by cytochrome P4502E1 to epoxide glycidamide (2,3-epoxypropionamide) (7,8) or conjugated to glutathione (GSH) in order to be more easily eliminated in the urine (7).

One of the most important enzymatic complexes for the detoxification of acrylamide is the enzymatic complex of glutathione S-transferases (GST), which conjugates activated xenobiotics with glutathione. Thus, the induction of this enzyme complex could improve the detoxification and excretion of potentially harmful compounds. GST is generally involved in the detoxification of activated xenobiotics such as acrylamide, which is considered a highly reactive α,β -carbonyl compound (9). Studies have shown that the intake of xenobiotics in the diet affects GST levels, and consequently elimination (10). On the other hand, some studies have shown the ability of vegetables such as garlic, celery, and members of the Brassicaceae family, as well as fungal and yeast-derived β -glucans, to modulate GST levels (9,11-13).

β -glucans are glucose polymers found in the cell wall of cereal grains, particularly oat and barley, and of fungus such as *Pleurotus ostreatus*, which is a popular and important edible mushroom commercially cultivated worldwide due to the biological properties attributed to it (13). Therefore, the objective of this study was to evaluate the protection conferred by β -glucans from *Pleurotus ostreatus* against the harmful effects of acrylamide consumption *in vivo*.

METHODS

OBTENTION OF β -GLUCANS FROM *PLEUROTUS OSTREATUS*

The fungus was obtained from the culture collection belonging to the Industrial Microbiology Laboratory. Mature fungi were thoroughly

washed in distilled water, then dried and disinfected with ethanol (70% v/v) before extracting the β -glucans present in the cell wall.

β -glucans were obtained by the method described by Fleet and Manners (14), with some modifications made by Catley (15). After harvesting the fungus was milled to fractionate the fruiting body, which contains the β -glucans. Briefly, 1 g of fungus extract (pulverized) was put in contact with 10 mL of NaOH (4% w/v). The tubes were placed in a water bath at 80 °C for 4 hours. Subsequently, they were centrifuged at 5000 rpm for 20 min. The supernatant (alkali-soluble glucan-mannan) was separated from the insoluble glucan-chitin fraction (precipitate). The alkali-soluble fraction was separated from the insoluble fraction and 5 mL of CH₃COONa (2 M) were added. The samples were kept at 75 °C in a water bath. Subsequently, 100 mL of ethanol (96% v/v) were added and allowed to stand for 12 hours under refrigeration at 4 °C, after which time they were centrifuged at 5000 rpm for 20 minutes — the precipitate was discarded and the supernatant, which contains the β -glucans, was recovered.

The insoluble alkali material was re-extracted to recover the β -glucans by adding to the precipitate 5 mL of NaOH (6% w/v) at 80 °C for 3 hours. Then the samples were centrifuged at 5000 rpm for 20 minutes to separate the sediment from the supernatant. The supernatant was treated with 5 mL of CH₃COONa (2 M), and incubated at 75 °C for 2 hours. Subsequently, 100 mL of ethanol (96%) were added, allowing the samples to stand for 24 hours at 4 °C. The supernatants were pooled and passed to a dialysis membrane (Spectra/Pro, 12,000 to 14,000 MWCO). The samples were dialyzed at 4 °C for 24 hours with constant agitation at 70 rpm in a shaking incubator (Labtech), changing the solution of phosphate buffer (50 mM), pH 7.4 plus NaCl (0.2 M), every 8 hours. Finally, the dialyzed concentrate was ultrafiltered using a membrane of 3 kilodaltons MW (Spectra Por), and the fractions obtained were lyophilized and stored in freezing until their use.

INTAKE OF ACRYLAMIDE AND ADMINISTRATION OF β -GLUCANS

The experiment was performed with Balb/c male mice previously acclimated to and housed in plastic cages, and handled according to the Official Mexican Standard NOM-062-ZOO-1999. During the period of the experiment these mice were kept under conditions of 12:12 hours of light/darkness at a temperature of 25 °C, and were provided with water and feed *ad libitum*. For the evaluation of this part of the experiment 4 groups of mice were set up as depicted in table I. The group administered acrylamide and β -glucans was made to assess the effect of β -glucans upon the harmful effects of acrylamide, and the groups provided with β -glucans or with acrylamide alone were used to assess whether these compounds themselves had any effect on enzyme activity; the control group received none of the above. The amount of acrylamide and β -glucan was determined according to an estimate of the intake reported in other studies and adjusted at a concentration of 50 µg/kg of body weight (BW) for acrylamide, and at a dose 50 mg/kg per day of β -glucan.

Table I. Distribution of experimental groups

Experimental groups	Treatments
Group 1	Food + acrylamide
Group 2	Food + acrylamide + β -glucans
Group 3	Food + β -glucans
Group 4	Control, acrylamide- and β -glucan-free

DETERMINATION OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE, GLUTATHIONE REDUCTASE, AND GLUTATHIONE PEROXIDASE

To evaluate this part of the experiment the mice in the 4 experimental groups were sacrificed by guillotine cutting, and had their liver immediately removed. This was homogenized in Tris-HCl buffer (50 mM, pH = 8) containing sucrose (0.25 M) and phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) as protease inhibitor; fat was removed by homogenizing using cold centrifugation at high speed (4 °C, 10,000 g, 30 min) and filtration. The filtrate thus obtained was used for the determination of glutathione-S-transferase, glutathione reductase and glutathione peroxidase.

Commercial kits (Sigma Aldrich) were used to determine the activity of these enzymes. These kits provide the necessary reagents for a rapid measurement of glutathione transferase, glutathione reductase and glutathione peroxidase levels in tissue extracts, as well as in red cells and blood plasma.

STATISTIC ANALYSIS

A one-way analysis of the variance was used with the Tukey test using a confidence level of 95% to evaluate the differences between treatments.

RESULTS

β -GLUCANS FROM *PLEUROTUS OSTREATUS*

β -glucans were obtained by alkaline extraction and subsequent ultrafiltration from the whole body of mature and fresh fungi, from which 3.4 grams of extract equivalent to 6.3% of whole fungus were obtained. This extract had a concentration of β -glucans of 80%, determined by HPLC and calculated with a calibration curve constructed with different concentrations of β -glucan.

DETERMINATION OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE, GLUTATHIONE REDUCTASE, AND GLUTATHIONE PEROXIDASE

Figure 1 shows the activity of the enzyme glutathione peroxidase. This enzyme had a greater activity in the control group

(0.188 U/mL) as compared to the other groups evaluated. In the groups treated with β -glucans, with acrylamide + β -glucans, and with acrylamide an enzymatic activity of 0.120 U/mL, 0.113 U/mL, and 0.111 U/mL, respectively, was recorded and no significant differences ($p < 0.05$) were observed between them.

On the other hand, with respect to the enzyme glutathione reductase, the group in which the highest activity of this enzyme was observed was the group treated with acrylamide + β -glucans (2.484 U/mL); however, no significant differences between groups were observed because the control group had an activity of 2.407 U/mL, and the group treated with acrylamide alone had an activity of 2.395 U/mL; finally, the group with the lowest activity observed was the group treated with β -glucans alone, where activity was 1.885 U/mL. Glutathione reductase activities in the evaluated groups are depicted in figure 2.

Finally, regarding glutathione transferase, the group in which the highest activity of this enzyme was observed was the group

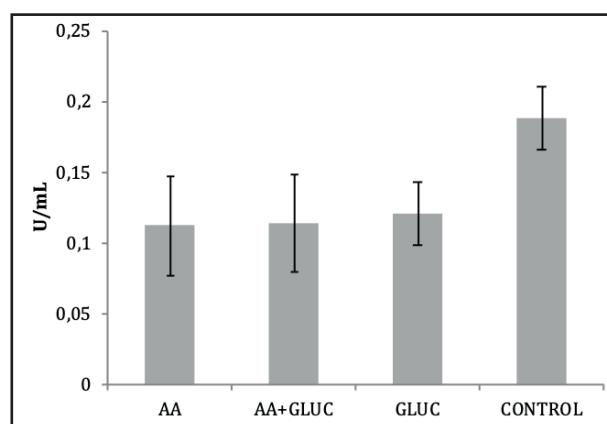


Figure 1.

Glutathione peroxidase activity in mice liver.

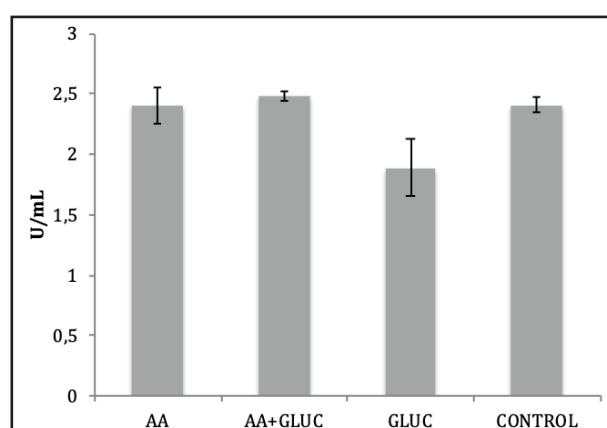
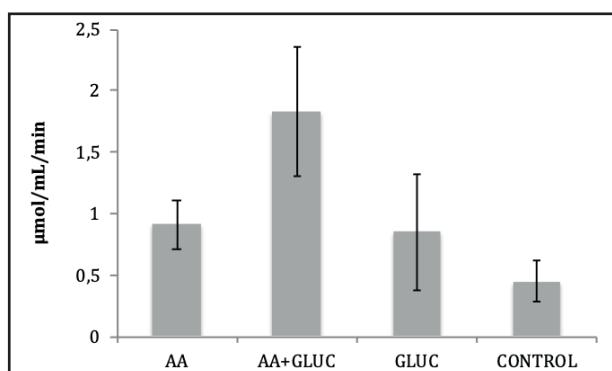


Figure 2.

Glutathione reductase activity in mice liver.

**Figure 3.**

Glutathione transferase activity in mice liver.

treated with acrylamide + β -glucans ($1.834 \mu\text{mol}/\text{mL}/\text{min}$); in figure 3, in the group treated with acrylamide and β -glucans enzymatic activity may be seen to increase in a statistically significant fashion when compared to the groups treated only with acrylamide or with β -glucans separately, and even when compared to the control group. That is an indication of the protection that β -glucans may offer by increasing the activity of the enzyme involved in the detoxification of acrylamide and other xenobiotics.

DISCUSSION

The family of enzymes that includes glutathione S transferase represents the main and most important group of enzymes involved in the phase-II metabolism of xenobiotics. This group of enzymes exhibits peroxidase activity and catalyzes the reduction of organic hydroperoxides. It has been shown that induction of these enzymes may occur as a result of the activity of both natural and synthetic agents, which represents a promising chemoprotective strategy. Studies in animals have shown that the levels of antioxidant enzymes depend on the availability of antioxidants in the diet, which can be acquired through consumption of vegetables such as garlic, celery, brassicas, and/or components of some organisms such as β -glucans from fungi and yeasts (16). It has been reported that the activity of many enzymes is reduced in the plasma and different organs because of acrylamide. In the present work the mice exposed to acrylamide showed a marked variation in the activity of glutathione-related enzymes as determined in the liver. It has been shown that the enzyme glutathione peroxidase offers protection against oxidation, and that organic compounds such as β -glucans could increase the activity of certain enzymes; however, our results indicate that this was not the case, since in the group treated with acrylamide there was no increase in the enzymatic activity of glutathione peroxidase, and in no group were significant differences observed regarding its activity. On the other hand, the enzyme glutathione reduc-

tase is very important since it is responsible for the reduction of glutathione, which is important in the reduction of the reactive oxygen species that cause oxidation. In relation to this enzyme, the group in which the highest activity was observed was the group treated with acrylamide + β -glucans (2.484 U/mL); however, no significant differences between groups were observed because the control group had an activity of 2.407 U/mL , and the group treated with acrylamide had an activity of 2.395 U/mL ; finally, the group with the lowest activity observed was the group treated with β -glucans only, with an activity level of 1.885 U/mL . The fact that no significant differences were found between the groups treated with β -glucans could be an indicative of the fact that β -glucans do not contribute to the increase seen in the activity of glutathione reductase, and therefore in the detoxification of acrylamide. Glutathione reductase activity in the evaluated groups is represented in figure 2. In 2011, Jayakumar et al. (17) reported that the enzymatic activity of glutathione reductase was reduced in the heart of Wistar rats treated with carbon tetrachloride; in addition, no significant differences were found between this group and the group treated with an extract of the fungus *Pleurotus ostreatus*. However, previously in 2010 the same group of researchers reported that the administration of an extract of the fungus *Pleurotus ostreatus* restored the activity of the enzyme glutathione reductase in elderly rats (18), and in the present work the administration of β -glucans from this fungus had no effect on the activity of the enzyme glutathione reductase. As there were no significant differences in activity between said group, the control group, and the group treated with acrylamide and glucans, it is possible that the null increase in this enzyme be due to extensive metabolism of acrylamide, which has been pointed out by Cui-Li et al. (19), who observed a similar behavior in Wistar rats treated with N-nitrosodimethylamine.

As regards the enzyme glutathione transferase, it is responsible for catalyzing the conjugation of reduced glutathione with a xenobiotic, which helps to protect cells and tissues against oxidative stress. In a study by Daggett et al. (20), they found that the activity of GST in the kidney increased from 1.3 times at 12 hours after a single injection to 4.2 times the control values after 7 days from the first of three daily injections of lead acetate. In the present work we found that the activity of GST was higher in the group 1 treated with acrylamide, and this activity was recorded in the liver, although it has been reported that the activity of many enzymes such as transaminases have been inhibited by acrylamide in the plasma and in different organs such as the liver and testes, this being due to the cellular damage caused by toxic substances, which is often accompanied by an increase in the permeability of the cell membrane, causing loss of enzymes through it (21).

CONCLUSIONS

The best increase in enzymatic activity was recorded for glutathione transferase, which is an enzyme responsible for catalyzing the conjugation of reduced glutathione with a xenobiotic.

It suggests that this polysaccharide may be useful for protection against the deleterious effects caused by acrylamide intake; however, further studies are required in order to elucidate the precise mechanism whereby β -glucans may be protective against acrylamide.

REFERENCES

- Lineback DR, Coughlin JR, Stadler RH. Acrylamide in foods: a review of the science and future considerations. *Ann Rev Food Sci Technol* 2012;3:15-35. DOI: 10.1146/annurev-food-022811-101114
- Capuano E, Fogliano V. Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural (HMF): A review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies. *LWT - Food Sci Technol* 2011;44:793-810. DOI: 10.1016/j.lwt.2010.11.002
- Daniali G, Jinap S, Hanifah NL, Hajeb P. The effect of maturity stages of banana on the formation of acrylamide in banana fritters. *Food Control* 2011;32:386-91. DOI: 10.1016/j.foodcont.2013.01.006
- Abramsson-Zetterberg L. The dose-response relationship at very low doses of acrylamide is linear in the flow cytometer-based mouse micronucleus assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ* 2003;535:215-22. DOI: 10.1016/S1383-5718(02)00322-4
- Schettgen T, Kutting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, et al. Trans-placental exposure of neonates to acrylamide-a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:213-6. DOI: 10.1007/s00420-003-0496-8
- Sorgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M. Acrylamide: increased concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans. *Cancer Therapy* 2002; 48:267-74. DOI: 10.1159/000069715
- Summer SCJ, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI. Role of cytochrome P4502E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem Res Toxicology* 1999;12:1110-6. DOI: 10.1021/tx990040k
- Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A Review. *J Agr Food Chem* 2003;51(16):4504-26.
- Lampe JW, Chen C, Li S, Prunty J, Grate MT, Meehan DE, et al. Modulation of human glutathione S-transferases by botanically defined vegetable diets. *Cancer Epidemiol Biomar* 2000;9(8):787-93.
- Sreenivasulu D, Balaji M. Acrylamide Induced Alterations in Glutathione S-Transferase And Glutathione Peroxidase Activity And DNA Damage In Rat Brain. *Int J Innov Res Adv Stud* 2016;3(10):291-4.
- Bobek P, Galbavy S. Effect of pleuran (β -D-glucan from Pleurotus ostreatus) on the antioxidant status of the organism and on dimethylhydrazine-induced precancerous lesions in rat colon. *Br J Biomed Sci* 2001;58(3):164-8.
- Sener G, Toklu H, Ercan F, Erkanli G. Protective effect of β -glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2005;5(9):1387-96. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.03.007
- Gaitán-Hernández R, Salmedes D, Pérez-Merlo R, Mata G. Manual práctico del cultivo de setas: Aislamiento, siembra y producción. Instituto de Ecología, A.C. Xalapa, Ver; 2006. p. 1-56.
- Fleet GH, Manners DJ. Isolation and Composition of an Alkali-soluble glucan from the cell walls of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Gen Microbiol* 1976;94:180-92. DOI: 10.1099/00221287-94-1-180
- Catley BJ. Isolation and analysis of cell walls. Yeast, A practical approach. Campbell and Duffus editorial. Washinton DC. E.U.A.; 1998. p. 163-184.
- Urek RO, Bozkaya LA, Tarhan L. The effects of antioxidant vitamin- and trace elements of Cu, SOD, CAT, GSH-Px, and LPO levels in chicken tissues. *Cell Biochem Funct* 2001;19:125-32. DOI: 10.1002/cbf.905
- Jayakumar T, Thomas PA, Sheu JR, Geraldine P. In-vitro and in-vivo anti-oxidant effects of the oyster mushroom Pleurotus ostreatus. *Food Res Int* 2011;44(4):851-61. DOI: 10.1016/j.foodres.2011.03.015
- Jayakumar T, Thomas PA, Geraldine P. An extract of the oyster mushroom, Pleurotus ostreatus, increases catalase gene expression and reduces protein oxidation during ageing in rats. *Chin J Integr Med* 2010;8(8):774-80. DOI: 10.3736/jcim201000808
- Cui K, Luo XL, Xu KY, Murthy, MRV. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(5):771-99. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.023
- Daggett DA, Oberley TD, Nelson SA, Wright LS, Kornguth SE, Siegel FL. Effects of lead on rat kidney and liver: GST expression and oxidative stress. *Toxicology* 1998;128(3):191-206. DOI: 10.1016/S0300-483X(98)00080-8
- Matsuoka M, Matsumura H, Igisu H. Creatine kinase activities in brain and blood: possible neurotoxic indicator of acrylamide intoxication. *Occup Environ Med* 1996;53(7):468-71. DOI: 10.1136/oem.53.7.468
- Awad ME, Abdel-Rahman MS, Hassan SA. Acrylamide toxicity in isolated rat hepatocytes. *Toxicol In Vitro* 1998;12:699-704. DOI: 10.1016/S0887-2333(98)00051-4



Trabajo Original

Otros

Sarcopenia and inflammation in patients undergoing hemodialysis *Sarcopenia e inflamación en pacientes sometidos a hemodiálisis*

Elane Viana Hortegal Furtado^{1,6}, Janete Daniel Alencar Alves², Elton Jonh Freitas Santos³, Liliane Carvalho Rodrigues Nunes⁴, Jacqueline Carvalho Galvão², Rafael Ferreira Nunes⁴, Dejane de Almeida Lula⁴, Suena Cristina Rodrigues de Carvalho², Ana Karina Teixeira da Cunha França^{1,6}, Elisângela Milhomem dos Santos⁵ and Alcione Miranda dos Santos^{1,2}

¹Postgraduate Program in Public Health. Public Health Department. Universidade Federal do Maranhão – São Luís. Maranhão, Brazil. ²Postgraduate Program in Health Science. Universidade Federal do Maranhão – São Luís. Maranhão, Brazil. ³Nephrology Department. Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – São Luís. Maranhão, Brazil. ⁴Nutrition Graduation. Universidade Federal do Maranhão – São Luís. Maranhão, Brazil. ⁵Nursery Department. Universidade Federal do Maranhão – São Luís. Maranhão, Brazil. ⁶Department of Physiological Sciences. Universidade Federal do Maranhão – São Luís. Maranhão, Brazil

Abstract

Introduction: in individuals with chronic kidney disease, sarcopenia is prevalent and is associated with increased morbidity and mortality, and the occurrence of cardiovascular complications.

Objective: to verify the relationship between sarcopenia and inflammation in hemodialysis patients.

Methods: a cross-sectional study with 209 patients in five hemodialysis units. Demographic, socioeconomic, body composition, clinical laboratory, and functional data were collected. Sarcopenia was diagnosed according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (grip strength < 27 kg for men and < 16 kg for women; DEXA muscle mass < 7.0 kg/m² for men and < 5.5 kg/m² for women). Inflammation was assessed by C-reactive protein.

Results: mean age was 51.9 ± 15.0 years, with a predominance of males (59.3 %). The prevalence of sarcopenia was 29.1 % and that of inflammation was 50.2 %. A Poisson regression analysis showed that sarcopenia was associated with increased hsCRP values (PR: 1.06; 95 % CI: 1.01-1.10; p-value = 0.005); BMI (PR: 0.74; 95 % CI: 0.65-0.84; p-value < 0.001); age (PR: 1.02; 95 % CI: 1.00-1.03; p < 0.001); male (PR: 5.75; 95 % CI: 3.20-10.34; p-value < 0.001); presence of diabetes mellitus (DM) (PR: 1.87; 95 % CI: 1.27-2.74; p-value < 0.001); % body fat (PR: 1.07; 95 % CI: 1.04-1.09; p-value < 0.001).

Conclusion: the prevalence of sarcopenia can be considered high in this study, as well as inflammation. Being inflamed, presence of DM, being male, increasing age, and % body fat were risk factors for sarcopenia. On the other hand, increased BMI had a protective role.

Keywords:

Renal dialysis.
Sarcopenia.
Inflammation.
Prevalence. Muscles.

Received: 12/03/2020 • Accepted: 30/05/2020

Conflicts of interest: The authors declare the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Financing: This study was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico, Tecnológico e Inovação do Estado do Maranhão (FAPEMA).

Acknowledgments: the authors are thankful to Postgraduate Program in Public Health of the Federal University of Maranhão, for allowing us to use the DEXA equipment, as well as the Dialysis Center for allowing us to do this study. The authors are especially thankful to all patients who participated in this study.

Hortegal EVF, Alves JDA, Santos EJF, Nunes LCR, Galvão JC, Nunes RF, Lula DA, Carvalho SCR, França AKTC, Santos EM, Santos AM. Sarcopenia and inflammation in patients undergoing hemodialysis. Nutr Hosp 2020;37(4):855-862

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03068>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondence:

Elane Viana Hortegal Furtado. Phisiological Sciences.
Universidade Federal do Maranhão – São Luís.
Maranhão, Brazil
e-mail: elane.hortegal@ufma.br

Resumen

Introducción: en individuos con enfermedad renal crónica, la sarcopenia es prevalente y está asociada a un aumento de la morbilidad y la mortalidad, y a la aparición de complicaciones cardiovasculares.

Objetivo: verificar la relación entre sarcopenia e inflamación en pacientes en hemodiálisis.

Métodos: estudio transversal de 209 pacientes en cinco unidades de hemodiálisis. Se recopilaron datos demográficos, socioeconómicos, de composición corporal, laboratorio clínico y funcional. La sarcopenia se diagnosticó conforme al Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (fuerza de agarre < 27 kg para hombres y < 16 kg para mujeres; masa muscular DEXA < 7.0 kg/m² para hombres y < 5.5 kg/m² para mujeres). La inflamación se evaluó mediante la proteína C-reactiva.

Resultados: la edad media fue de 51,9 ± 15,0 años, con predominio de varones (59,3 %). La prevalencia de la sarcopenia fue del 29,1 % y la de la inflamación del 50,2 %. El análisis de regresión de Poisson mostró que la sarcopenia se asociaba con un aumento de los valores de hsCRP (PR: 1,06; IC del 95 %: 1,01-1,10; valor de p = 0,005); IMC (PR: 0,74; IC del 95 %: 0,65-0,84; valor p < 0,001); edad (PR: 1,02; IC 95 %: 1,00-1,03; p < 0,001); hombre (PR: 5,75; IC 95 %: 3,20-10,34; valor p < 0,001); presencia de diabetes mellitus (DM) (PR: 1,87; IC 95 %: 1,27-2,74; valor p < 0,001); % de grasa corporal (PR: 1,07; IC 95 %: 1,04-1,09; valor p < 0,001).

Conclusión: la prevalencia de la sarcopenia puede considerarse alta en este estudio, así como la inflamación. Tener inflamación, la presencia de DM, ser hombre, la mayor edad y el % de grasa corporal resultaron ser factores de riesgo de sarcopenia. Por otro lado, el aumento del IMC tuvo un papel protector.

Palabras clave:

Hemodiálisis.
Sarcopenia.
Inflamación.
Prevalencia. Músculo.

INTRODUCTION

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with increased adverse events, including falls, fractures, physical disorders, and mortality (1). In individuals with chronic kidney disease (CKD), sarcopenia is prevalent and associated with increased morbidity and mortality and the occurrence of cardiovascular complications (2).

Several factors have been described as determinants of sarcopenia, such as poor nutritional status, physical inactivity, metabolic and endocrine function disorders, chronic diseases, insulin resistance, and inflammation (3,4). It has been suggested that skeletal muscle is a secretory organ that produces and releases proteins with specific endocrine functions in an attempt to mediate a protective effect on catabolism caused by inflammation. These proteins seem to stimulate muscle growth and hypertrophy, increase lipid oxidation, and induce anti-inflammatory activity (5,6).

Inflammation has proved to be the most important predictor of sarcopenia (7). Among the causes of inflammation in hemodialysis patients are the dialysis procedure itself and factors not related to dialysis, such as the presence of comorbidities, clinical complications, genetic factors, and diet (9). Studies suggest that increased inflammatory status, characterized by increased serum C-reactive protein (CRP) and proinflammatory cytokines, inhibits appetite and causes increased protein catabolism, lipolysis, and energy expenditure, negatively impacting the nutritional status of these patients (10,11).

Persistent inflammation is a feature of advanced CKD that promotes a prematurely aged phenotype and plays a central role in sarcopenia, predicting poor clinical outcomes (12,13). These findings suggest that there is a link between inflammatory mediators, muscle mass, and muscle function, but few studies have explained this link (14).

Muscle protein imbalance, increased activation of the ubiquitin-proteasome pathway, alteration of mitochondrial dynamics, cell death, increased muscle adiposity, and synthesis that affects insulin resistance and restricted muscle repair and regeneration have

been suggested as mechanisms underlying muscle degeneration induced by inflammation (15).

Thus, it has been difficult to determine and understand the magnitude of this problem and the consequences of uremic inflammation in hemodialysis (HD) patients because the mechanisms of how inflammation interacts with biomarkers varies, and the relationship between biomarkers and outcomes are misinterpreted as changes in body composition, such as sarcopenic obesity (13,18). In this context, it is relevant to determine the relationship between sarcopenia, inflammation, and body composition in chronic renal patients undergoing HD.

MATERIALS AND METHODS

The present cross-sectional study enrolled chronic renal patients treated in the five existing hemodialysis centers in the city of São Luís, Maranhão. Individuals were recruited from centers according to the following criteria: were older than 20 years of age who received regular hemodialysis for at least three months; patients underwent treatment 3 times a week, with each session lasting between 3.5 and 4 hours, and had serum ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP) assessed. Non-inclusion criteria were as follows: pregnant women, amputees, carriers of neurological diseases and/or sequelae of stroke, patients with cognitive or intellectual impairment that prevented them from responding to the form, and those with cancer and acquired immunodeficiency syndrome.

The study was approved by the Committee on Ethics in Research of the Federal University of Maranhão University Hospital with the assent number 1.232.730/2015; it fulfilled the ethical recommendations for research involving human beings and was in accordance with the World Medical Association and the Helsinki Declaration.

In 2015, according to a survey conducted in dialysis centers, 1,009 patients underwent HD in the city of São Luís. The sample size was calculated considering 694 eligible patients; correlation

between the level of hsCRP and sarcopenia of at least 0.20, significance level of 0.05, and power of 0.80 were considered to detect a linear correlation. The minimum required sample size was 195 patients. Ten percent were added to compensate for possible losses, yielding a final sample size of 209 patients. In each center, sample size was obtained through stratified random sampling proportional to the population size, considered here as the number of HD patients in each center.

Data were collected from February to December 2016. Demographic, socioeconomic, and clinical data were collected through the administration of forms and laboratory tests, which were collected from the medical records.

Laboratory tests were conducted just prior to patient evaluations and included the following: creatinine (via Jaffé reaction; Cobas® 6000 analyzer series, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), albumin (bromocresol green), hemoglobin (calorimetry by spectrophotometer; ADVIA® 120 System, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), 25-hydroxyvitamin D (Cobas® 6000 analyzer series, Roche Diagnostics), and serum hsCRP levels (Cobas® 6000 analyzer series, Roche Diagnostics). Inflammation was diagnosed in patients with hsCRP serum levels $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$. Blood samples were collected following the department's routine during the second HD session of the first week of the month.

The demographic and socioeconomic characteristics of interest were as follows: age (years), duration of HD (< 1 year, 1 to 5 years, > 5 years), sex, place of residence (São Luís or interior of the State), self-reported skin color (white, brown/black/mulatto, oriental, indigenous, unknown), education (years of education), income (minimum wage: less than or equal to 1 salary, 2 to 3 wages, and ≥ 4 wages), as well as clinical data such as presence of comorbidities and underlying disease.

An anthropometric and functional evaluation was performed 15 minutes after HD and always on the second dialysis session of the week to avoid the influence of fluid retention on measurement. Weight (scale, Filizola®, SP, Brazil) and height (stadiometer, Altrexata®, Altrexata Inc., Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) were measured for the subsequent calculation of the body mass index (BMI).

To assess body composition, appendicular skeletal muscle mass (ASM), lean mass (kg), and body fat percentage (% fat), double-energy X-ray absorptiometry (DEXA) via the Lunar Prodigy Primo system (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) was used with daily calibration as requested by the manufacturer. The evaluation was performed within 24 hours following the HD session.

The ASM was corrected by height, generating the appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) using the formula: appendicular lean mass (ALM) / height². Lean mass decreased when ASMI values were $< 7.0 \text{ kg/m}^2$ for men and 5.5 kg/m^2 for women.

Skeletal muscle functionality was evaluated through hand grip strength (HGS) (Jamar® Smedley dynamometer, Stoelting Company, Wood Dale, IL, USA), and physical performance was measured using the 4-meter gait speed test. HGS was measured on the arm opposite the fistula. Three readings were performed with a one-minute interval between them, and the highest value

was recorded. An HGS $< 27 \text{ kg}$ for men and $< 16 \text{ kg}$ for women was considered as reduced strength. The usual gait speed was measured by walking time on a 4-meter course, with values $\leq 0.8 \text{ m/s}$ being considered an indicator of low performance.

The criterion adopted by the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) for low muscle function and muscle mass was used for identifying patients with sarcopenia (1).

A descriptive analysis of categorical variables was performed using frequency and percentage, and quantitative variables were analyzed using the mean and standard deviation (mean \pm SD) or median and interquartile range. The distribution of normality was checked with the Shapiro-Wilk test. Quantitative variables were compared using Student's t-test or Mann-Whitney tests according to the distribution of normality. The chi-squared test or Fisher's exact test was used for comparison of proportions. The statistical significance level was set at 5 %.

A Poisson regression with a robust error variance was fit to assess the association between sarcopenia and inflammation. The dependent variable was the presence of sarcopenia. The independent variables analyzed in the model as possible confounding variables were: age, gender, diabetes (DM, yes or no), HD time, BMI, % fat, albumin, hsCRP, and vitamin D.

A stepwise forward selection was used to progressively discard the variables not associated with sarcopenia. Variables with a p-value ≤ 0.20 were retained as part of the model. The final Poisson regression model included all variables with $p < 0.05$.

The prevalence ratio (PR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) were estimated to measure the magnitude of the association between sarcopenia and inflammation (measured by the numerical variable hsCRP). All analyses were performed using the Stata 14 software (StataCorp., College Station, TX, USA).

RESULTS

The study sample consisted of 209 chronic renal patients undergoing HD. Most patients were men (59.3 %) with a mean age of 51.9 ± 15.0 years, living in São Luís, MA (68.4 %), of black or brown skin color (88.0 %), with less than nine years of education (48.3 %), and income between two and four minimum wages (59.2 %) (data not shown in table).

Most patients reported between 1 and 4 years of hemodialysis treatment (59.8 %). Arterial hypertension (37.5 %) was the most frequent underlying disease, followed by DM (19.0 %). About 50.2 % of patients had inflammation (hsCRP $> 0.3 \text{ mg/dL}$). Muscle mass was low in 41.3 % of patients, and muscle strength was low in 51.9 % of these patients. The prevalence of sarcopenia was 29.2 %, considering the EWGSOP2 criteria (1). The prevalence of sarcopenia among men was 41.9 %, and 10.6 % among women (data not shown in table).

Compared to men without sarcopenia, it was observed that the sarcopenia group was older (aged 59.7 ± 17.1 years vs. 50.1 ± 12.7 years, respectively; $p = 0.005$), had lower BMI ($22.0 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ vs. $24.3 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$, respectively; $p < 0.001$), HGF ($19.4 \pm 4.5 \text{ kg}$ vs. $30.3 \pm 8.8 \text{ kg}$, respectively; $p < 0.001$),

and lean mass (40.6 ± 5.6 kg vs. 48.8 ± 6.1 kg, respectively; $p < 0.001$), and worse physical performance status as measured by gait speed (0.8 ± 0.2 m/s vs. 1.0 ± 0.2 m/s, respectively; $p < 0.001$). Among women, compared to the group without sarcopenia, the group with sarcopenia had lower BMI (25.1 ± 4.5 kg/m 2 vs. 20.4 ± 2.8 kg/m 2 , respectively; $p = 0.002$), HGF (17.2 ± 5.8 kg vs. 11.3 ± 3.3 kg, respectively; $p < 0.001$), lean mass (37.6 ± 5.8 kg vs. 30.1 ± 2.6 kg, respectively; $p = 0.003$), and worse physical performance (1.0 ± 0.2 m/s vs. 0.6 ± 0.1 m/s, respectively; $p = 0.002$) (Table I).

With regard to clinical and laboratory characteristics, men with sarcopenia vs. those without sarcopenia had lower levels of serum creatinine (9.9 ± 3.0 mg/dL vs. 12.3 ± 4.0 mg/dL, respectively; $p = 0.006$), and hemoglobin (10.5 ± 1.6 mg/dL vs. 11.4 ± 2.3 mg/dL, respectively; $p = 0.002$) and higher levels of hsCRP (1.5 ± 2.7 mg/dL vs. 0.4 ± 0.5 mg/dL, respectively; $p = 0.005$). Women did not show statistically significant differences in any of the evaluated parameters (Table II).

Inflammation was observed in older men (57.7 ± 15.3 vs. 50.9 ± 14.9 ; $p = 0.013$) and individuals with lower

Table I. Demographic characteristics, body composition and functionality in chronic renal patients undergoing hemodialysis, according to sarcopenia and sex (n = 209)

Variables	Men (n = 124)			Women (n = 85)		
	Without sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	With sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*	Without sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	With sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*
Age (years)	50.1 ± 12.7 (47.1-53.1)	59.7 ± 17.1 (54.9-64.5)	0.005	48.3 ± 13.7 (45.1-51.4)	53.3 ± 16.3 (40.7-65.8)	0.312
BMI (kg/m 2)	24.3 ± 3.3 (23.5-25.1)	22.0 ± 3.6 (21.0-23.0)	< 0.001	25.1 ± 4.5 (24.1-26.1)	20.4 ± 2.8 (18.2-26.6)	0.002
HGS (kg)	30.3 ± 8.8 (28.2-32.4)	19.4 ± 4.5 (18.2-20.7)	< 0.001	17.2 ± 5.8 (15.9-18.6)	11.3 ± 3.3 (8.7-13.8)	0.001
Gait speed (m/s)	1.0 ± 0.2 (1.03-1.1)	0.8 ± 0.2 (0.8-0.9)	< 0.001	1.0 ± 0.2 (0.9-1.0)	0.6 ± 0.1 (0.5-0.8)	0.002
Lean mass (kg)	48.8 ± 6.1 (47.4-50.3)	40.6 ± 5.6 (39.0-42.1)	< 0.001	37.6 ± 5.8 (36.3-39.0)	30.1 ± 2.6 (28.1-32.2)	0.003
Fat mass (%)	26.3 ± 8.3 (24.3-28.2)	27.2 ± 8.5 (24.8-29.6)	0.648	33.4 ± 8.3 (27.0-39.9)	37.5 ± 7.1 (35.9-39.2)	0.139

BMI: body mass index; HGS: hand grip strength. *Paired Student's t-test or Wilcoxon's test, as appropriate. [†]Sarcopenia diagnosed by revised European consensus on definition and diagnosis.

Table II. Laboratory and clinic characteristics in chronic renal patients undergoing hemodialysis according to sarcopenia and sex (n = 209)

Variables	Men (n = 124)			Women (n = 85)		
	Without sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	With sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*	Without sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	With sarcopenia [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*
hsCRP (mg/dL)	0.4 ± 0.5 (0.2-0.5)	1.5 ± 2.7 (0.7-2.2)	0.005	1.2 ± 2.9 (0.5-1.8)	1.4 ± 2.0 (0.1-3.0)	0.859
Creatinine (mg/dL)	12.3 ± 4.0 (11.3-13.2)	9.9 ± 3.0 (9.0-10.7)	0.006	10.1 ± 4.9 (8.9-11.2)	9.5 ± 2.2 (7.7-11.2)	0.710
25(OH)D (ng/mL)	46.9 ± 14.0 (42.9-50.9)	41.0 ± 11.5 (37.3-44.8)	0.103	34.8 ± 9.8 (32.0-37.7)	35.5 ± 6.0 (29.2-41.9)	0.561
HB (mg/dL)	11.4 ± 2.3 (10.8-11.9)	10.5 ± 1.6 (10.0-10.9)	0.002	10.8 ± 1.9 (10.3-11.3)	10.6 ± 1.7 (9.3-12.0)	0.825
DM (n (%))			0.058			0.118
Yes	18 (46.1)	21 (53.9)		30 (83.3)	6 (16.7)	
No	54 (64.3)	30 (35.7)		46 (93.9)	3 (6.1)	
Lenght of HD (y)			0.081			0.372
< 1	3 (27.3)	8 (72.7)		8 (100.0)	0 (0.0)	
1 to 5	45 (59.2)	31 (40.8)		51 (86.4)	8 (13.6)	
> 5	24 (64.9)	13 (35.1)		17 (94.4)	1 (5.6)	

hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; 25(OH)D: 25-hidroxi-vitamin D; HB: hemoglobin; DM: diabetes mellitus; HD: hemodialysis. *Paired Student's t-test or Wilcoxon's test, as appropriate. [†]Sarcopenia diagnosed by revised European consensus on definition and diagnosis.

HGF (23.8 ± 8.2 kg vs. 27.2 ± 9.5 kg; $p = 0.031$) and ASMI (6.7 ± 1.0 kg/m 2 vs. 7.1 ± 0.9 kg/m 2 ; $p = 0.044$) (Table III). Furthermore, a higher prevalence of sarcopenia was observed among men with inflammation compared to non-inflamed men (52.5 % vs. 32.3 %, respectively; $p = 0.023$) (Table IV). Women with inflammation compared to those without inflammation had a higher BMI (26.0 ± 4.8 kg/m 2 vs. 22.9 ± 3.7 kg/m 2 , respectively; $p = 0.006$) and % body fat

(38.5 ± 8.0 % vs. 35.4 ± 6.0 %, respectively; $p = 0.014$), and lower lean mass values (34.9 ± 6.0 kg vs. 38.5 ± 5.6 kg, respectively; $p = 0.006$), ASMI (5.8 ± 0.1 kg/m 2 vs. 6.4 ± 1.0 kg/m 2 , respectively; $p = 0.003$) (Table III), and serum levels of vitamin D (31.3 ± 6.8 vs. 39.3 ± 10.4 µg/dL, respectively; $p = 0.007$) (Table IV).

The Poisson regression model showed that sarcopenia is associated with increased hsCRP values ($PR = 1.06$; $p = 0.005$). In

Table III. Demographic characteristics, body composition, and functionality in chronic renal patients undergoing hemodialysis according to inflammation and sex (n = 209)

Variables	Men (n = 124)			Women (n = 85)		
	Without inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	With inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*	Without inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	With inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*
Age (years)	50.9 ± 14.9 (47.2-54.6)	57.7 ± 15.3 (53.7-61.7)	0.013	47.7 ± 16.2 (42.6-53.0)	49.7 ± 11.8 (46.2-53.3)	0.506
BMI (kg/m 2)	23.0 ± 3.1 (22.2-23.7)	23.8 ± 4.1 (22.7-24.9)	0.433	22.9 ± 3.7 (21.7-24.1)	26.0 ± 4.8 (24.6-27.5)	0.006
HGS (kg)	27.2 ± 9.5 (24.8-29.6)	23.8 ± 8.2 (21.6-26.0)	0.031	17.0 ± 5.6 (15.1-18.8)	16.3 ± 6.1 (14.4-18.1)	0.493
Gait speed (m/s)	1.0 ± 0.2 (0.8-1.0)	0.9 ± 0.2 (0.8-1.0)	0.057	1.0 ± 0.2 (0.9-1.0)	0.9 ± 0.2 (0.8-1.0)	0.346
Lean mass (kg)	46.0 ± 7.2 (44.2-47.8)	44.7 ± 7.1 (42.8-46.5)	0.296	38.5 ± 5.6 (36.8-40.1)	34.9 ± 6.0 (32.9-36.9)	0.006
ASMI (kg)	7.1 ± 0.9 (6.8-7.3)	6.7 ± 1.0 (6.4-7.0)	0.044	6.4 ± 1.0 (6.1-6.8)	5.8 ± 0.8 (5.5-6.1)	0.003
Fat mass (%)	25.3 ± 7.8 (23.4-27.3)	28.1 ± 8.7 (25.8-30.4)	0.070	35.4 ± 6.0 (33.4-37.3)	38.5 ± 8.0 (36.1-40.9)	0.014

BMI: body mass index; HGS: hand grip strength; ASMI: relative appendicular skeletal muscle mass index. *Paired Student's t-test or Wilcoxon's test, as appropriate.

[†]Inflammation diagnosed by high-sensitivity C-reactive protein > 0.3 mg/dL.

Table IV. Laboratory and clinic characteristics in chronic renal patients undergoing hemodialysis according to inflammation and sex (n = 209)

Variables	Men (n = 124)			Women (n = 85)		
	Without inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	With inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*	Without inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	With inflammation [†] Mean ± SD (95 % CI)	p*
Creatinine (mg/dL)	11.5 ± 3.7 (10.6-12.4)	11.0 ± 3.9 (10.0-12.0)	0.375	10.8 ± 6.1 (8.8-12.7)	9.3 ± 3.0 (8.4-10.2)	0.427
25(OH)D (ng/mL)	46.9 ± 13.2 (43.0-50.8)	41.6 ± 12.8 (37.6-45.5)	0.079	39.3 ± 10.4 (34.9-43.6)	31.3 ± 6.8 (28.7-33.8)	0.007
HB (mg/dL)	11.0 ± 1.6 (10.6-11.4)	11.0 ± 2.4 (10.4-11.6)	0.543	11.1 ± 1.9 (10.5-11.8)	10.5 ± 1.8 (9.9-11.0)	0.092
DM (n (%))			0.202			0.121
Yes	17 (43.6)	22 (56.4)		13 (36.1)	23 (63.9)	
No	47 (55.9)	37 (44.1)		26 (53.1)	23 (46.9)	
Sarcopenia [#]			0.023			0.538
Yes	21 (32.3)	31 (52.5)		34 (87.2)	41 (91.3)	
No	44 (67.7)	28 (47.5)		5 (12.8)	4 (8.7)	
Lenght of HD (y)			0.215			0.452
< 1	3 (27.3)	8 (72.7)		2 (25.0)	6 (75.0)	
1 to 5	42 (55.3)	34 (44.7)		28 (47.5)	31 (52.4)	
> 5	20 (54.1)	17 (45.9)		9 (50.0)	9 (50.0)	

25(OH)D: 25-hidroxi-vitamin D; HB: hemoglobin DM: diabetes mellitus; HD: hemodialysis. *Paired Student's t-test or Wilcoxon's test, as appropriate. #Sarcopenia diagnosed by the revised European consensus on definition and diagnosis. [†]Inflammation diagnosed by high-sensitivity C-reactive protein > 0.3 mg/dL.

Table V. Unadjusted analysis of sarcopenia in chronic renal patients undergoing hemodialysis (n = 209)

Variables	Sarcopenia		
	OR	95 % CI	p*
Age (years)	1.02	1.00-1.04	0.007
Sex (male vs female)	7.52	3.08-18.32	< 0.001
Lenght of HD (years)	1.00	0.91-1.02	0.288
Diabetes (yes vs no)	1.61	0.94-2.75	0.079
BMI (kg/m ²)	0.76	0.63-0.93	0.007
Fat mass (%)	1.07	1.03-1.12	< 0.001
Albumin (mg/dL)	1.00	0.99-1.01	0.460
hsCRP (mg/dL)	1.15	1.07-1.24	< 0.001
25(OH)D (ng/mL)	0.99	0.97-1.01	0.481

HD: hemodialysis; BMI: body mass index; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; 25(OH)D: 25-hidroxi-vitamin D; OR: odds ratio. *Poisson regression.

Table VI. Adjusted analysis of sarcopenia in chronic renal patients undergoing hemodialysis (n = 209)

Variables	Sarcopenia		
	OR	95 % CI	p-value*
Age (years)	1.02	1.00-1.03	< 0.001
Sex (Male vs Female)	5.75	3.20-20.34	< 0.001
Diabetes (Yes vs No)	1.87	1.27-2.74	< 0.001
BMI (kg/m ²)	0.74	0.65-0.84	< 0.001
Fat mass (%)	1.07	1.04-1.09	< 0.001
hsCRP (mg/dL)	1.06	1.01-1.10	0.005

BMI: body mass index; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; OR: odds ratio. *Poisson regression.

the unadjusted analysis, sarcopenia was associated with males (PR = 7.52; p < 0.001), age (PR = 1.02; p = 0.007), BMI (PR = 0.76; p = 0.007), presence of DM (PR = 1.61; p = 0.079), vitamin D (PR = 0.99; p = 0.481), and % body fat (PR = 1.07; p < 0.001) (Table V).

After the adjusted analysis, the following factors continued to be associated with sarcopenia: males (PR = 5.7; p < 0.001), presence of DM (PR = 1.87; p < 0.001), increased age (PR = 1.02; p < 0.001), BMI (PR = 0.74; p < 0.001), hsCRP (PR = 1.06; p = 0.005), and % body fat (PR = 1.07; p < 0.001).

DISCUSSION

In this study, the prevalence of sarcopenia was 29.2 %, considering the EWGSOP2 criteria. The prevalence of inflammation was 50.2 % considering hsCRP ≥ 0.3 mg/dL, confirming the high prevalence of these conditions in chronic renal patients undergoing

hemodialysis. Sarcopenia was associated with inflammation, presence of DM, male gender, older age, and higher BMI and % body fat values.

Inflammation in HD patients is caused by multiple factors, including those related to uremia, comorbidities, and the dialysis procedure itself (17). CKD is characterized by high circulating levels of inflammatory markers such as CRP, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). Additionally, inflammation is an important cause of muscle mass loss in this population (19) as it causes severe tissue proteolysis. Higher serum CRP concentrations are associated with physical disability, mortality, and reduction in muscle strength, and are correlated with lower muscle mass in older individuals (20,21).

In a meta-analysis involving 16 studies with 3,072 people with sarcopenia and 8,177 controls, individuals diagnosed with sarcopenia were significantly more likely to have higher levels of CRP (20). This process may be more severe among vulnerable populations, such as those with CKD at the final stage of the disease, because this condition is associated with decreased protein synthesis and increased protein degradation, leading to sarcopenia regardless of age (22).

Deger et al. evaluated 129 adults receiving HD in the United States and found a similar result to the present study; that is, there is an association between inflammation and sarcopenia, concluding that inflammation is a strong and independent determinant of protein homeostasis in skeletal muscle in HD patients (23).

This study found that 50.2 % of patients had inflammation according to hsCRP levels. Stenvinkel et al. (2016) analyzed a cohort of 5,904 HD patients from 15 European countries and confirmed a high prevalence of inflammation in HD patients (54 %) classified as increased CRP and/or decreased albumin. They also found that inflamed men were older, showed lower strength, lower skeletal muscle mass, and a higher percentage of sarcopenia compared to non-inflamed men (24).

Age-induced inflammation is a low-grade and continuous type of inflammation with increased CRP levels and reduced levels of anti-inflammatory cytokines, described as immunosenescence. It occurs in older adult individuals and is associated with diseases, sarcopenia, and even mortality (25).

Inflamed women had higher BMI and % fat and a lower amount of vitamin D, lean mass, and skeletal muscle mass when compared to non-inflamed women. The fact that adipose tissue has several functions besides storing energy may explain the relationship between percentage of fat and inflammation among women, as adipose tissue is responsible for the synthesis of IL-6, which stimulates CRP production. Thus, it is expected that its concentration will be higher in individuals with excessive body fat, which was confirmed by the findings of this study.

Moreover, the presence of obesity and lower lean mass, which are characteristic of sarcopenic obesity, may be a feedback system for these two pathological conditions. Obesity involves a pro-inflammatory state, detected by the presence of cytokines that directly interfere with muscle integrity; in addition, excess adipose tissue and fat infiltration in skeletal muscle mass interferes with muscle function (26).

The inflammatory status of renal patients is also associated with anemia caused by resistance to the medullary action of erythropoietin (EPO), which corroborates the findings of the present study. A mechanism underlying this association may be the action of inflammatory cytokines on erythropoietin progenitor cells, opposing EPO and then stimulating apoptosis (27).

The prevalence of sarcopenia in this study was 29.2 %, considering the EWGSOP2 criteria. Isoyama et al. (2014) used DEXA and the diagnostic criteria recommended by the EWGSOP in 2010 in a cohort of 330 Swedish dialysis patients with a mean age of 53 ± 13 years, and found a lower prevalence of sarcopenia (20 %) (28). Depending on the criteria used, Rosa (2017) found a variation of 13 % and 36 % in the prevalence of sarcopenia in 67 patients with a mean age of 54.6 ± 14.6 years, and showed that all the criteria studied showed moderate-to-high agreement among them (29).

Authors report that the cutoff points for defining muscle mass, the diagnostic methods used, the population studied (dialysis or pre-dialysis), and age may explain the differences found between the prevalence values of this syndrome among several studies (28,30-32). Seeking standardization, the EWGSOP published an update of the 2010 consensus in 2019 considering the scientific and clinical evidence over the previous decade, updating the definition and cutoff points of sarcopenia for the general population. However, this consensus did not define cutoff points specific to the population with CKD (1).

It was observed that diabetic individuals were at a higher risk of developing sarcopenia, which corroborates the findings of Mori et al. (33), who evaluated 308 HD Japanese patients and used the criteria of the Asian Working Group for Sarcopenia for diagnosing sarcopenia. The mechanisms of how DM influences sarcopenia are not fully clarified, but a possible explanation may be related to the hormone insulin.

Protein degradation can be influenced by several factors, including a reduction in anabolic hormones such as insulin and an exaggerated production of reactive oxygen species (ROS) (34,35). Insulin seems to play a key role in the regulation of gene transcription of key proteins involved in the process of muscle protein degradation, particularly by suppressing genes related to skeletal muscle atrophy known as "atrogenes" (36).

Furthermore, it has been suggested that insulin resistance may be a response to protect the cell from damage caused by increased ROS activity, limiting the entry of nutrients into the cell. Thus, once insulin resistance is established in skeletal muscle, a vicious cycle of increased blood glucose levels can occur. This results in more oxidative stress and an ineffective increase in the concentration of circulating insulin, propagating the effects of catabolism in the muscle (37,38).

In this study, individuals with lower BMI were more likely to develop sarcopenia. Physical performance, muscle strength, and muscle mass are considered components of sarcopenia (1); thus, it is expected that these will be reduced among sick individuals. These findings are important in highlighting the role of muscle in the overall health of this population, since the reduction in lean mass has been associated with the risk of death, especially among individuals with BMI below 25 kg/m^2 . Such a condition

suggests that body composition, especially when related to lean tissue, is more important than isolated BMI.

The evaluation of body composition showed that patients with increased % body fat had an increased risk of sarcopenia. This finding can be explained by the fact that obesity is characterized by increased production of fatty acids that can be stored in skeletal muscle, accumulating as intermuscular adipose tissue and intramyocellular lipids, and impairing biogenesis and mitochondrial function. Thus, dysfunctional mitochondria lead to greater production of ROS, resulting in apoptosis'autophagy of muscle cells, which is one of the potential mechanisms of obesity associated with sarcopenia (39).

Studies evaluating sarcopenia and inflammation in chronic renal patients undergoing HD are still scarce, and the understanding of confounding factors is still limited. In this sense, the present study presents positive aspects that should be highlighted, such as the use of DEXA as a reference method for estimating muscle mass, the use of a consensus for the definition of sarcopenia, and the levels of hsCRP for evaluating inflammation.

There are some limitations in this study. There is a bias inherent to the cross-sectional design; that is, reverse causality since exposure and outcome were evaluated simultaneously. Data regarding nutritional parameters (dietary intake) and physical exercise are lacking, which may have led to confusion regarding the decrease in muscle mass and diagnosis of sarcopenia in relation to inflammation; although the presence of diabetes has been assessed, no information is provided on the presence of comorbidities that also affect the inflammatory situation; sarcopenic obesity is invoked as a mechanism involved in the development of inflammation, but most of the patients have a BMI that does not correspond to obesity; and the small number of women with sarcopenia affects statistical significance and limits the extrapolation of the results.

In conclusion, in this study, the prevalence of sarcopenia as well as inflammation can be considered high. The presence of inflammation, DM, male gender, be older and a higher % body fat were risk factors for sarcopenia. BMI proved to be protective for sarcopenia, although it has been reported that the evaluation of body composition is more important than isolated BMI. Moreover, sarcopenic women seem to have a worse nutritional status when compared to those without sarcopenia. Men with sarcopenia are older, have increased inflammation, and worse nutritional status when compared to men without sarcopenia. Further studies are needed to investigate the relationship between sarcopenia and inflammation, seeking to better assess its impacts on HD patients in order to improve their nutritional status, and consequently to reduce the prevalence of sarcopenia and inflammation in this population.

Thus, further longitudinal studies are needed to evaluate and monitor patients undergoing hemodialysis treatment for inflammation and sarcopenia.

REFERENCES

- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169

2. De Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR, do Amaral Corrêa JO, Basile Colognati FA, Novais Mansur H, et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One*. 2017;12(4):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0176230
3. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Picca A, Anker SD, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017;29(1):29-34. DOI: 10.1007/s40520-016-0708-1
4. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguore I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016;85:1-8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.007
5. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 1988;84(2-3):275-94. DOI: 10.1016/0022-510X(88)90132-3
6. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(8):457-65. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49
7. Coelho Junior HJ, Gambassi BB, Diniz TA, da Cruz Fernandes IM, Chagas Caperuto E, Uchida MC, et al. Inflammatory Mechanisms Associated with Skeletal Muscle Sequelae after Stroke: Role of Physical Exercise. *Mediators Inflamm* 2016;2016:1-19. DOI: 10.1155/2016/3957958
8. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev* 2017;36:1-10. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.006
9. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90(1):53-66. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.025
10. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(9):789-96. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.04.019
11. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(9):1655-65. DOI: 10.1093/ndt/gft070
12. Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Transl Res* 2016;167(1):204-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.06.012
13. Cobo G, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. C-reactive Protein: Repeated Measurements will Improve Dialysis Patient Care. *Semin Dial* 2016;29(1):7-14. DOI: 10.1111/sdi.12440
14. Dalle S, Rossmeislava L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol* 2017;12(8)1045. DOI: 10.3389/fphys.2017.01045
15. Chhetri JK, de Souto Barreto P, Fougère B, Rolland Y, Vellas B, Cesari M. Chronic inflammation and sarcopenia: A regenerative cell therapy perspective. *Exp Gerontol.* 2018;103:115-123. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.023
16. Levine ME, Crimmins EM. The Impact of Insulin Resistance and Inflammation on the Association Between Sarcopenic Obesity and Physical Functioning. *Obesity* 2012;20(10):2101-6. DOI: 10.1038/oby.2012.20
17. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: A hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl. 1):49-55. DOI: 10.2215/CJN.02720409
18. Mukai H, Villafuerte H, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Serum albumin, inflammation, and nutrition in end-stage renal disease: C-reactive protein is needed for optimal assessment. *Semin Dial* 2018;31(5):435-9. DOI: 10.1111/sdi.12731
19. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1239-43. DOI: 10.1093/ndt/gfp625
20. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi S, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;96:10-5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006
21. Bazeley J, Bieber B, Li Y, Morgenstern H, de Sequera P, Combe C, et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2452-61. DOI: 10.2215/CJN.00710111
22. Bataille S, Serveaux M, Carreno E, Pedinielli N, Darmon P, Robert A. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr* 2017;36(6):1654-60. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.10.016
23. Deger SM, Hung AM, Gamboa JL, Siew ED, Ellis CD, Booker C, et al. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients. *JCI Insight* 2017;2(22):1-16. DOI: 10.1172/jci.insight.95185
24. Stenvinkel P, Gillespie IA, Tunks J, Addison J, Kronenberg F, Drueke TB, et al. Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1479-86. DOI: 10.1681/asn.2015030252
25. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128(1):92-105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016
26. Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. Considerations With Exercise. *Ageing Res Rev* 2012;11(3):361-73. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.002
27. Abensur H. Iron deficiency in chronic kidney disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010;32(Suppl. 2):84-8. DOI: 10.1590/S1516-84842010005000047
28. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Barany P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(10):1720-8. DOI: 10.2215/CJN.10261013
29. ROSA CSDC. Efeito do exercício resistido progressivo intradialítico em pacientes em hemodiálise; 2017.
30. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: Prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(10):1718-25. DOI: 10.1093/ndt/gfv133
31. Kittikulham P, Carrero JJ, Chertow GM, Kayser GA, Delgado C, Johansen KL. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(1):57-68. DOI: 10.1002/jscm.12130
32. Giglio J, Kamimura MA, Lamarca F, Rodrigues J, Santin F, Avesani CM. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2018;28(3):197-207. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.12.003
33. Mori K, Nishide K, Okuno S, Shoji T, Emoto M, Tsuda A, et al. Impact of diabetes on sarcopenia and mortality in patients undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol* 2019;20(1):1-7. DOI: 10.1186/s12882-019-1271-8
34. Reid MB. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. *Free Radic Biol Med* 2008;44(2):169-79. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.002
35. Rennie MJ. Exercise- and nutrient-controlled mechanisms involved in maintenance of the musculoskeletal mass. *Biochem Soc Trans* 2007;35(5):1302-5. DOI: 10.1042/BST0351302
36. Nader GA. Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(10):1985-96. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.02.026
37. Fridlyand L, Philipson L. Reactive Species, Cellular Repair and Risk Factors in the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus: Review and Hypothesis. *Curr Diabetes Rev* 2006;2(2):241-59. DOI: 10.2174/157339906776818541
38. Leverve X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Intensive Care Med* 2003;29(4):511-4. DOI: 10.1007/s00134-002-1629-3
39. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2017;35:200-21. DOI: 10.1016/j.arr.2016.09.008



Nutrición Hospitalaria



Revisión

Economic benefit of dietetic-nutritional treatment in the multidisciplinary primary care team

Beneficio económico del tratamiento dietético-nutricional en el equipo multidisciplinario de atención primaria

Patricia Casas-Agustench¹, Isabel Megias-Rangil² and Nancy Babio^{3,4,5}; on behalf of the CODINUCAT Governing Board

¹Institute of Health & Community. University of Plymouth. Plymouth, UK. Peninsula Allied Health Centre. Plymouth, UK. ²Universitat Rovira i Virgili. Hospital Sant Joan. Reus, Tarragona. Spain. ³Col·legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya (CODINUCAT). Barcelona, Spain. ⁴Universitat Rovira i Virgili. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Departament de Bioquímica i Biotecnologia. Unitat de Nutrició Humana. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. Reus, Tarragona. Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red, Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid, Spain

Abstract

Chronic diseases and aging are placing an ever increasing burden on healthcare services worldwide. Nutritional counselling is a priority for primary care because it has shown substantial cost savings. This review aims to evaluate the evidence of the cost-effectiveness of nutritional care in primary care provided by health professionals. A literature search was conducted using PubMed/MEDLINE between January 2000 and February 2019. The review included thirty-six randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews conducted in healthy people and people with obesity, type-2 diabetes mellitus, cardiovascular risk or malnutrition. All the RCTs and reviews showed that nutritional intervention led by dietitians-nutritionists in people with obesity or cardiovascular risk factors was cost-effective. Dietary interventions led by nurses were cost-effective in people who needed to lose weight but not in people at high cardiovascular risk. Some dietary changes led by a primary care team in people with diabetes were cost-effective. Incorporating dietitians-nutritionists into primary care settings, or increasing their presence, would give people access to the healthcare professionals who are best qualified to carry out nutritional treatment, and may be the most cost-effective intervention in terms of health expenditure. Notwithstanding the limitations described, this review suggests that incorporating dietitians-nutritionists into primary health care as part of the multidisciplinary team could be regarded as an investment in health. Even so, more research is required to confirm the conclusions.

Keywords:

Primary care. Multidisciplinary team. Dietitian-nutritionist. Dietary treatment. Cost-effectiveness.

Resumen

Las enfermedades crónicas y el envejecimiento suponen una carga cada vez mayor para los servicios de salud en todo el mundo. El asesoramiento nutricional es una prioridad para la atención primaria porque ha demostrado ahorros sustanciales de costes. Esta revisión tiene como objetivo evaluar la evidencia de la relación coste-efectividad de la atención nutricional en la atención primaria proporcionada por profesionales de la salud. se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando PubMed/MEDLINE entre enero de 2000 y febrero de 2019. La revisión incluyó 36 ensayos controlados aleatorios (ECA) y revisiones sistemáticas realizadas en personas sanas y personas con obesidad, diabetes mellitus de tipo 2, riesgo cardiovascular o desnutrición. Todos los ECA y las revisiones mostraron que la intervención nutricional dirigida por dietistas-nutricionistas en personas con obesidad o factores de riesgo cardiovascular fue coste-efectiva. Las intervenciones dietéticas dirigidas por enfermeras fueron coste-efectivas en personas que necesitaban perder peso pero no en personas con alto riesgo cardiovascular. Algunos de los cambios en la dieta dirigidos por un equipo de atención primaria en personas con diabetes también fueron coste-efectivos. La incorporación de dietistas-nutricionistas en entornos de atención primaria, o aumentar su presencia, daría a las personas acceso a los profesionales de la salud mejor calificados para llevar a cabo el tratamiento nutricional, y resultaría más rentable en términos de gasto en salud. A pesar de las limitaciones descritas, esta revisión sugiere que incorporar dietistas-nutricionistas en atención primaria como parte del equipo multidisciplinario podría considerarse una inversión en salud. Aun así, se requiere más investigación para confirmar las conclusiones.

Palabras clave:

Atención primaria. Equipo multidisciplinario. Dietista-nutricionista. Tratamiento dietético. Coste-efectividad.

Received: 03/02/2020 • Accepted: 08/04/2020

Author's contributions: IM-R and PC-A contributed equally. IM-R, PC-A and NB designed the study; IM-R, PC-A and NB conducted the research; IM-R and PC-A analyzed the data; IM-R and PC-A wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest: CODINUCAT members Isabel Megías-Rangil and Patricia Casas-Agustench declare that they have received fees for carrying out this review. Nancy Babio, as the President of the CODINUCAT Governing Board and author of this review, declares that she has not received any compensation and has no conflicts of interest.

Funding/Financial disclosures: This study was funded by CODINUCAT (Col·legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya). CODINUCAT is a public body, the official college of dietitians-nutritionists registered in Catalonia, Spain.

Acknowledgements: the authors thank the CODINUCAT Governing Board for reviewing the present manuscript and trusting us to carry out the study.

Casas-Agustench P, Megias-Rangil I, Babio N; on behalf of the CODINUCAT Governing Board. Economic benefit of dietetic-nutritional treatment in the multidisciplinary primary care team. *Nutr Hosp* 2020;37(4):863-874

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03025>

Correspondence:

Nancy Babio. Col·legi de Dietistes-Nutricionistes de Catalunya. Via Laietana, 38; 1.^o, 1.^a. 08003 Barcelona, Spain
e-mail: nancy.babio@urv.cat

INTRODUCTION

Strong primary health care is the foundation a well-performing health system requires if it is to produce better health outcomes and greater social value (1). An increasing prevalence of chronic and non-communicable diseases (e.g., obesity, cardiovascular disorders, cancer, etc.), together with the increase in aging, are placing an ever increasing burden on healthcare services worldwide. Rethinking the primary care model to include multidisciplinary teams is vital if quality and efficiency are to improve (2).

In a multidisciplinary context, nutritional care is a priority in primary health care. However, despite the evidence that dietary counselling not only prevents chronic diseases but also improves their management and the quality of life of an ageing population, there are fewer dietary health professionals in primary care than other professionals. In countries such as Argentina, Australia, Canada, The Netherlands, New Zealand, United Kingdom (UK) and the United States of America (USA) dietitians-nutritionists have already been incorporated into the health system, where they are the leading agents in charge of dietetic and nutritional care to promote health and to prevent and treat diseases (3). However, only 3 % to 16 % of dietitians-nutritionists in Australia (4), Canada (5), New Zealand (6), UK (7), and the USA (8) are registered to work in primary care, while in The Netherlands this percentage is 55 % (9). There are some obstacles to dietitians-nutritionists providing nutritional care in primary health care. For example, traditionally, general practitioners and nurses have provided nutritional care despite their not being experts in nutritional counselling and not having enough time to do it (10,11), and in some countries there is a limited access to these treatments (9).

Several studies have shown that incorporating dietitians-nutritionists into primary care results in substantial savings in medication, medical visits, and hospital admissions. For example, in New Zealand, for every dollar invested in dietary treatment there is a saving of \$ 6.40 in medication and hospital care (12). In people with hypercholesterolaemia, each dollar spent on dietary counselling saves \$ 5 in statin therapy and other interventions (13). The Dutch Dietitian Association has demonstrated that for each euro invested in dietary treatment savings of up to € 4 on other healthcare costs are obtained (14). In Spain, the College of Dietitians-Nutritionist of Catalonia (CODINUCAT) and the Spanish Association of Dietitians-Nutritionists (AEDN) have made great efforts to raise the figure of dietitians-nutritionists incorporated into primary care in Catalonia. In 2008 and 2009 they proposed including dietitians-nutritionist in the Catalan and the Spanish Health Systems (15,16). However, currently, dietitians-nutritionists are not included in the services of the Catalan and the Spanish primary care systems. There are only isolated experiences in primary care centres managed by private companies that offer dietetic and nutrition services through self-management systems or through complementary health services that are not funded by the public purse. In Spain, the PREDIMED (Prevention with the Mediterranean Diet) study, which has become a worldwide reference, has shown that a dietary intervention with the Mediterranean diet carried out by a dietitian-nutritionist in primary care can reduce the risk of

cardiovascular disease and associated mortality by 30 % (17). However, this study did not assess cost-effectiveness.

Therefore, primary care should consist of multidisciplinary teams that include dietitians-nutritionists (2). The aim of this review was to evaluate the cost-effectiveness of the nutritional care provided by dietitians-nutritionists or other health professionals in Primary Health Care to prove the importance of nutritional treatment and the incorporation of dietitians-nutritionists in the primary care system in Spain.

MATERIALS AND METHODS

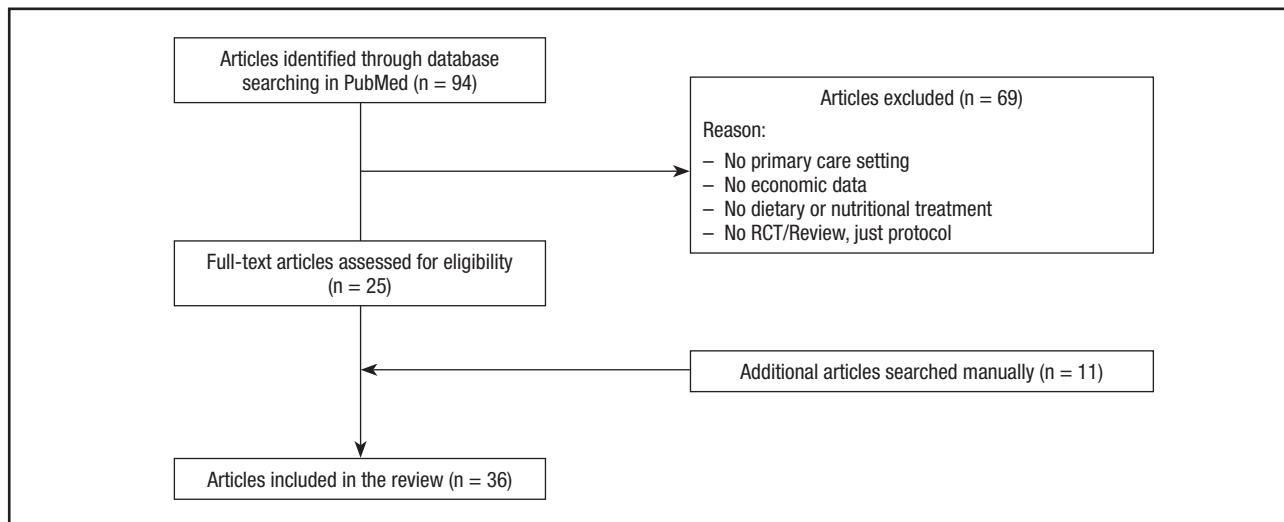
The main purpose of this paper was to systematically review the studies that have analyzed the cost-economic benefits of dietary treatment in Primary Health Care. A literature search was carried out in PubMed/MEDLINE for all systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) published between January 2000 and February 2019. The strategy was to search for all articles on the economic benefits of dietary/nutritional treatment in primary care. We conducted the search with the following key words: *Diet Therapy or Nutritionists or Diet or Dietician or Diet Therapy or Dietary Treatment or Dietary Intervention or Diet Advice or Diet Intervention or Dietary Counseling or Nutritional Counseling or Nutritional Intervention or Dietetic or Dietitian or Nutritional Treatment or Dietary Treatment or Lifestyle Intervention; and Primary Health Care or General Practice or Primary Care or Primary Health Care or General Practice; and Cost-Benefit Analysis or Economic Savings or Cost Savings or Cost Effectiveness or Cost Benefit*. The search was limited to English-language papers and conducted by two independent investigators. All titles and abstracts were analyzed in order to determine which studies matched the established criteria. Finally, a manual search for cited references and other documents of interest was performed.

RESULTS

A flow chart of the literature selection process is shown in figure 1. A total of 36 RCTs and/or systematic reviews were included.

STUDIES ON WEIGHT EXCESS AND COST BENEFIT OF DIETETIC/NUTRITIONAL TREATMENT

The studies reporting on the cost-benefit analysis of dietetic treatment in overweight patients are shown in table I. Three of them are reviews or systematic reviews (18-20), one is a cost-benefit analysis (14), and eight are RCTs (21-29). The reviews included studies conducted by several health professionals; the cost-benefit analysis assessed the benefits of having a dietitian-nutritionist treating subjects with overweight/obesity and associated comorbidities; and, among the eight RCTs, only one was led by dietitians-nutritionists (29) and the others by several health professionals (18), weight-loss coaches (23), psychologists (25), nurses (26), or a non-specified primary care team (24).

**Figure 1.**

Flowchart of the literature selection process.

Table I. Economic studies of nutritional treatment in weight excess

Study	Type of study	Professionals responsible for the intervention program	Sample size Follow-up time	Description	Results
Loveman et al, 2011 United States of America and United Kingdom	Systematic review of randomized controlled trials	Several health professionals	12 randomized controlled trials, only 2 with economic data	1. CLS vs. no treatment 2. CLS vs. UC	1. 0.056 QALY gain. Cost reduction: £ 27. Cost-effectiveness ratio (ICER): - £ 473/QALY gained (costs reduction). 2. 0.24 QALY gained. Extra costs: US \$ 3,080. Cost- effectiveness ratio (ICER): US \$ 60,390 (£ 36,000)/LYG and US \$ 12,640 (£ 7,600)/QALY gained
Lammers et al, 2012 The Netherlands	Cost-benefit analysis	Dietitian-nutritionist	-	Dietary nutritional treatment	Benefits € 0.4-1.9 billion in 5 years. For every € 1 invested, society receives € 14-63: € 56 in health improvement (QALY), € 3 in savings (medication, hospital admissions) and € 4 in labor productivity
Fuller et al, 2013 Australia, United Kingdom and Germany	Randomized controlled trial	Commercial program	N = 772 adults. 12 months follow-up	UC vs. Weight Watchers	Costs per kg lost per year: UC: USD 138 A, 151 UK and 133 G. <i>Weight Watchers</i> : USD 122 A, 90 UK and 180 G. ICER WW vs. UC: USD 18 266 A, 12 100 UK and 40 933 G
Hollinghurst et al, 2013 England	Randomized controlled trial	Not specified	Children with obesity (N = 143). 12 months follow-up	a) Hospital multidisciplinary team with dietitian-nutritionist (control group, 2 branches) vs. b) Nurses in primary care replicating control vs. c) Intensive program behavior modification	Cost per child: a) £ 263 and £ 209, b) £ 301, c) £ 1,749 Reduction in BMI: a) 0.15 and 0.14, b) 0.17, c) 0.40

(Continuation in the next page)

Table I (Cont.). Economic studies of nutritional treatment in weight excess

Study	Type of study	Professionals responsible for the intervention program	Sample size Follow-up time	Description	Results
Tsai et al, 2013 United States of America	Randomized controlled trial	Weight loss coach	UC (N = 130), short dietetic advice in CLS (N = 131), improved short dietetic advice in CLS (N = 129). 2 years follow-up	UC (quarterly visits in PC) vs. short dietetic advice in CLS (+ monthly dietetic advice) vs. improved short dietetic advice in CLS (+ monthly dietetic advice + drugs/meal substitutes)	Costs + \$ 292 per lost kg per year in the improved dietetic advice group vs. UC. QALY gained with no significant differences, so that the program could be profitable in the long term
Robertson et al, 2014 United Kingdom	Systematic review	Several health professionals	26 studies, only 5 with economic data; only 3 with nutritional intervention	1. CLS vs. UC 2. Dietitian /Doctor vs. UC 3. CLS vs. UC	1. Cost- effectiveness: ICER < 2000 CHF (Swiss francs) or £ 1,000/QALY. 92-98 % probability being cost-effective at a WTP of 1,000 CHF/QALY gained. 2. + 0.0002 LYG/+ 0.1210 LYG. No data QALY/WTP. 3. No data QALY/WTP
Tsai et al, 2015 United States of America	Randomized controlled trial	Not specified. Primary care team	N = 79. 18 months follow-up	6 months intensive treatment in CLS, lately randomization to standard or intensive maintenance	No change in costs of medication between groups. No other economic data
McRobbie et al, 2016 United Kingdom	Randomized controlled trial	Psychologists	N = 330. Weight loss program (N = 220) vs. nurses intervention (N = 110). 12 months follow-up	Weight loss program (1 week session/8 weeks) vs. nurses intervention (4 sessions in 8 weeks with CLS)	Weight loss program costs £ 195 vs. £ 176 nurses' intervention, per person. + 0.0104 QALY in weight loss program. No differences with UC (nurses' usual intervention £ 80). ICER £7,742/QALY; probability 68-77 % of weight loss program of being the most cost-effective intervention
Little et al, 2016 England	Randomized controlled trial	Nurses	Control group (N = 279), web + follow-up by nurses (N = 269) or web + remote follow-up by nurses (N = 270). 12 months follow-up	Dietetic intervention + nurse follow-up (control group); web dietetic intervention + nurses follow-up, or web dietetic intervention + remote nurse follow-up	Costs + £ 18/kg (web + nurses) and - £ 25/kg (web + remote). 88-98 % probability of being cost-effective with a threshold of £ 100/kg lost
Flodgren et al, 2017 United States of America and Australia	Review of randomized controlled trials	Several health professionals	12 randomized controlled trials, only 2 with economic data	1. a) UC vs. email b) UC vs. telephone intervention. 2. a) UC vs. dietitian-nutritionist b) UC vs. dietitian-nutritionist + doctor	1.a) Cost USD 42.18 (UC) vs. USD 50.45 (email) Cost/kg lost USD 71.50 (UC) vs. USD 72.08 (email) 1.b) Cost USD 42.18 (UC) vs. USD 39 (telephone) Cost/kg lost USD 71.50 (UC) vs. USD 132.70 (telephone) 2.a) Cost USD 23.12 (UC) vs. USD 64.21 (dietitian) 2.b) Cost USD 23.12 (UC) vs. USD 88.61 (dietitian + doctor)

(Continuation in the next page)

Table I (Cont.). Economic studies of nutritional treatment in weight excess

Study	Type of study	Professionals responsible for the intervention program	Sample size Follow-up time	Description	Results
Robertson et al, 2017 United Kingdom	Randomized controlled trial	Facilitators/coaches; several health professionals	Children of 6-11 years with overweight/obesity. 15 families (N = 128 children). 12 months follow-up	UC vs. program ' <i>Families for Health</i> '	No differences in BMI z-scores at 12 months. Higher costs in the ' <i>Families for Health</i> ' program (£ 998 vs. £ 548). ICER of £ 552.175 per QALY gained
Hagberg et al, 2019 Sweden	Randomized controlled trial	Dietitian-nutritionist	Intervention women N = 54, control women N = 56. Postpartum weight loss. 2 years follow-up	Dietetic intervention vs. brochure	Cost USD 1,704–7,889/QALY gained. Probability of being cost-effective of 77–100 % with a WTP USD 50,000 per QALY

BMI: body mass index; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; LYG: life years gained; QALY: quality-adjusted life years; UC: usual care; WTP: willingness to pay.

Two of the reviews (19,20), the cost-benefit analysis (14), and 6 of the RCTs (21-23,25,26,29) showed positive results favoring the nutritional specific treatment.

STUDIES ON DIABETES AND THE COST-BENEFIT OF DIETETIC/NUTRITIONAL TREATMENT

One review led by several health professionals (30,31) and eight studies (32-39) led by several health professionals (30,31), nurses and physiotherapists (35), primary care teams (36), trained educators (38) or coaches (39) have evaluated the cost-effectiveness of dietary advice for the prevention and treatment of diabetes in adults or of gestational diabetes in primary care (Table II). None of them was conducted by dietitians-nutritionists. Only one showed negative results for the nutritional specific treatment (35).

STUDIES ON PEOPLE AT CARDIOVASCULAR RISK AND THE COST-BENEFIT OF DIETETIC/NUTRITIONAL TREATMENT

The economic studies of nutritional treatment in people at high cardiovascular risk in primary care are described at table III. Three of them are reviews (40-42) and seven are RCTs or simulation models (43-49). Five of them were carried out by dietitians-nutritionists (40,42,44,47,48), and only one of them (47) showed negative results. Only one of the studies led by nurses (45) showed negative results.

STUDIES ON HEALTHY SUBJECTS AND THE COST-BENEFIT OF DIETETIC/NUTRITIONAL TREATMENT

Three studies evaluated the cost-benefit of nutritional treatment on healthy people (Table IV). None of the studies were led by dietitians-nutritionists (50-52). The results were inconclusive.

MALNUTRITION IN PRIMARY CARE

Only one study looked at the cost-benefit analysis of nutritional treatment in patients with malnutrition (53), showing no specific benefits of the intervention.

DISCUSSION

This review suggests that nutritional counselling and dietary treatment in primary care may be cost-effective. Data regarding the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), quality-adjusted life years (QALY) or willingness to pay (WTP) showed that the investment is mainly cost-effective. Even so, more research is needed if clear conclusions are to be drawn.

Few studies have conducted a rigorous cost-benefit economic analysis of the dietetic treatment associated with weight excess. In 2017, the systematic review by Flodgren and coworkers (18) concluded that few studies had assessed the economic management of this treatment, and very little was known about the cost-effectiveness of the interventions evaluated.

Table II. Economic studies of nutritional treatment in diabetes

Study	Type of study	Professionals responsible for the intervention program	Sample size Follow-up time	Description	Results
Eddy et al, 2005 Hermann et al, 2005	Simulation model	-	-	<i>Diabetes Prevention Program</i> vs placebo intervention.	Compared with no intervention, reduction of the risk of diabetes and comorbidities. \$ 1,100/QALY gained
Bertram et al, 2010 Australia	Simulation model	-	-	Analysis of the impact of 6 interventions: 3 drugs and 3 CLS (diet, exercise, diet + exercise)	Most cost-effective option is diet + exercise: cost-effectiveness ratio: AUD 22,500/DALY; followed by metformin
Kolu et al, 2013 Finland	Randomized controlled trial	Nurses + physiotherapists	N = 399 pregnant women, at least 1 risk factor of gestational diabetes	UC vs. intervention	To avoid gaining 1 g of body weight on birth, additional cost of € 7
Sagarra et al, 2014 Spain	Prospective cohort study	Primary care team	N = 2,054 subjects without diabetes. 4 years	UC vs. group CLS vs. individual CLS	Cost-utility ratio € 3,243/QALY gained
Pronk et al, 2015 Li et al, 2015	Systematic review	Several health professionals	Of the 28 studies, only 12 had information on costs and only 21 studies gave the ICER	Several	Mean ICER: \$ 13,761/QALY gained.
Neumann et al, 2017 Sweden	Simulation model	-	-	CLS in diabetes vs. UC	ICER of € 3,833- 9,215/QALY gained. Probability of 85-91 % of being cost-effective with a WTP threshold of € 50,000/QALY
Leal et al, 2017 England	Randomized controlled trial	Trained educators	N = 880 prediabetes subjects. 3 years	UC vs. <i>Let's Prevent</i>	+ 0.046 QALY; + £ 168 /3 years intervention group. ICER: £ 3,643/QALY, 86 % probability of being cost-effective with a WTP threshold of £ 20,000/QALY
Broekhuizen et al, 2018 Europe	Randomized controlled trial	Coaches	N = 435 pregnant women, high gestational diabetes risk	UC vs. healthy diet vs. physical activity vs healthy diet + physical activity	With WTP € 600/kg- € 750/kg, 90-95 % probability of healthy diet + physical activity more effective than UC

CLS: change in lifestyle; DALY: disability-adjusted life years; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life years; UC: usual care; WTP: willingness to pay.

Table III. Economic studies of nutritional treatment in people with high cardiovascular risk

Study	Type of study	Professionals responsible for the intervention program	Sample size Follow-up time	Description	Results
Olsen et al, 2005 Denmark	Randomized controlled trial	Dietitian-nutritionist	N = 503 subjects. 1 year.	Dietetic counsel, primary care physician vs. dietitian	0.0919 LYG (physician) vs. 0.0274 LYG (dietitian). ICER 8,213 DKK/LYG (physician) vs. 59,987 DKK/LYG (dietitian)
Dalziel et al, 2007 Various	Review	Various	-	8 nutritional interventions	Mediterranean diet AU \$ 1,020/QALY gained. Low fat diet AU \$ 10,000/QALY gained. Intensive program CLS AU \$ 1,880/QALY gained. Nutritional counsel PC AU \$ 10,600/QALY gained. Nurses in PC AU \$ 12,600/QALY gained. 2 fruits and 5 vegetables/AU \$ 46/QALY gained. Nutritional int. at mean AU \$ 5,600/QALY gained. CLS in workplace AU \$ 19,800/QALY gained.
Eriksson et al, 2010 Sweden	Randomized controlled trial	Dietitian-nutritionist + physical therapist	N = 151 men and women (18-65 years old). Moderate-high CVR. 3 years	UC vs. UC + CLS intervention	Savings: \$ 47/subject. \$ 1,668-4,813/QALY gained (no savings discount). 89 %-100 % probability of being effective with a WTP \$ 50,000.
Smith et al, 2010 United States of America	Simulation model	-	-	<i>Diabetes Prevention Program</i>	0.01 QALY gained. \$ 3,420/ QALY gained. 78 % of the models with a lower cost than \$ 20,000/QALY gained
Mistry et al, 2012 Europe	Randomized controlled trial	Nurses	N = 2024 with no CVD. 1 year	UC vs. EUROACTION intervention	Intervention costs: £ 362–419. 0.076-0.085 QALY gained. ICER £ 5,539-4,266/QALY gained
Saha et al, 2013 Sweden	Randomized controlled trial	Dietitian-nutritionist + physical therapist	N = 145. 3 years	UC vs. intensive CLS program	-0.43 QALY (UC) vs. 0.03 QALY (CLS); total 0.46 QALY gained
Van Wier et al, 2013 The Netherlands	Randomized controlled trial	Nurses	N = 622 men and women (30-50 years old) at risk of type 2 diabetes mellitus and/or CVD. 2 years	6 face-to-face counselling sessions + three-monthly sessions by phone vs. UC	Small, statistically non-significant differences in risk scores and QALY gained were found between the intervention and UC group

(Continuation in the next page)

Table III (Cont.). Economic studies of nutritional treatment in people with high cardiovascular risk

Study	Type of study	Professionals responsible for the intervention program	Sample size Follow-up time	Description	Results
Howatson et al, 2015 New Zealand	Systematic review	Dietitian-nutritionist	21 studies (8 RCTs, 6 non-RCTs, 3 reviews), economic data only in 3 studies and 1 review)	CLS vs. UC	Saving of NZ \$ 5.50-99 for each NZ \$ 1 invested in dietetic intervention
Lin et al, 2017 United States of America	Simulation model	-	-	Various nutritional interventions in subjects with cardiovascular risk factors	Intervention cost \$ 262; 0.019 QALY gained/person. \$ 13,900/QALY gained
Sikand et al, 2018 Various	Review	Dietitian-nutritionist	34 studies, only with economic data	Nutritional dietary intervention in patients with dyslipidemia	+ 0.75-0.78 QALY with treatment and reduction of \$ 638-1,456 per patient and year in medication

AU: Australian; CLS: change in lifestyle; CVD: cardiovascular disease; DKK: Danish currency; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; LYG: life years gained; PC: primary care; QALY: quality-adjusted life years; RCT: randomized controlled trial; UC: usual care; WTP: willingness to pay.

Table IV. Economic studies of nutritional treatment in healthy people

Study	Type of study	Professionals responsible for the intervention program	Sample size Follow-up time	Description	Results
Speed et al, 2010 United Kingdom	Randomized controlled trial	The dietitian-nutritionist provides the physicians involved in the study with training	N = 154 subjects ≥ 55 years with chronic constipation. Months	Laxatives vs dietetic counsel and CLS ^a standard non personalised vs dietetic counselling and CLS ^a personalised.	Savings of £ 13.34 in the personalized group compared with control group and less cost savings in the standard group
Emmons et al, 2014 United States of America	Randomized controlled trial	Not specified	N = 2,440 subjects ≥ 18 years with no diagnosis of dementia, blindness, neurodegenerative disease or psychiatric disease in the last 5 years, and no cancer treatment 18 months	UC vs. healthy intervention self-guided by the patient (HD2) vs. healthy intervention + 2 coach phone calls (HD2 + CC), on the score of multiple risk behaviors	The improvement of 1 unit in the score of multiple risk behaviors was of \$ 319 for HD2, and of \$ 440 for HD2 + CC. The multiple risk behavior score improved in both groups as compared to UC
Guilliford et al, 2014 United Kingdom	Cohort study	-	N = 262,704 healthy adults, no chronic disease, registered in Primary Care	Healthy diet	QALY per 1,000 participants: -0.32; probability of being cost-effective (£ 30,000 / QALY) is only 47.9 %

CLS: change in lifestyle; UC: usual care; QALY: quality-adjusted life-years.

Similarly, another systematic review published by Loveman et al. (20) revealed the poor quality of cost-effectiveness analyses of weight management programs. According to Loveman et al., for every QALY gained with nutritional interventions, £ 473 were saved in one of the studies, or an extra £ 7,200 were spent on the program including a nutritional intervention as compared with routine care (20). Robertson et al. (19) concluded that the evidence available on the economics of obesity management in men is limited and heterogeneous. They found only three studies on dietary intervention that suggested that intervening in lifestyle changes can be highly cost-effective in overweight and obese men. Several RCTs have conducted economic assessments of nutritional treatment in adults with obesity in primary care settings. Hagberg et al. (29) compared the cost and the effectiveness of a post-partum dietetic treatment program with usual treatment. The cost-effectiveness analysis was based on the QALY and cost-effectiveness ratios, and demonstrated that dietary treatment as led by dietitians-nutritionists was cost-effective. Little et al. (26) proved that a dietetic intervention based on behavioural treatment via internet, with nurse support, was cost-effective, and that a significant weight loss can be achieved. McRobbie et al. (25) compared the effect of the usual nutritional treatment performed by nurses with an intensive group weight-loss program, and found that the program was cost-effective (£ 7,742 per QALY; ratios between £ 20,000-30,000 per QALY gained are considered effective). In 2012, the Dutch Association of Dietitians (14) published a document that analysed the cost-benefit of nutritional treatment as led by a dietitian-nutritionist in subjects with overweight/obesity and associated comorbidities. The results showed that a dietetic-nutritional treatment provides a benefit of € 0.4 to € 1.9 billion over a period of 5 years. So, for every € 1 invested in dietary advice in these subjects, society gets a net € 14 to € 63 in return: € 56 as health improvement (measured in QALY), € 3 as sanitary savings (medication, hospital admissions), and € 4 as productivity gains (improved productivity and less work absenteeism). On the other hand, the weight-loss program analysed by Tsai et al. (23) was not cost-effective, because the costs were higher for the intervention, and they found no significant differences in the QALY gained. Subsequently, in another study, Tsai et al. (24) analysed the medication costs associated to two weight-loss programs consisting of 6 months of intensive lifestyle changes and subsequent randomization to standard or intensive maintenance. No differences were found between groups. Further research is needed because economic parameters other than the costs associated with the medication were not measured. Fuller et al. (21) compared the usual intervention in primary care with a commercial program (*Weight Watchers*), and demonstrated that intensive nutritional treatment achieved profitable cost-effectiveness ratios. In children, the "Families for Health" program (27,28) did not achieve greater weight loss and its costs were higher, so the authors considered the program to be less cost-effective than the control group. Hollinghurst et al. (22) compared three specific childhood obesity programs. The intensive program was more effective but much more expensive.

Bertram et al. (34) demonstrated the cost-effectiveness of lifestyle changes in the treatment of prediabetes. They showed that changes in diet and physical activity provided a better cost-effectiveness ratio than pharmacological treatment. Leal et al. (38) estimated the cost-effectiveness of a structured diabetes prevention program in subjects with prediabetes (*Let's Prevent!*). The intervention group gained 0.046 QALY in 3 years, with an additional cost of £ 168 per person compared to the standard group. The increase in the cost-effectiveness ratio (£ 3,643/QALY) presented an 86 % probability of being cost-effective. The lifestyle change program Diabetes Prevention Program (DPP) (32,33) also proved to be effective, and it was cost-effective (33) although not in all the analyses (32). Neumann et al. (37) studied the cost-effectiveness of a type-2 diabetes mellitus (T2DM) prevention program. The researchers demonstrated that delaying the onset of T2DM is feasible and cost-effective. In Catalonia, Sagarra et al. (36) demonstrated that it was only necessary to invest € 746 in individual treatment or € 108 in group treatment to avoid a new case of diabetes. Some studies have also assessed the cost-effectiveness of nutritional treatment in gestational diabetes. Broekhuizen et al. (39) carried out an economic analysis in nine European countries. Compared with the standard treatment, the "healthy diet + physical activity" intervention was cost-effective. Also in gestational diabetes, Kolu et al. (35) showed that an additional cost of € 7 was required to prevent an increase in baby body weight of 1 g at birth. So the authors concluded that the program was effective but not cost-effective. Pronk et al. (30) and Li et al. (31) made a systematic review of the studies that provided economic data on the benefits of nutritional treatment in adolescents or adults with a high risk of T2DM. They found a mean cost-effectiveness ratio of \$ 13,761/QALY gained, so they recommend using lifestyle-change programs because the economic evidence shows that they are cost-effective.

In patients with cardiovascular diseases, Lin et al. (46) showed that, compared with no intervention, the ICER of the intervention would be \$ 13,900/QALY. Cost savings ranged from \$ 302 per capita for those who were obese with impaired fasting glucose, hypertension, and dyslipidemia, to a cost of \$ 103,200/QALY for overweight people without these conditions. The conclusion was that the dietary intervention, with a WTP standard cutoff of \$ 50,000/QALY, is cost-effective. Eriksson et al. (48) conducted a study in people at moderate-high cardiovascular risk. The savings were \$ 47 per participant, and the costs per QALY gained ranged from \$ 1,668 to \$ 4,813. The probability of the program being cost-effective was 89-100 %. So, the program was highly cost-effective. Also in people at high cardiovascular risk, the results of the cost-effectiveness analysis of the EUROACTION study were published by Mistry et al. (43). The intervention had higher costs and less QALY than the standard treatment, so the EUROACTION program would only be cost-effective in less than 6 % of cases. Saha et al. (44) obtained a gain of 0.46 QALY in the intervention group compared with the control group, and the authors concluded that the intervention was cost-effective. Van Wier et al. (45) regarded the gain in QALY to be non-cost effective. Smith et al. (49) compared the cost-effectiveness of a modified Diabetes Prevention Program with standard treatment in people with met-

abolic syndrome. The standard treatment reduced the relative risk of metabolic syndrome but the DPP reduced it more, and achieved a 0.01 QALY gain. In 2005, Olsen et al. (47) compared the effect of dietary advice provided by a dietitian-nutritionist or a physician, and found that treatment by physicians was the most cost-effective option. Howatson et al. in 2015 (41) published a systematic review to determine whether dietary intervention in primary care was effective and cost-effective. All the publications found with economic data showed economic advantages, and the recommendation was to incorporate dietitians-nutritionists into primary care in New Zealand, as they could save the National Health System NZ \$ 5.50 to NZ \$ 99 for each NZ \$ 1 invested in dietary intervention. Dalziel et al. (41) analyzed the cost-effectiveness of various nutritional treatments. The 8 interventions submitted to economic analysis can be considered cost-effective. Sikand et al. (42) published a systematic review that evaluated the clinical effectiveness and cost benefits of dietitian-administered nutritional therapy in people with dyslipidemia. The results showed an improvement in QALY and a reduction of costs in medication, associated with improvements in clinical objectives.

In healthy people, Emmons et al. (50) compared the effectiveness of two treatments, showing that both improved the multiple risk score behavior when compared with the usual treatment, with no significant differences between the two versions. Gulliford et al. (51) showed that a treatment with a balanced diet was associated with an increase in the number of years lived without illness, but in the cost-utility analysis the probability of being cost-effective increased only in the age range of 50-74 years. In participants with chronic constipation, Speed et al. (52) studied the clinical effectiveness and cost-effectiveness of laxatives (control group) versus standardized but not personalized dietary advice and lifestyle recommendations, and personalized and reinforced dietary advice and lifestyle recommendations. Due to the low number of participants in the process, it was not possible to draw firm conclusions about the clinical effectiveness of the interventions. The data on health care costs show that the personalized group seemed to perform best and produce the greatest cost savings.

In malnourished patients, Schilp et al. (53) found no significant differences in body weight, QALY, or total cost between groups. Therefore, more studies are necessary to evaluate the cost-effectiveness of dealing with malnutrition in unpredictable people by dietary treatment in primary care.

In summary, the results from this review showed that nutritional counselling was led by a dietitian-nutritionist in two studies conducted in an overweight or obese population, both of which showed positive, cost-effective results. We found no studies led by a dietitian-nutritionist in people with T2DM. However, a total of three RCTs and two systematic reviews assessed nutritional counselling as led by a dietitian-nutritionist in people harbouring cardiovascular risk factors in the primary care setting. Two of these RCTs showed that the nutritional intervention of a dietitian-nutritionist in primary care was positive in terms of cost-effectiveness and economic results. The only study led by dietitians-nutritionists in older people with malnutrition showed that dietary treatment was not cost-effective as compared to usual care in older people

with malnutrition. This lack of effect could be explained by the limited intensity (2.4 hours in the intervention group and 0.2 hours in the control group) and short duration of the treatment provided.

The studies we have reviewed have several methodological limitations that should be taken into account in future research. The size of many of the samples does not provide sufficient statistical power to draw clear conclusions. This is a common problem of economic evaluations (54). Likewise, the main objective of some studies was not to assess the cost of nutritional intervention, and the differences seen in the populations studied (heterogeneous populations, not always in the primary care setting, or with different baseline pathologies, etc.) also make it difficult to draw appropriate conclusions. The different methodologies used (cost-minimization analysis, cost-benefit analysis, cost-utility analysis, or cost-effectiveness) may also introduce an additional factor of variability.

The person responsible for dietary treatment in primary care may be another factor of confusion when assessing cost-effectiveness. Several studies have demonstrated the cost-effectiveness of dietary treatment when led by a dietitian-nutritionist, the expert healthcare professional in dietary counselling (14). The medical and nursing professionals in primary care have limited time to attend to patients, and this often makes it difficult to allocate a specific time in each visit to dietetic and nutritional treatment, as well as changes in physical activity. Giving dietitians-nutritionists a greater role to play in primary care will make it possible to assess the personal situation of each patient with a chronic illness, establish individual goals, and motivate a change in lifestyle.

The Mediterranean diet has been reported to be one of the most cost-effective interventions, together with an intensive lifestyle change program (55). The PREDIMED multicenter study also proved the efficacy of nutritional intervention to reduce the incidence of diabetes (55), metabolic syndrome (56), and cardiovascular disease, as well as mortality for all causes in individuals at high cardiovascular risk (57). However, such nutritional intervention has not been analysed in terms of cost-effectiveness.

It should also be noted that there are many limiting factors in dietetic and nutritional treatment that require intervention by a dietitian-nutritionist: for example, compliance with treatment, sociocultural factors, channel used for the intervention (email, telephone, individual or group visit, information leaflet), intensity (weekly, monthly, quarterly, etc.), and duration of treatment. All these factors can vary the effectiveness on clinical objectives and, therefore, influence the economic analysis of effectiveness. A professional dietitian-nutritionist can discern the most recommended therapeutic option in each specific case. In fact, in the UK, the British Dietetic Association considers that dietitians-nutritionists play a key role in primary care, and recently proposed to extend their role by creating the specialisation of "expert generalist" (58). The UK also has specialist dietitians-nutritionists who work predominantly in general practices and medical management teams in clinical commissioning groups to help prescribe nutritional products effectively and appropriately. Data from audits carried out in primary care indicate that up to 75 % of adult prescriptions for oral nutritional supplements were not appropriate according to the criteria and dietetic judgement of the Advisory Committee for

Borderline Substances (59). Therefore, evidence shows that optimal nutrition—including medical nutrition—as part of a patient's total care also has functional and clinical benefits, resulting in a reduction of health care costs (60).

Therefore, incorporating or increasing the presence of dietitians-nutritionists in primary care would improve quality of life, reduce the demand for specialized medical care, enable people to self-control their chronic diseases, reduce the demand for medical visits, reduce the need for hospitalization, reduce the prescription of drugs, and reduce absenteeism.

Finally, it should be noted that the European Commission has recently published *A New Management for the Primary Care in Europe: Reconsidering the Evaluation of Tools and Methodologies*, drawn up by the Group of Experts on the Evaluation of the Performance of Health Systems (2), which shows that primary care must be enhanced by evaluating the performance of all the health professions that work in multidisciplinary teams, including dietitians-nutritionists.

CONCLUSION

Dietitians-nutritionists are registered health professionals who apply robust scientific knowledge on food and nutrition. Most of the dietary treatments led by dietitians-nutritionists in primary care have proven cost-effective. Therefore, incorporating or increasing the presence of dietitians-nutritionists in primary-care multidisciplinary teams will allow the population access to the best qualified healthcare professionals to carry out dietetic and nutritional treatment for various pathological states, and to promote health and prevent disease in both individuals and the community. The primary care team including dietitians-nutritionists may also increase life expectancy and quality of life, reduce the risk of such chronic diseases as obesity, diabetes, hypertension, malnutrition, etc., and at the same time be cost-effective in terms of health expenditure. Even so, more research is required to confirm these conclusions.

REFERENCES

- Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S, et al. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution. *Lancet Glob Health*. 2018;6(11):e1196-e1252. Review. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2018. Erratum in: *Lancet Glob Health* 2018;6(11):e1162. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30456-X
- European Commission. A new drive for primary care in Europe: Report of the Expert Group on Health Systems Performance Assessment. Luxembourg: European Commission; 2018. [Accessed 2019 Feb 11]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2018_primarycare_eg_en.pdf.
- International Confederation of Dietetic Association. Dietitians-nutritionists around the World. - Their Education and their Work; 2016. [Accessed 2019 May 24]. Available at: <https://www.internationaldietetics.org/Downloads/2016-ICDA-Education---Work-report.aspx>.
- Dietitians of Canada. The Dietitian Workforce in Canada: Meta-Analysis Report; 2011. [Accessed 2019 Jan 29]. Available at: <https://www.dietitians.ca/Downloadable-Content/Public/Workforce-Meta-Analysis-Report-English-pdf.aspx>.
- Dietitians of Canada. The Dietetic Workforce in British Columbia: Survey Report; 2016. [Accessed 2019 Jan 29]. Available at: <https://www.dietitians.ca/Downloads/Public/2016-BC-Dietetic-Workforce-Survey-Report.aspx>.
- Dietitians New Zealand, Summary Document. Position paper and systematic review: contributions of dietitians to the primary health care workforce. Dietitians New Zealand; 2014.
- Diabetes UK, NHS Diabetes and DMEG. 2010 Dietitian Workforce Survey Report: Mar 2012.
- Rogers D. Compensation and benefits survey 2017. *J Acad Nutr Diet* 2018;118(3):499-511. DOI: 10.1016/j.jand.2017.11.016
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Beantwoording vragen AO Zorgverzekeringswet/pakketadvies 2011 [General meeting answers to questions regarding health insurance act/package advice 2011]. Den Haag: VWS, 2011. [Accessed 2019 Feb 10]. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/c68b/f4bd00ea25c50ba384aaefbd5582ce558df1b.pdf>.
- Mogre V, Aryee PA, Stevens FC, Scherpelbier AJA. Future doctors' nutrition-related knowledge, attitudes and self-efficacy regarding nutrition care in the general practice setting: a cross-sectional survey. *Med Sci Educ* 2017;1:8. DOI: 10.1007/s40670-017-0413-5
- Beckingsale L, Fairbairn K, Morris C. Integrating dietitians into primary health care: benefits for patients, dietitians and the general practice team. *J Prim Health Care* 2016;8(4):372-80. DOI: 10.1071/HC16018
- Howatson, A, Wall C. Dietitians New Zealand position paper and systematic review: contribution of dietitians to the primary healthcare workforce. Wellington: Dietitians New Zealand; 2014. DOI: 10.1071/HC15324
- Gradwell E, Raman PR. The Academy of Nutrition and Dietetics National Coverage Determination formal request. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(1):149-76. DOI: 10.1016/j.jada.2011.10.018
- Lammers M, Kok L. Cost-benefit analysis of dietary treatment. Amsterdam: SEO Economic Research; 2012. [Accessed 2019 Feb 5]. Available at: http://www.seo.nl/uploads/media/2012-76a_Cost-benefit_analysis_of_dietary_treatment.pdf.
- Baladía E, Basulto J, Padró L. Documento para la introducción del dietista-nutricionista en el Sistema Sanitario Catalán. *Act Diet* 2008;12:20-6. DOI: 10.1016/S1138-0322(08)72640-3
- Russoillo G, Baladía E, Moñino M, Colomer M, García M, Basulto J, et al. Incorporación del dietista-nutricionista en el Sistema Nacional de Salud: Declaración de Postura de la Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas. *Act Diet* 2009;13(2):62-9. DOI: 10.1016/S1138-0322(09)71736-5
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90. Erratum in: *N Engl J Med* 2014;370(9):886. Corrected and republished in: *N Engl J Med* 2018;378(25):e34. Retraction in: *N Engl J Med* 2018;378(25):2441-2.
- Flodgren G, Gonçalves-Bradley DC, Summerbell CD. Interventions to change the behaviour of health professionals and the organisation of care to promote weight reduction in children and adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD000984. DOI: 10.1002/14651858.CD000984.pub3
- Robertson C, Archibald D, Avenell A, Douglas F, Hoddinott P, van Teijlingen E, et al. Systematic reviews of and integrated report on the quantitative, qualitative and economic evidence base for the management of obesity in men. *Health Technol Assess* 2014;18(35):v-vi,xxiii-xxix,1-424. DOI: 10.3310/hta18350
- Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess* 2011;15(2):1-182. DOI: 10.3310/hta15020
- Fuller NR, Colaguri S, Schofield D, Olson AD, Shrestha R, Holzapfel C, et al. A within-trial cost-effectiveness analysis of primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment, relative to standard care--an international randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(6):828-34. DOI: 10.1038/ijo.2012.139
- Hollinghurst S, Hunt LP, Banks J, Sharp DJ, Shield JP. Cost and effectiveness of treatment options for childhood obesity. *Pediatr Obes* 2014;9(1):e26-34. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2013.00150.x
- Tsai AG, Wadden TA, Volger S, et al. Cost-effectiveness of a primary care intervention to treat obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(Suppl 1):S31-7. DOI: 10.1038/ijo.2013.94
- Tsai AG, Juarez-Colunga E, Felton S, Speer RB, Bessesen DH, Atherly AJ. Medication costs during an 18 month clinical trial of obesity treatment among patients encountered in primary care. *BMC Obes* 2015;2:24. DOI: 10.1186/s40608-015-0054-4
- McRobbie H, Hajek P, Peerbux S, Kahan BC, Eldridge S, Trépel D, et al. Tackling obesity in areas of high social deprivation: clinical effectiveness and cost-effectiveness of a task-based weight management group programme - a

- randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(79):1-150. DOI: 10.3310/hta20790
26. Little P, Stuart B, Hobbs FR, Kelly J, Smith ER, Bradbury KJ, et al. An internet-based intervention with brief nurse support to manage obesity in primary care (POWeR+): a pragmatic, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):821-8. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30099-7
 27. Robertson W, Fleming J, Kamal A, Hamborg T, Khan KA, Griffiths F, et al. Randomised controlled trial evaluating the effectiveness and cost-effectiveness of 'Families for Health', a family-based childhood obesity treatment intervention delivered in a community setting for ages 6 to 11 years. *Health Technol Assess* 2017;21(1):1-180. DOI: 10.3310/hta21010
 28. Robertson W, Fleming J, Kamal A, Hamborg T, Khan KA, Griffiths F, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of the 'Families for Health' programme to reduce obesity in children. *Arch Dis Child* 2017;102(5):416-26. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311514
 29. Hagberg L, Winkvist A, Brekke HK, Bertz F, Hellebö Johansson E, Huseinovic E. Cost-effectiveness and quality of life of a diet intervention postpartum: 2-year results from a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2019;19(1):38. DOI: 10.1186/s12889-018-6356-y
 30. Pronk NP, Remington PL; Community Preventive Services Task Force. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs for Prevention of Diabetes: Community Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015;163(6):465-8. DOI: 10.7326/M15-1029
 31. Li R, Qu S, Zhang P, Chattopadhyay S, Gregg EW, Albright A, et al. Economic Evaluation of Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163(6):452-60. DOI: 10.7326/M15-0469
 32. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143(4):251-64. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00006
 33. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005;142(5):323-32. DOI: 10.7326/0003-4819-142-5-200503010-00007
 34. Bertram MY, Lim SS, Barendregt JJ, Vos T. Assessing the cost-effectiveness of drug and lifestyle intervention following opportunistic screening for pre-diabetes in primary care. *Diabetologia* 2010;53(5):875-81. DOI: 10.1007/s00125-010-1661-8
 35. Kolu P, Raitanen J, Rissanen P, Luoto R. Cost-effectiveness of lifestyle counselling as primary prevention of gestational diabetes mellitus: findings from a cluster-randomised trial. *PLoS One* 2013;8(2):e56392. DOI: 10.1371/journal.pone.0056392
 36. Sagarra R, Costa B, Cabré JJ, Solà-Morales O, Barrio F; el Grupo de Investigación DE-PLAN-CAT/PREDICE. Lifestyle interventions for diabetes mellitus type 2 prevention. *Rev Clin Esp (Barc)* 2014;214(2):59-68. DOI: 10.1016/j.rce.2013.10.005
 37. Neumann A, Lindholm L, Norberg M, Schoffer O, Klug SJ, Norström F. The cost-effectiveness of interventions targeting lifestyle change for the prevention of diabetes in a Swedish primary care and community based prevention program. *Eur J Health Econ* 2017;18(7):905-19. DOI: 10.1007/s10198-016-0851-9
 38. Leal J, Ahrabian D, Davies MJ, Gray LJ, Khunti K, Yates T, et al. Cost-effectiveness of a pragmatic structured education intervention for the prevention of type 2 diabetes: economic evaluation of data from the Let's Prevent Diabetes cluster-randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;7(1):e013592. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013592
 39. Broekhuizen K, Simmons D, Devlieger R, van Assche A, Jans G, Galjaard S, et al. Cost-effectiveness of healthy eating and/or physical activity promotion in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus: economic evaluation alongside the DALI study, a European multicenter randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018;15(1):23. DOI: 10.1186/s12966-018-0643-y
 40. Howatson A, Wall CR, Turner-Benny P. The contribution of dietitians to the primary health care workforce. *J Prim Health Care* 2015;7(4):324-32. DOI: 10.1071/HC15324
 41. Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int* 2007;22(4):271-83. DOI: 10.1093/heapro/dam027
 42. Sikand G, Cole RE, Handu D, deWaal D, Christaldi J, Johnson EQ, et al. Clinical and cost benefits of medical nutrition therapy by registered dietitian nutritionists for management of dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2018;12(5):1113-22. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.06.016
 43. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M; EUROACTION study group. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012;2(5). DOI: 10.1136/bmjjopen-2012-001029
 44. Saha S, Carlsson KS, Gerdtham UG, Eriksson MK, Hagberg L, Eliasson M, et al. Are lifestyle interventions in primary care cost-effective?—An analysis based on a Markov model, differences-in-differences approach and the Swedish Björknäs study. *PLoS One* 2013;8(11):e80672. DOI: 10.1371/journal.pone.0080672
 45. van Wier MF, Lakerveld J, Bot SD, Chinapaw MJ, Nijpels G, van Tulder MW. Economic evaluation of a lifestyle intervention in primary care to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract* 2013;14:45. DOI: 10.1186/1471-2296-14-45
 46. Lin J, Zhuo X, Bardenheier B, Rolka DB, Gregg WE, Hong Y, et al. Cost-effectiveness of the 2014 U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Recommendations for intensive behavioral counseling interventions for adults with cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2017;40(5):640-6. DOI: 10.2337/dc16-1186
 47. Olsen J, Willaing I, Ladelund S, Jørgensen T, Gundgaard J, Sørensen J. Cost-effectiveness of nutritional counseling for obese patients and patients at risk of ischemic heart disease. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(2):194-202. DOI: 10.1017/S0266462305050269
 48. Eriksson MK, Hagberg L, Lindholm L, Malmgren-Olsson EB, Osterlind J, Eliasson M. Quality of life and cost-effectiveness of a 3-year trial of lifestyle intervention in primary health care. *Arch Intern Med* 2010;170(16):1470-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.301
 49. Smith KJ, Hsu HE, Roberts MS, Kramer MK, Orchard TJ, Piatt GA, et al. Cost-effectiveness analysis of efforts to reduce risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in southwestern Pennsylvania, 2005-2007. *Prev Chronic Dis* 2010;7(5):A109.
 50. Emmons KM, Puleo E, Greaney ML, Gillman MW, Bennett GG, Haines J, et al. A randomized comparative effectiveness study of Healthy Directions 2—a multiple risk behavior intervention for primary care. *Prev Med* 2014;64:96-102. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.03.011
 51. Guilford MC, Bhattachari N, Charlton J, Rudisill C. Cost-effectiveness of a universal strategy of brief dietary intervention for primary prevention in primary care: population-based cohort study and Markov model. *Cost Eff Resour Alloc* 2014;12(1):4. DOI: 10.1186/1478-7547-12-4
 52. Speed C, Heaven B, Adamson A, Bond J, Corbett S, Lake AA, et al. LIFELAX - diet and LIFEstyle versus LAXatives in the management of chronic constipation in older people: randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2010;14(52):1-251. DOI: 10.3310/hta14520
 53. Schilp J, Bosmans JE, Kruizenga HM, Wijnhoven HAH, Visser M. Is dietary treatment for undernutrition in older individuals in primary care cost-effective? *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(3):226.e7-226.e13. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.10.010
 54. Briggs A. Economic evaluation and clinical trials: size matters. *BMJ*. 2000;321:1362e1363. DOI: 10.1136/bmj.321.7273.1362
 55. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160(1):1-10. DOI: 10.7326/M13-1725
 56. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014;186(17):E649-57. DOI: 10.1503/cmaj.140764
 57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378(25):e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389
 58. British Dietetic Association. Dietitians in Primary Care; 2017. [Accessed 2019 Feb 4]. Available at: https://www.bda.uk.com/professional/influencing/bda_primary_care_paper.pdf.
 59. British Dietetic Association. Key Fact Sheet on the role of specialist dietitians in appropriate prescribing of nutritional products in primary care. [Accessed 2019 Feb 11]. Available at: https://www.bda.uk.com/improvinghealth/health-professionals/keyfacts/tad_prescrib2.
 60. Freijer K. Nutrition economics and the economic value of the dietitian. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2018;72:65-79.



Nutrición Hospitalaria



Artículo Especial

Guías Clínicas ASPEN-FELANPE: Terapia Nutricional en Pacientes Adultos con Fístulas Enterocutáneas

ASPEN-FELANPE Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients with Enterocutaneous Fistula

José Ignacio Díaz-Pizarro Graf¹, Vanessa J. Kumpf², José Eduardo de Aguilar-Nascimento³, Amber M. Hall⁴, Liam McKeever⁵, Ezra Steiger⁶, Marion F. Winkler⁷ y Charlene W. Compher⁸

¹Universidad Anáhuac y Hospital Ángeles Lomas. Ciudad de México, México. ²Vanderbilt University Medical Center. Nashville, Tennessee. EE. UU. ³Escuela de Medicina UNIVAG. Cuiaba, Brasil. ⁴Boston Children's Hospital. Boston, Massachusetts. EE. UU. ⁵University of Illinois at Chicago. Chicago, Illinois, EUA. ⁶Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University. Cleveland Clinic. Cleveland, Ohio, EUA. ⁷Alpert Medical School of Brown University and Rhode Island Hospital. Providence, Rhode Island. EE. UU. ⁸University of Pennsylvania. Philadelphia, Pennsylvania. EE. UU.

Resumen

Introducción: el manejo de las fístulas enterocutáneas (FEC) es un reto que requiere un enfoque interdisciplinario y plantea un desafío importante. Las guías para optimizar el estado nutricional en estos pacientes están basadas en estudios que dependen de la experiencia individual y, ocasionalmente, institucional; que se focalizan en el tratamiento integral de las FEC, centrándose en el manejo médico y quirúrgico, mientras que la terapia nutricional se revisa solo superficialmente. Los requerimientos nutricionales, la vía de administración, el uso de inmunonutrición y el de análogos de la somatostatina en el tratamiento de estos pacientes no están bien definidos. El objetivo de esta guía clínica es desarrollar recomendaciones específicas para la terapia nutricional de los pacientes adultos con FEC.

Método: revisión sistemática de la mejor evidencia disponible para responder a una serie de preguntas sobre la terapia nutricional de los adultos con FEC, evaluada utilizando la metodología GRADE. Se utilizó un proceso de consenso anónimo para desarrollar las recomendaciones de la guía clínica antes de la revisión por pares y la aprobación por las Juntas Directivas de ASPEN y FELANPE.

Preguntas: 1) ¿Qué factores describen mejor el estado nutricional de los adultos con FEC? 2) ¿Cuál es la mejor vía para administrar la terapia nutricional (oral, nutrición enteral o parenteral)? 3) ¿Qué aporte energético y proteico proporciona mejores resultados clínicos? 4) ¿El uso de la fistuloclisis se asocia a mejores resultados? 5) ¿Las fórmulas inmunomoduladoras se asocian a mejores resultados? 6) ¿El uso de la somatostatina proporciona mejores resultados? 7) ¿Cuándo está indicada la terapia nutricional parenteral domiciliaria?

Palabras clave:

Fistula del tracto gastrointestinal.
Fistula enterocutánea.
Terapia nutricional.

Recibido: 08/04/2020 • Aceptado: 10/05/2020

Estas guías clínicas han sido adaptadas en forma de traducción del inglés al español con permiso de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN); fueron publicadas en su versión original en inglés en: JPEN J Parenter Enteral Nutr 2017;41(1):104-12. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607116680792>). Han sido traducidas al español y publicadas por FELANPE para beneficio de los profesionales de la salud de habla hispana.

Declaración de autoría: J. I. Díaz Pizarro Graf, V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compher contribuyeron a la concepción y diseño de la investigación; J. I. Díaz Pizarro Graf, V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, A. M. Hall, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compher contribuyeron a la adquisición, análisis e interpretación de los datos; J. I. Díaz Pizarro Graf, V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compher redactaron el manuscrito; J. I. Díaz Pizarro Graf, V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compher realizaron la revisión crítica del manuscrito; y J. I. Díaz Pizarro Graf, V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, A. M. Hall, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compher acordaron ser totalmente responsables de garantizar la integridad y exactitud del trabajo. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Material complementario: las tablas suplementarias S1-S7 están disponibles en línea en <http://jpen.sagepub.com>.

Díaz-Pizarro Graf JI, Kumpf VJ, de Aguilar-Nascimento JE, Hall AM, McKeever L, Steiger E, Winkler MF, Compher CW. Guías Clínicas ASPEN-FELANPE: Terapia Nutricional en Pacientes Adultos con Fístulas Enterocutáneas. Nutr Hosp 2020;37(4):875-885

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03116>

©Copyright 2020 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

José Ignacio Díaz-Pizarro Graf. Av. Vialidad de la Barranca s/n, Consultorio 520. Colonia Valle de las Palmas. Huixquilucan CP. 52787, Estado de México, México
e-mail: drdiazpizarro@me.com

Abstract

Background: the management of patients with enterocutaneous fistula (ECF) requires an interdisciplinary approach and poses a significant challenge to surgeons, gastroenterologists, intensivists, wound/stoma care specialists, and nutrition support clinicians. Available guidelines for optimizing nutritional status in these patients are often vague, based on limited and dated clinical studies, and typically rely on individual or institutional experience. Specific nutrient requirements, appropriate route of feeding, role of immune-enhancing nutrients, and use of somatostatin analogs in the management of patients with ECF remain a challenge for the clinician. The purpose of this clinical guideline is to develop recommendations for the nutritional care of adult patients with ECF.

Methods: a systematic review of the best available evidence to answer a series of questions regarding clinical management of adults with ECF was undertaken and evaluated using concepts adopted from the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. An anonymous consensus process was used to develop the clinical guideline recommendations prior to peer review and approval by the A.S.P.E.N. and FELANPE Board of Directors.

Questions: in adult patients with enterocutaneous fistula: 1) What factors best describe nutritional status? 2) What is the preferred route of nutritional therapy (oral diet, EN or PN)? 3) What protein and energy intake provide best clinical outcomes? 4) Is fistuloclysis associated with better outcomes than standard care? 5) Are immune-enhancing nutrients associated with better outcomes? 6) Does the use of somatostatin provide better outcomes than standard medical therapy? 7) When is home parenteral nutrition support indicated?

Keywords:

Gastrointestinal tract fistula.
Enterocutaneous fistula. Nutritional therapy.

INTRODUCCIÓN

La fístula enterocutánea (FEC) se define como un trayecto anormal entre el tracto gastrointestinal y la piel. Estas fístulas pueden surgir espontáneamente en pacientes con malignidad subyacente, exposición a radiación o condiciones inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal, pero se desarrollan más comúnmente como complicación de la cirugía gastrointestinal. Las FEC pueden clasificarse con base en la anatomía de la zona de la fístula, incluyendo el sitio de origen y el volumen de gasto. Los defectos enterales pequeños (< 1 cm) y los trayectos fistulosos largos (> 2 cm) son condiciones que favorecen el cierre espontáneo, mientras que la falta de continuidad intestinal, la presencia de un absceso adyacente, la inflamación o estenosis intestinal, la radioterapia, la presencia de material extraño y la obstrucción distal son factores que se asocian a la ausencia de cierre espontáneo (1). La fístula enteroatmosférica se define como una conexión entre el tracto gastrointestinal y la atmósfera (es decir, cuando el intestino está expuesto), y representa un subtipo de FEC que casi nunca se cierra espontáneamente (2). La pérdida de líquido intestinal que se produce en los pacientes con FEC puede resultar considerable. No solo la de líquido, sino también la de electrólitos, minerales y proteínas, lo que contribuye a generar complicaciones tales como deshidratación, desequilibrio electrolítico y desnutrición. Existe una asociación entre la FEC de alto gasto (definida como aquella con un gasto superior a 500 ml en 24 horas) y las mayores tasas de mortalidad, si se compara con la FEC de bajo gasto (1,3).

El estándar de cuidado médico se centra en el control de la sepsis, el cuidado de la herida y la optimización de los líquidos, los electrólitos y el estado nutricional (3,4). Los pacientes con FEC a menudo se encuentran desnutridos debido a su diagnóstico de base, a la disminución de la ingesta calórica y al aumento de los requerimientos de proteína asociados a la inflamación sistémica y a la mayor pérdida de nutrientes asociada al gasto de la fístula. Los objetivos de la terapia nutricional son: proporcionar los requerimientos calóricos estimados, mantener el equilibrio de líquidos y electrólitos y mejorar el cierre espontáneo

de la FEC siempre que sea posible. La nutrición parenteral (NP), en conjunto con el ayuno, se ha utilizado tradicionalmente para proporcionar la nutrición necesaria mientras se intenta reducir el gasto de la fístula, mantener el equilibrio de los líquidos y electrólitos, y promover el cierre espontáneo. Los análogos de la somatostatina también se han utilizado para tratar de reducir el gasto de la fístula y favorecer el cierre espontáneo. Dependiendo de la ubicación de la fístula y del volumen del gasto, el uso de una dieta oral o de la nutrición enteral (NE) se ha propuesto como medio para alimentar al paciente y preservar la integridad de la mucosa intestinal. Esto puede incluir la reinfusión del gasto desde un orificio fistuloso proximal a uno distal, exclusivamente o además de la infusión de una fórmula enteral través de un orificio fistuloso distal, lo que se conoce como fistuloclisis (2). El uso de la fistuloclisis se ha intentado en pacientes con fístula enteroatmosférica ya que el cierre espontáneo es poco probable (2). En los pacientes con fístulas que no cierran espontáneamente con el tratamiento médico estándar puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. La cirugía, generalmente, no se recomienda hasta por lo menos 3 meses después de la lesión inicial, una vez que el paciente está mejor nutrido y se ha resuelto la respuesta inflamatoria aguda (3). Por lo tanto, los pacientes con FEC pueden requerir un manejo médico a largo plazo y, cuando sea posible, egresar del hospital con nutrición enteral y/o parenteral, monitoreo estrecho de líquidos y electrólitos, y cuidado de las heridas complejas mientras se esperan las condiciones óptimas para la intervención quirúrgica.

El manejo de los pacientes con FEC requiere un abordaje interdisciplinario y plantea un reto importante para los médicos, los nutricionistas, los especialistas en cuidados de heridas y estomas, los dietistas, los farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Las guías para optimizar el estado nutricional en estos pacientes son a menudo vagas, basadas en estudios clínicos limitados, y por lo general dependen de la experiencia individual y, ocasionalmente, institucional. Dichas guías se enfocan hacia el manejo integral de la FEC, centrándose en el tratamiento médico y quirúrgico, mientras que la terapia nutricional se revisa solo superficialmente. Los requerimientos de nutrientes específicos,

la vía de administración adecuada de la nutrición, el papel de la inmuno-nutrición y el uso de análogos de la somatostatina en el tratamiento de los pacientes con FEC no están bien definidos. El objetivo de esta guía clínica es desarrollar recomendaciones específicas para la terapia nutricional de los pacientes adultos con FEC.

METODOLOGÍA

Esta guía clínica se desarrolló bajo la dirección conjunta de los Consejos de Administración de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral [American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)] y la Federación Latino-Americana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE). Ambas organizaciones asocian profesionales de la salud que representan las áreas de la medicina, la enfermería, la farmacia, la nutrición y la dietética. La misión de ambas sociedades es mejorar la atención al paciente a través del avance de la ciencia y la práctica de la especialidad de nutrición clínica y metabolismo; ambas trabajan eficazmente para respaldar la atención de calidad al paciente, la educación e investigación en los campos de la nutrición clínica y el soporte metabólico en todos los entornos sanitarios.

Estas guías clínicas se basan en el consenso general de profesionales de la salud que han equilibrado los beneficios potenciales de la terapia médica nutricional frente a los riesgos de la misma. Sin embargo, el juicio del profesional de la salud es el principal componente de toda atención médica de calidad. Debido a que las guías no pueden incluir cada variante de las circunstancias, el médico debe ejercer siempre el juicio profesional en su aplicación. Estas guías clínicas pretenden complementar, mas no reemplazar, la formación y el juicio profesional.

El proceso de creación de las guías de práctica clínica de la ASPEN ha adoptado los conceptos del grupo de trabajo GRADE (Grading Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (5-8). Ya se ha publicado una descripción completa de la metodología GRADE (9). Se desarrollaron 7 preguntas clínicas específicas sobre el manejo de la terapia nutricional en pacientes con FEC por parte de un grupo internacional de expertos que posteriormente identificaron los resultados clínicos relevantes.

Se realizó una búsqueda rigurosa de artículos entre enero de 1995 y junio de 2016 en la base de datos PubMed/MEDLINE, según la técnica descrita por McKeever et al. (10). Se utilizó como concepto médico de partida (MeSH: Medical Subject Heading) el término "Fistula" (Fístula) en la base de datos MEDLINE y se cruzaron las referencias con los conceptos médicos de partida (MeSH) "Nutritional support" (soporte nutricional), "Parenteral nutrition solutions" (soluciones de nutrición parenteral), "Enteral nutrition" (nutrición enteral), "Food" (comida), "Dietetics" (dietética), "Fat emulsions, intravenous" (emulsiones lipídicas, intravenosas) y "Parenteral nutrition, home" (nutrición parenteral, a domicilio). Estas citas se limitaron a las referencias cruzadas con el concepto médico de partida (MeSH) "Humans" (humanos). Posteriormente se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed (no MEDLINE) utilizando los términos descritos en la figura 1. Para proteger la búsqueda contra términos no catalogados en MEDLINE, se realizó una búsqueda final en la misma base de datos (MEDLINE) basada solamente en citas con texto restringido que contuvieran dichos términos en su título o en el resumen. Posteriormente se realizaron estrategias de búsqueda análogas en otras 3 bases de datos no MEDLINE (EMBASE, CINAHL y Cochrane Central).

Los resúmenes obtenidos fueron revisados y analizados con base en el criterio de inclusión: "pacientes adultos con FEC",

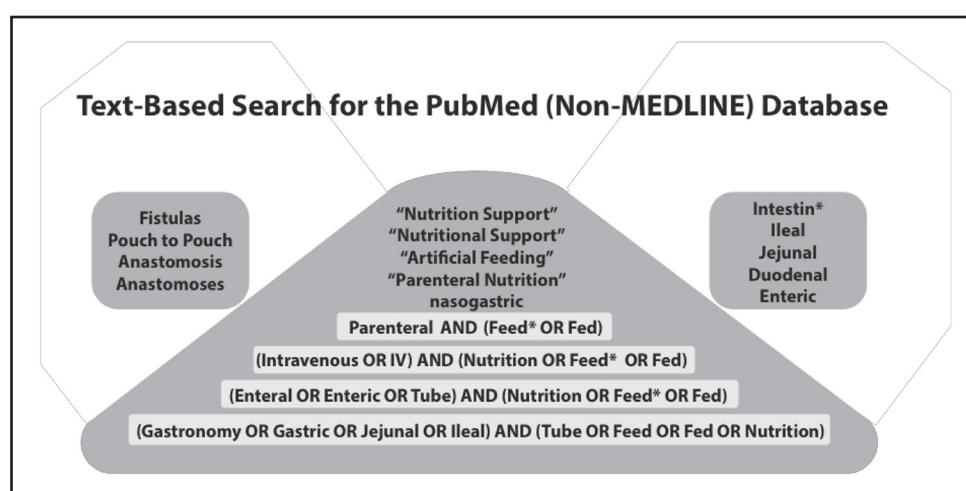


Figura 1.

Términos de búsqueda utilizados en la base de datos PubMed (no MEDLINE). La inserción de una cita en el fragmento de búsqueda que se realizó en PubMed (no MEDLINE) requiere que contenga al menos una palabra de cada área en gris en por lo menos uno de sus campos de búsqueda. El símbolo * en la figura indica un término de búsqueda MeSH [Medical Subject Heading (concepto médico de partida)], que puede vincularse a cualquier palabra que contenga las letras antes del símbolo.

publicados en inglés, español y portugués (lo que aumentó considerablemente el número de citas disponibles, gracias a la participación de expertos latinoamericanos que revisaron los artículos en español y portugués - Nota del autor). Se incluyeron los ensayos aleatorios controlados ("randomized controlled trials - RCT's) y los estudios observacionales que incluyeran un grupo de control. Los resúmenes de los estudios que describieran fistulas relacionadas con la cirugía bariátrica, fistulas gástricas, esofágicas o pancreáticas, así como el abdomen hostil se excluyeron, ya que el cuidado de estas condiciones es sustancialmente diferente al de las fistulas de intestino o colon. Asimismo, se excluyeron los resúmenes referentes a la terapia nutricional en niños, ya que estas guías se orientan a pacientes adultos. Cada manuscrito publicado asociado con algún término incluido fue revisado independientemente por 2 autores, quienes realizaron una evaluación consensuada respecto a la calidad de la evidencia de cada estudio. Cuando los estudios reportaban resultados de manera similar, sus datos se incluyeron en el programa Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, Copenhague, Dinamarca) para crear gráficos del tipo de los diagramas de efectos (forest plots), agregando el tamaño del efecto para cada intervención y la evolución del paciente (11). Los diagramas de efecto (forest plots) que respaldan las recomendaciones se incluyen en el texto. La calidad de todo el conjunto de evidencias sobre una determinada intervención y su resultado se evaluó y clasificó dentro de un rango de muy baja a alta (12). Cuando la calidad de la evidencia es muy baja, cualquier estimación del efecto es muy incierto. Cuando la calidad de la evidencia es moderada, es probable que investigaciones posteriores afecten a la estimación del efecto y puedan cambiar la magnitud del mismo. Cuando la calidad de la evidencia es alta, es probable que investigaciones posteriores puedan modificar la magnitud del efecto. Las tablas con el resumen de evidencias se encuentran en el apéndice en línea (del artículo original en inglés – Nota del autor). Un equipo de autores redactó cada recomendación y su razonamiento. Estas afirmaciones se discutieron en conferencias telefónicas y se estableció un consenso mediante un modelo Delphi modificado y anónimo donde se precisaba al menos un 60 % de congruencia para establecer el consenso. Las opiniones disidentes respecto al consenso se discuten en el razonamiento de la recomendación. Se atribuyó un grado de recomendación de forma independiente al cuerpo de la evidencia (5). Se hace una recomendación "fuerte" (strong) cuando la calidad de la evidencia es alta y/o cuando el beneficio supera al daño. Se formulan recomendaciones "débiles" (weak) cuando la evidencia es de baja calidad o si existen ventajas y desventajas importantes para el paciente. En caso de no existir estudios disponibles que respondieran directamente a alguna de las preguntas planteadas por los autores de la guía, el proceso de consenso prosiguió con la anotación de que la recomendación se hizo sobre la base de un consenso de expertos, ya que no hay evidencia utilizable.

Esta guía clínica fue revisada por expertos clínicos tanto internos como externos de ambas organizaciones, en su versión original en inglés y en la presente traducción al español. Los equipos de autores y revisores de esta guía incluyeron miembros de cada

uno de los grupos profesionales que utilizarán la guía (medicina, nutrición, dietética, enfermería, farmacia e investigación), así como la Junta Directiva de ASPEN y revisores de FELANPE. Todos los autores participaron en el proceso de elaboración de la guía de forma voluntaria. Las organizaciones que desarrollaron la guía clínica (ASPEN y FELANPE) no recibieron apoyo comercial para el proyecto. La revisión de esta guía clínica no está prevista hasta que se aporten nuevos datos de futuras investigaciones.

RESULTADOS

En total se revisaron 872 citas y resúmenes para ser incluidos (638 de PubMed/MEDLINE, 34 de EMBASE, 15 de CINAHL y 185 de Cochrane Central). De estas citas, 6 ensayos aleatorios controlados y 20 estudios observacionales controlados cumplieron con los criterios de inclusión. Otros artículos de revisión se utilizaron como respaldo para redactar los razonamientos o los antecedentes. Se encontraron ensayos aleatorios controlados para redactar solo una recomendación (pregunta 6). Cuatro recomendaciones se basaron en estudios observacionales controlados, y las 2 restantes en el consenso de expertos. Los autores no tuvieron opiniones disidentes en ninguna pregunta.

PREGUNTA 1: EN PACIENTES ADULTOS CON FEC, ¿QUÉ FACTORES DESCRIBEN MEJOR EL ESTADO NUTRICIONAL?

Recomendación: sugerimos lo siguiente:

- La desnutrición debe diagnosticarse con base en la historia nutricional, incluyendo la pérdida no intencionada de peso y la estimación de la ingesta calórica o de nutrientes, así como la exploración física.
- La evaluación nutricional deberá realizarse en el momento en que se hace el diagnóstico de FEC. En caso de que el paciente no se encuentre desnutrido en dicho momento, deberán realizarse evaluaciones nutricionales periódicas, ya que los pacientes con fistulas tienen una alta probabilidad de desnutrirse debido a la malabsorción de nutrientes, la pérdida de líquidos y electrolitos, y la sepsis.
- Pueden obtenerse las concentraciones de proteínas séricas antes y durante la terapia nutricional, ya que son indicadores pronósticos de la evolución; sin embargo, no son marcadores nutricionales sensibles.

Calidad de la evidencia: muy baja.

Razonamiento: la evaluación del estado nutricional en el momento del diagnóstico de FEC se puede realizar usando diversas herramientas, aunque ninguna ha sido validada específicamente para su uso en las FEC. La Valoración Global Subjetiva (VGS) clasifica a los pacientes en Nivel A (bien nutrido), Nivel B (desnutrición moderada o sospecha de desnutrición) o Nivel C (desnutrición severa) con base en la ingesta de alimentos, la pérdida de peso, la evaluación funcional y el examen físico (13). Los criterios de

consenso publicados por la Academia de Nutrición y Dietética y ASPEN sugieren la identificación de 2 o más de las siguientes 6 características para detectar y diagnosticar la desnutrición: insuficiente consumo de energía, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, pérdida de grasa subcutánea, acumulación de líquido localizada o generalizada que puede ocultar la pérdida de peso, y estado funcional disminuido, medido a través de fuerza de prensión de la mano (14). Aunque todas estas herramientas incluyen la evaluación de la pérdida de peso, es posible que fallen en el diagnóstico de desnutrición del paciente con sobrepeso u obesidad y en el de aquellos en situación de riesgo. Los pacientes obesos críticamente enfermos que están desnutridos pueden tener un riesgo mayor de muerte en comparación con los pacientes obesos sin desnutrición (15). Un historial completo del consumo de energía/nutrientes y la pérdida de peso son parámetros importantes de evaluación nutricional que deben obtenerse en todos los pacientes, incluyendo aquellos con un índice de masa corporal (IMC) alto.

Todos los estudios incluidos fueron de diseño observacional y utilizaron el IMC, la pérdida de peso y/o los niveles de proteína sérica para definir la desnutrición (Tabla suplementaria S1). Hubo variabilidad significativa entre los estudios respecto a la inclusión de los parámetros nutricionales. Solo un estudio (16) evaluó la desnutrición mediante la VGS. Ningún otro estudio utilizó una herramienta de evaluación nutricional validada.

Cuatro estudios examinaron la pérdida involuntaria de peso (17-20). Se desconoce si la pérdida de peso predispone al desarrollo de FEC o si es una consecuencia del curso clínico y el tratamiento de la enfermedad. No sería extraño que la pérdida de peso predisponiera a presentar una FEC dado el diagnóstico subyacente en los pacientes que las desarrollan (cáncer de tubo digestivo, traumatismos, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis por radiación). Sin embargo, en al menos un estudio retrospectivo de 53 pacientes en un período de 10 años, se observó pérdida de peso en el momento de presentar los síntomas en el 21,2 % de quienes presentaron cierre espontáneo y el 20 % de quienes no lo presentaron (19). En la práctica clínica es razonable documentar la pérdida y el cambio de peso en el momento de la presentación de síntomas y durante el tratamiento de la FEC.

Mientras que el monitoreo de las proteínas séricas era común en los años 80 y 90, ahora se acepta que dichas medidas carecen de sensibilidad y especificidad en la elaboración del diagnóstico de la desnutrición. La disminución de las concentraciones plasmáticas de albúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol y prealbúmina pueden ser una consecuencia de la inflamación y la infección relacionadas con la FEC. Aun sin ser un parámetro nutricional adecuado, la disminución de la concentración de proteínas séricas puede tener significación pronóstica. En un estudio retrospectivo durante un período de 10 años (19), el aumento de la concentración de albúmina sérica posterior al uso de NP se asoció a un gasto por la fistula significativamente menor y a mejoría de la tasa de cierre espontáneo. La probabilidad de cierre espontáneo de la fistula fue 18,1 veces mayor cuando la albúmina sérica mejoró que cuando no lo hizo (16). En un estudio prospectivo de manejo de las FEC con terapia nutricional enteral y parenteral, la concentración de albúmina sérica disminuyó duran-

te el tratamiento de las FEC pero volvió a niveles preoperatorios después del cierre de la fistula (18). En contraste, en una gran cohorte de 277 pacientes, la albúmina sérica no fue un factor predictivo independiente de los resultados clínicos (21), hallazgo confirmado en una observación retrospectiva de 79 pacientes con FEC (22). Sin embargo, la mayor concentración de transferrina sérica predijo el cierre espontáneo y las bajas concentraciones de transferrina, proteína transportadora de retinol y prealbúmina fueron predictores de mortalidad (22). Los pacientes que recibieron NP con aumento en las concentraciones de albúmina sérica y gasto de la FEC < 500 ml/d presentaron cierre espontáneo en el 93,3 % de los casos en comparación con el 70 % de fallas del cierre entre los pacientes con concentraciones bajas de albúmina sérica y gasto por la fistula ≥ 500 ml/d (22).

PREGUNTA 2: EN PACIENTES ADULTOS CON FEC, ¿CUÁL ES LA RUTA RECOMENDADA PARA LA TERAPIA NUTRICIONAL (DIETA VÍA ORAL, NE O NP)?

Recomendación: sugerimos que, después de haber logrado la estabilización del balance de líquidos y electrolitos, la dieta oral o la NE pueden ser factibles y toleradas en los pacientes con fistulas enterocutáneas de bajo gasto (< 500 ml/d, lo que sugiere que no existe obstrucción distal). Sin embargo, los pacientes con FEC de alto gasto (> 500 ml/d) pueden requerir NP para cubrir los requerimientos de líquidos, electrolitos y nutrientes que permitan el cierre espontáneo o quirúrgico de la FEC.

Calidad de la evidencia: muy baja.

Razonamiento: la capacidad de administrar una NE temprana en el período postoperatorio puede reducir la posibilidad de desarrollar FEC en los pacientes con abdomen abierto (23). Sin embargo, el número de estudios que evalúan el resultado asociado al uso de NP o NE una vez que se ha formado una FEC es limitado (Tabla suplementaria S2). Dos pequeños estudios retrospectivos y observacionales (uno usando controles históricos) reportan resultados conflictivos en términos de tasa de cierre espontáneo de las fistulas, además de tener poca potencia estadística para la mortalidad (17,24). Un tercer estudio reporta un cierre quirúrgico de la fistula más temprano y menos complicaciones en pacientes que recibieron NE dentro de los primeros 14 días a partir de su admisión al hospital, en comparación con quienes recibieron NE después de 14 o más días (25). No se encontró ningún ensayo aleatorio controlado que comparara la NE con la NP tras la formación de una FEC.

Cuando se produce una fistula, el objetivo inmediato es lograr el equilibrio hidroelectrolítico, así como establecer la ubicación de la fistula, cuantificar el gasto y descartar una obstrucción distal. La evaluación detallada de las características de la fistula (localización exacta, longitud) puede no ser factible en ese momento ya que el trayecto fistuloso aún no ha madurado. En ausencia de obstrucción distal, los pacientes con FEC de bajo gasto (< 500 ml/d) pueden tolerar la dieta oral. Si la ingesta oral se asocia con un aumento significativo del gasto de la FEC o no se

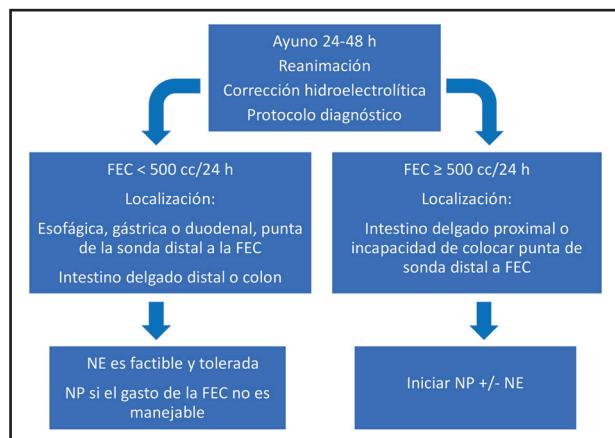
**Figura 2.**

Diagrama de flujo respecto a la ruta para administrar la terapia nutricional en pacientes con fistula enterocutánea (FEC: fistula entero-cutánea; NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral).

tolera por otras razones, la NE es factible y se tolera bien cuando el acceso enteral puede hacerse distal a la fistula (Fig. 2). La tolerancia a la NE y la capacidad de cubrir los requerimientos deben evaluarse regularmente. Si la meta nutricional no puede alcanzarse únicamente con la NE, la terapia nutricional mixta (NE y NP) puede estar indicada. Algunos pacientes requerirán NP si el gasto de la FEC es alto ($> 500 \text{ ml/d}$), existe obstrucción intestinal, o el gasto de la FEC compromete significativamente el cuidado de las heridas y de la piel, o dificulta la capacidad de mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos cuando se utiliza la NE.

PREGUNTA 3: EN PACIENTES ADULTOS CON FEC, ¿QUÉ APORTES DE PROTEÍNA Y ENERGÍA PROPORCIONAN MEJORES RESULTADOS CLÍNICOS?

Recomendación: basándonos en el consenso de expertos, sugerimos la provisión de 1,5-2,0 g/kg/d de proteína; el aporte energético deberá ser el apropiado a los requerimientos con base en el resultado de la evaluación nutricional. Puede ser necesario un mayor aporte de proteína (hasta 2,5 g/kg/d) en los pacientes con fistula enteroatmosférica y/o fistula de alto gasto.

Calidad de la evidencia: se basa únicamente en el consenso debido a que no hay evidencia reciente disponible.

Razonamiento: no se encontró ninguna evidencia definitiva que evalúe el resultado clínico con relación al aporte específico de energía o proteína. La falta de estudios en los que se mida el gasto energético o el balance nitrogenado en pacientes con FEC es sorprendente. La mayoría de los artículos de revisión se refieren a un estudio observacional retrospectivo de 1964 en el que se trataron 56 casos de pacientes con FEC entre 1953 y 1963 (26). Los pacientes que fueron capaces de consumir entre 1600 y 2000 kcal/d presentaron menor mortalidad (12 % vs. 55 %) y mayor tasa

de cierre espontáneo de la fistula (89 % vs. 37 %) que los que consumieron $< 1000 \text{ kcal/día}$. Sin embargo, el estudio se realizó antes de que el uso de la NE o la NP se hubiera generalizado y refleja solo qué pacientes eran capaces de consumir tal cantidad de calorías por dieta oral. Probablemente, esta situación generó un sesgo hacia peores resultados en los pacientes gravemente enfermos, que eran menos propensos a tolerar la dieta oral.

Estudios observacionales realizados entre 1990 y 2016 reportan metas de energía de entre 25 y 30 kcal/kg/d, y metas de proteína de 1,5 g/kg/d, pero no informan de la ingesta real ni de su relación con resultados clínicos importantes (Tabla suplementaria S3) (16,17,25,27,28). Tres artículos de revisión recientes recomiendan una dosis de proteína de 1,5 g/kg/d y el aporte energético suficiente para satisfacer el gasto energético basal (GEB) en los pacientes con FEC de bajo gasto, así como aumentar la dosis de proteína a 1,5-2,5 g/kg/d y el aporte de calorías hasta 1,5-2 veces el GEB en los pacientes con FEC de alto gasto (29-31). Ninguno de los artículos de revisión disponibles refieren la dosificación de energía y proteína administrada a pacientes obesos con FEC, aunque esto representa un porcentaje significativo de la población.

Nuestra recomendación se basa en los paradigmas de la práctica general del apoyo nutricional, que incorporan la evaluación del nivel de desnutrición con niveles adecuados de aporte de energía y proteína. El manejo cuidadoso de los líquidos, los electrolitos y las vitaminas es también un aspecto importante de la atención de estos pacientes. En el paciente obeso con FEC, concordamos con las recomendaciones de las guías de nutrición para adultos en cuidados críticos de la ASPEN y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) para determinar los requerimientos calóricos y protéicos (32). En cuanto al aporte energético, se recomienda la provisión de 11 a 14 kcal/kg/d de peso real si el IMC es de 30 a 50 kg/m² y de 22 a 25 kcal/kg/día de peso ideal si el IMC > 50 kg/m². Para el aporte de proteínas se recomienda la provisión de 2 g/kg/día de peso ideal para pacientes con IMC de 30 a 40 kg/m² y 2,5 g/kg/d de peso ideal si el IMC > 40 kg/m² (32).

PREGUNTA 4: EN LOS PACIENTES ADULTOS CON FEC, ¿EL USO DE LA FISTUOCLISIS SE ASOCIA A MEJORES RESULTADOS QUE EL CUIDADO ESTÁNDAR?

Recomendación: sugerimos:

- Utilizar la fistuclisis para la terapia nutricional en los pacientes con capacidad de absorción intestinal distal al sitio de infusión intacta y cuando no se espere que dicho sitio de la FEC utilizado para la infusión vaya a cerrarse espontáneamente.
- Utilizar fórmulas poliméricas inicialmente y cambiar a una semi-elemental (oligomérica) si se presenta intolerancia.

Calidad de la evidencia: muy baja.

Razonamiento: se define la fistuclisis como la infusión de una fórmula de NE a través del estoma distal de una FEC con o

sin la reinfusión del gasto obtenido del orificio fistuloso proximal. Esta técnica solo debe iniciarse después de haber confirmado la integridad y permeabilidad del intestino delgado más allá del orificio fistuloso más distal y en las FEC en las que no se espera un cierre espontáneo. Se puede colocar un acceso enteral en el orificio fistuloso distal con una sonda o catéter, y la fórmula de NE y/o el quimo se infunden a través del orificio. La idea central es usar el intestino tanto para alimentar al paciente como para estimular y nutrir directamente la mucosa intestinal, así como reducir al mínimo el uso de la NP. La tolerancia se evalúa identificando si el aumento del gasto de la FEC es manejable en términos de captura de efluentes, mantenimiento del estado de hidratación y capacidad de administrar una nutrición adecuada y suficiente. Debido a que las fórmulas semi-elementales (oligoméricas) están parcialmente digeridas, con su uso puede lograrse un mayor aporte de nutrientes.

Dos pequeños estudios observacionales, retrospectivos reunieron nuestros criterios de inclusión, pero no divulgán resultados que permitan el cálculo de un efecto (Tabla suplementaria S4). El primer estudio reporta el uso de la fistuloclisis con una fórmula enteral (sin reinfundir el gasto de la fistula) en 12 pacientes con fistulas yeyuno-cutáneas o ileo-cutáneas postoperatorias y un gasto promedio de la fistula proximal de 1360 (rango, 690-3190 ml/d (33). Utilizaron una sonda de gastrostomía con balón que se insertó distalmente y se avanzó 5-10 cm bajo control radiológico. Además de la atención médica estándar, que incluyó la administración de NP, se inició la administración de una fórmula polimérica estándar a razón de 30 ml/h, aumentándola en 20 ml por hora cada día hasta que se alcanzó la meta. Se cambió la fórmula a semi-elemental si se presentaba intolerancia. La NP se suspendió cuando la NE alcanzó una velocidad de infusión de 90 ml/h. Al compararlo con la NP exclusiva, el uso de la fistuloclisis se asoció con un menor costo. La fistuloclisis sustituyó con éxito a la NP en 11 de los 12 pacientes, con solo 1 caso fallido. En 6 pacientes, la fistuloclisis se asoció con un aumento del gasto de la fistula proximal de entre 40 y 330 ml/d, y en 4 pacientes el gasto disminuyó entre 290-1540 ml/d. Nueve de los 11 pacientes se sometieron con éxito a cirugía reconstructiva en una mediana de 155 (rango, 19-422) días después de haber iniciado la fistuloclisis.

El segundo estudio incluyó 95 pacientes con FEC de alto gasto, con intestino restante mayor de 100 cm y función intestinal recuperada (34). El uso de la fistuloclisis en 35 pacientes, incluyendo una fórmula enteral y la reinfusión del gasto de la fistula proximal, se comparó con una fórmula enteral sin reinfusión del gasto de la fistula en los 60 pacientes restantes (34). Definieron la fistuloclisis como la reinfusión del gasto recolectado de la fistula proximal a la fistula distal a través de una sonda de alimentación, mientras que la fórmula enteral fue infundida simultáneamente a través de la misma sonda u otra sonda nasoyeyunal. Todos los pacientes recibieron NP durante el estudio. Como en el estudio anterior, una sonda de gastrostomía con balón se insertó en el orificio fistuloso distal. En el grupo de la fistuloclisis, el gasto del estoma proximal se recolectó en una bolsa estéril y se reinfundió en el extremo distal de la fistula. Se utilizó una fórmula polimérica que se cambió

a una fórmula semi-elemental en caso de intolerancia. Parámetros bioquímicos tales como las pruebas de función hepática y los niveles de proteína C-reactiva mejoraron significativamente en los pacientes con fistuloclisis. Además, los costos, la estancia y la mortalidad hospitalarios fueron significativamente más bajos y la sobrevida a 1 año fue significativamente mayor en el grupo de la fistuloclisis.

PREGUNTA 5: EN PACIENTES ADULTOS CON FEC, ¿LAS FÓRMULAS INMUNOMODULADORAS SE ASOCIAN A MEJORES RESULTADOS QUE LAS FÓRMULAS ESTÁNDAR?

Recomendación: no podemos recomendar fórmulas inmunomoduladoras multicomponente para mejorar los resultados del tratamiento de las FEC debido a la falta de evidencia. Sugerimos que la administración de glutamina por vía oral, agregada a la NP, puede mejorar la mortalidad y la tasa de cierre de las fistulas.

Calidad de la evidencia: muy baja.

Razonamiento: los nutrientes inmunomoduladores se han utilizado y recomendado para varias afecciones cuyas complicaciones, entre ellas la fuga de la anastomosis, comprenden el desarrollo de una FEC, incluyendo el traumatismo abdominal y la cirugía abdominal electiva. Sin embargo, en el contexto del tratamiento de la FEC, solo 1 estudio informó del uso de glutamina oral agregada al manejo con NP. Ningún nutriente inmunomodulador, como la arginina, los ácidos grasos ω-3 o los nucleótidos, se ha evaluado en el manejo de las FEC. La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial y que sirve de sustrato para enterocitos y linfocitos. La suplementación con glutamina puede mejorar la producción de IgA secretora en la mucosa intestinal. Hipotéticamente, la glutamina puede contribuir al cierre de la fistula por mejorar el trofismo de la mucosa intestinal y la respuesta inmunitaria. Sin embargo, la eliminación de glutamina es limitada en los pacientes con sepsis o insuficiencia renal o hepática, con riesgo potencial de toxicidad.

Un estudio retrospectivo y observacional incluyó 28 pacientes adultos con fistula enterocutánea de intestino delgado de alto gasto, sin evidencia de sepsis, ni de insuficiencia renal o hepática; de ellos, 9 pacientes recibieron glutamina oral (0,3 g/kg/d) además de NP, y los otros 19 pacientes (2 años antes) recibieron solo NP (Tabla suplementaria S5) (16). El grupo con NP más glutamina oral presentó menor mortalidad y menor tiempo de estancia hospitalaria en comparación con el grupo al que solo se administró NP. El análisis univariado identificó la desnutrición (por VGS), la albúmina sérica baja y el uso de glutamina oral como factores pronósticos asociados a la mortalidad y el cierre de la fistula. El análisis de regresión logística multivariado demostró una mayor tasa de cierres de fistula en los pacientes que recibieron glutamina oral, con una razón de momios (OR) de 13,2 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,1-160,5; $p = 0,04$), y en los pacientes no desnutridos (OR, 15,4; IC 95 %: 1,1-215,5; $p = 0,04$).

PREGUNTA 6: EN LOS PACIENTES ADULTOS CON FEC, ¿EL USO DE SOMATOSTATINA O SUS ANÁLOGOS PROPORCIONA MEJORES RESULTADOS QUE EL TRATAMIENTO MÉDICO ESTÁNDAR?

Recomendación: recomendamos el uso de análogos de la somatostatina en los pacientes adultos con FEC de alto gasto ($> 500 \text{ ml/d}$) como método para reducir el gasto de efluentes y mejorar la tasa de cierre espontáneo.

Calidad de la evidencia: moderada.

Razonamiento: la somatostatina y sus análogos se han utilizado para tratar fistulas gastrointestinales (GI) y pancreáticas debido a su capacidad de inhibir la liberación y los efectos secretores de una gran variedad de hormonas GI, así como de aumentar la absorción de agua y electrolitos, prolongando el tiempo de tránsito intestinal (35). El efecto general que se pretende es reducir el volumen de las secreciones GI como método para reducir el gasto de la fistula y promover de tal modo su cierre espontáneo. Seis ensayos aleatorios controlados (EAC) y 5 estudios observacionales cumplieron con nuestros criterios de inclusión para evaluar el uso de la somatostatina o sus análogos (octreótida, lanreótida) en pacientes adultos con FEC. El grupo de tratamiento recibió por lo general una infusión continua de 250 mcg/h de somatostatina o 100 mcg de octreótida por vía subcutánea 3 veces al día durante

10-20 días, o lanreótida 30 mg intramuscular cada 10 días. No se encontraron estudios que utilizaran la octreótida de depósito (acción prolongada) o la octreótida añadida a la mezcla de NP. Se proporcionó el tratamiento médico estándar de la FEC a todos los pacientes (grupos experimental y de control), que a menudo incorporan la NP, pero la vía y los detalles del aporte nutricional no se describieron sistemáticamente.

Hemos confiado en los datos reportados por los EAC sobre el uso de la somatostatina o sus análogos para el tratamiento de FEC (Tabla suplementaria S6) (27,36-40). De estos ensayos comparables, que fueron descritos originalmente como aleatorios, solo 3 de 6 fueron cegados con respecto al tratamiento y solo 2 de ellos utilizaron un análisis por intención de tratar. La calidad de la evidencia se redujo de alta a moderada con base en el riesgo de sesgo. Realizamos un metaanálisis de 3 EAC que cumplieron con nuestros criterios de inclusión, el cual mostró una reducción significativa del gasto de la fistula con el uso de la somatostatina o sus análogos, al compararlos con los controles (diferencia ponderada promedio [*Weighted Mean Difference - WMD*], 21,13 %; IC 95 %, 6,51-35,75; $p = 0,005$) (Fig. 3). Realizamos también un metaanálisis de 6 EAC que cumplieron con nuestros criterios de inclusión, el cual mostró una mayor probabilidad de cierre espontáneo (no quirúrgico) de la fistula al agregar somatostatina o sus análogos frente a la atención médica estándar (razón de momios [OR], 2,82, IC 95 %, 1,77-4,51; $p < 0,0001$) (Fig. 4). Un último

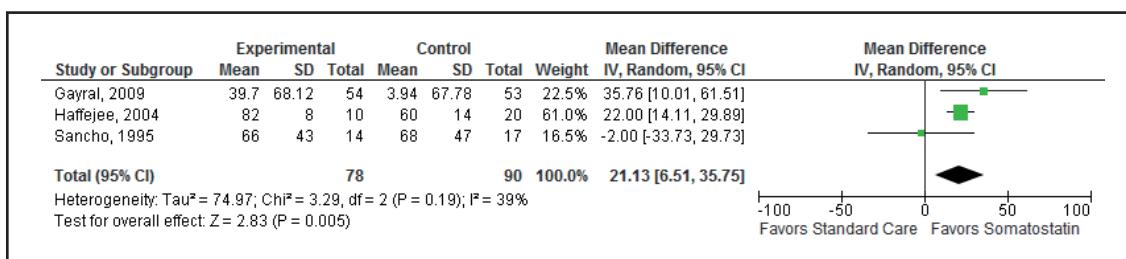


Figura 3.

Reducción del gasto de las fistulas enterocutáneas en ensayos aleatorios controlados que comparan la somatostatina o análogos de la somatostatina con el cuidado estándar (IV: varianza inversa).

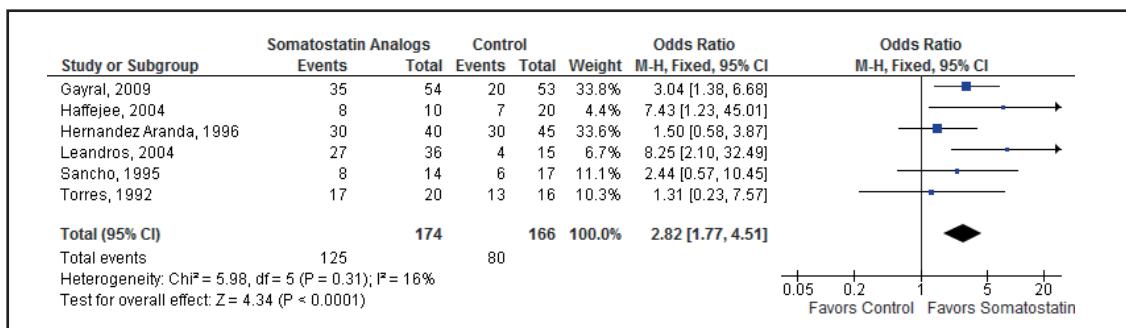
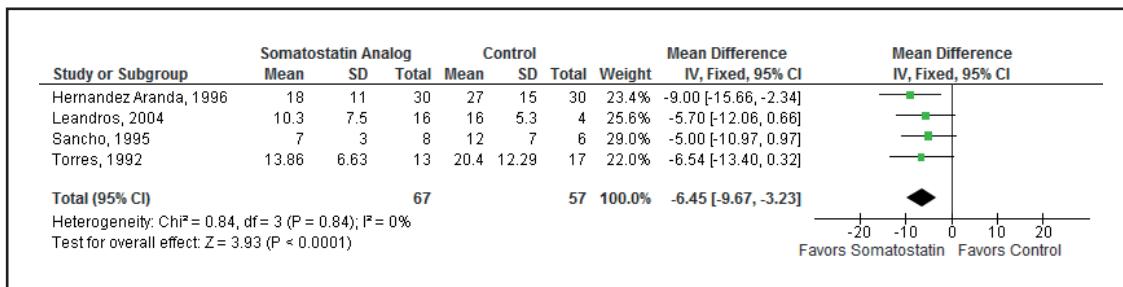


Figura 4.

Tasa de cierre espontáneo de las fistulas enterocutáneas en los ensayos aleatorios controlados que comparan la somatostatina o análogos de la somatostatina con el cuidado estándar (M-H: método de Mantel-Haenszel).

**Figura 5.**

Tiempo para el cierre espontáneo de las fistulas enterocutáneas en los ensayos aleatorios controlados que comparan la somatostatina o análogos de la somatostatina además de la nutrición parenteral frente a la nutrición parenteral sola (IV: varianza inversa).

metaanálisis de 4 EAC que cumplieron con nuestros criterios de inclusión mostró una reducción del tiempo para lograr el cierre de la fistula a favor de los análogos de la somatostatina, con una diferencia ponderada promedio = -6,45 días (IC 95 %, -9,67 a -3,23) (Fig. 5). El tiempo de estancia hospitalaria, los costos y las tasas de complicaciones no se informaron sistemáticamente en estos ensayos, por lo que no pudieron incluirse en nuestros metaanálisis.

Aunque el uso de análogos de somatostatina se ha tolerado generalmente bien, su efecto fisiológico sobre las hormonas gastrointestinales puede incluir un aumento del riesgo de estasis biliar, colelitiasis, disfunción hepática, hipoglucemia e hiperglucemias. También se han reportado trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas y malestar abdominal (35). Se recomienda vigilar las cifras de glucosa, y sus variaciones deben tratarse. La vía subcutánea de administración se ha asociado a dolor en el sitio de inyección; así mismo, la frecuencia de la dosis, cada 8 horas, puede resultar difícil para los pacientes con manejo domiciliario. Por último, el costo económico significativo y los desafíos para su reembolso constituyen una barrera más para el uso de los análogos de la somatostatina. Se sugiere un enfoque selectivo para determinar el uso apropiado de los análogos de la somatostatina en los pacientes con FEC. Los pacientes con FEC de gasto alto (> 500 ml/d) tienen más probabilidades de beneficiarse de sus efectos, debido al impacto de una reducción del 20 % del gasto de la fistula en comparación con los pacientes con fistulas de bajo gasto. Puede realizarse una prueba con el fin de evaluar la eficacia de los análogos de la somatostatina para el cierre de la fistula; la duración adecuada de esta prueba parece ser de entre 10 y 20 días según los EAC disponibles, aunque algunos reportan menos días para lograr una reducción del volumen de gasto de la fistula. El uso de la somatostatina ha demostrado mejorar la tasa de cierre espontáneo (no quirúrgico) de la fistula y también se anticipa que la reducción del volumen de gasto por la fistula podría mejorar la capacidad de lograr el equilibrio hidroelectrolítico, facilitar el manejo de las bolsas de ostomía y, en general, hacer más fácil el manejo domiciliario de los pacientes con FEC.

PREGUNTA 7: EN LOS PACIENTES ADULTOS CON FEC, ¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA TERAPIA DE NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA (NPD)?

Recomendación: basándonos en el consenso de expertos sugerimos considerar la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) cuando el paciente esté médicalemente estable y el gasto de la fistula sea manejable, así como en los pacientes con fistulas de alto gasto (> 500 ml/d) cuya reparación quirúrgica aún no se recomienda.

Calidad de la evidencia: basada únicamente en el consenso, debido a que no hay evidencia reciente disponible.

Razonamiento: los pacientes con FEC de alto gasto comienzan a menudo con NP durante la hospitalización, como parte de una estrategia para estabilizar el equilibrio hídrico y nutricional, permitiendo la maduración del trayecto fistuloso. Una vez estables, los pacientes con gasto por la fistula manejable y una adecuada protección de la piel, pueden ser considerados para su egreso a un ambiente domiciliario ya que necesitarán de un período de tiempo prolongado para mejorar sus condiciones antes de un procedimiento quirúrgico definitivo. Los pacientes con fistulas de bajo gasto (< 500 mL/d) pueden tolerar dieta por vía oral o Nutrición Enteral sin exacerbar el gasto de la fistula, como se señaló en la pregunta 2. A finales de la década de 1970 comenzaron a aparecer reportes de caso sobre el uso de NPD en pacientes con FEC. (41) (Tabla Suplementaria S7). Una serie de casos más reciente describe una estancia hospitalaria promedio de 20 días antes del alta del hospital, seguida de un período de 75 días (promedio) con NPD en 15 pacientes, 5 de los cuales tenían FEC.(42) En dicha serie, los pacientes expresaron su preferencia por la NPD sobre la NP en el hospital, con menos estrés familiar y mayor oportunidad de disfrutar de un entorno familiar. En una serie de casos más grande en el Reino Unido, se administró NPD a 143 pacientes con FEC durante un promedio de 5 semanas (rango, 1-94 semanas).(43) La base de datos del Registro Nacional de Pacientes con Cuidados Nutricionales Sustain,(44) menciona que la indicación para NPD fue FEC en el 19 % de los pacientes adultos incluidos. Esta tasa es similar (10 %-36 %) a las tasas

reportadas por otros registros internacionales de NPD (45-48). Aunque estos estudios no mencionan resultados clínicos en una manera similar o comparan la NPD con otras formas de terapia nutricional (que permitieran hacer un análisis de resultados), si hacen evidente que la NPD es factible, siempre que existan servicios que provean NPD.

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

La evidencia respecto al manejo nutricional óptimo en pacientes adultos con FEC es limitada. Solo 1 de 7 recomendaciones creadas para esta guía clínica se basa en ensayos aleatorios controlados. La naturaleza polifacética de la condición y la heterogeneidad de la población generan desafíos para diseñar estudios. Es difícil lograr estudios con adecuado poder estadístico y requieren de colaboración multicéntrica. Gran parte de nuestra práctica actual se basa en estudios clínicos realizados hace más de 20 años, previos a la epidemia de obesidad y de las indicaciones más conservadoras respecto a requerimientos energéticos, al control agresivo de la glucosa y a los protocolos para minimizar infecciones de accesos venosos centrales y complicaciones. Es claro que la investigación adicional dirigida a optimizar el manejo nutricional de pacientes con FEC está garantizada.

Es necesario realizar investigación específica que permita establecer los requerimientos de proteína y energía en pacientes con FEC, incluyendo la forma de facilitar la pérdida de peso controlada en pacientes obesos. Las siguientes, son preguntas adicionales que también deben ser contestadas:

- ¿Cómo influye la anatomía y la ubicación de la FEC en los requerimientos nutricionales y en la ruta óptima para administrar la terapia nutricional?
- ¿Qué estrategias son efectivas para optimizar el uso de nutrición enteral, así como el uso de fistuloclisis?
- ¿Qué aporte de energía y proteína es el más efectivo en términos de tratamiento de la FEC? ¿Dichos requerimientos varían en pacientes desnutridos o en obesos?
- ¿Qué pacientes se benefician del reposo intestinal como método para controlar el gasto por la fistula y permitir su cierre?
- ¿Es compatible y efectiva la somatostatina cuando se administra como componente de la mezcla de NP?
- ¿Es efectiva la administración de nutrientes inmuno-moduladores en el manejo de fistulas entero-cutáneas?

BIBLIOGRAFÍA

1. Evenson AR, Fischer JE. Current management of enterocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2006;10(3):455-64. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.08.001
2. Majercik S, Kinikini M, White T. Enterotransmural fistula: from soup to nuts. *Nutr Clin Pract* 2012;27(4):507-12. DOI: 10.1177/0884533612444541
3. Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2006;93(9):1045-55. DOI: 10.1002/bjs.5396
4. Klek S, Forbes A, Gabe S, Holst M, Wanten G, Irtun Ø, et al. Management of acute intestinal failure: a position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr* 2016;35(6):1209-18. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.04.009
5. Schunemann H, Brozek J, Oxman AD. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. 2009. [Acceso 27 de septiembre de 2013]. Disponible en: <http://www.cc-ims.net/graderpro>.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akil EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):395-400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):407-15. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
9. Drury ME, Compher C, Boullata JL, Boullata JI, Braunschweig CL, George DE, et al. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(1):77-80. DOI: 10.1177/0148607111420157
10. McKeever L, Nguyen V, Peterson SJ, Gomez-Perez S, Braunschweig C. Demystifying the search button: a comprehensive PubMed search strategy for performing an exhaustive literature review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(6):622-35. DOI: 10.1177/0148607115593791
11. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Programa para ordenador]. Version 5.3; 2014. [Acceso 7 de septiembre de 2016]. Disponible en: www.tech.cochrane.org/revman.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995-8. DOI: 10.1136/bmj.39490.551019.BE
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8-13. DOI: 10.1177/014860718701100108
14. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2012;112(5):730-8. DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.012
15. Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, McKane CK, Moromizato T, Rawn JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2015;43(1):87-100. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000602
16. de Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Dock-Nascimento DB, de Arruda IS, Moreno K, Moreno W. Oral glutamine in addition to parenteral nutrition improves mortality and the healing of high-output intestinal fistulas. *Nutr Hosp* 2007;22(6):672-6.
17. Dardai E, Pirityi S, Nagy L. Parenteral and enteral nutrition and the enterocutaneous fistula treatment. II. Factors influencing the outcome of treatment. *Acta Chir Hung* 1991;32(4):305-18.
18. Dardai E, Pirityi S, Nagy L. Parenteral and enteral nutrition and the enterocutaneous fistula treatment. I. Investigations on fistula output, nutritional status complications. *Acta Chir Hung* 1991;32(4):287-303.
19. Lu CY, Wu DC, Wu IC, Chu KS, Sun LC, Shih YL, et al. Serum albumin level in the management of postoperative enteric fistula for gastrointestinal cancer patients. *J Invest Surg* 2008;21(1):25-32. DOI: 10.1080/08941930701833959
20. Fan CG, Ren JA, Wang XB, Li JS. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition* 2004;20(4):346-50. DOI: 10.1016/j.nut.2003.12.005
21. Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1111-21. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03819.x
22. Kuvshinoff BW, Brodish RJ, McFadden DW, Fischer JE. Serum transferrin as a prognostic indicator of spontaneous closure and mortality in gastrointestinal cutaneous fistulas. *Ann Surg* 1993;217(6):615-23. DOI: 10.1097/00000658-199306000-00003
23. Collier B, Guillamondegui O, Cotton B, Donahue R, Conrad A, Groh K, et al. Feeding the open abdomen. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31(5):410-5. DOI: 10.1177/0148607107031005410
24. Martinez D, Zibari G, Aultman D, McMillan R, Mancini RC, Rush BM, et al. The outcome of intestinal fistulae: the Louisiana State University Medical Center-Shreveport experience. *Am Surg* 1998;64(3):252-4.

25. Yuan Y, Ren J, Gu G, Chen J, Li J. Early enteral nutrition improves outcomes of open abdomen in gastrointestinal fistula patients complicated with severe sepsis. *Nutr Clin Pract* 2011;26(6):688-94. DOI: 10.1177/0884533611426148
26. Chapman R, Foran R, Dunphy JE. Management of intestinal fistulas. *Am J Surg* 1964;108:157-64. DOI: 10.1016/0002-9610(64)90005-4
27. Haffejee AA. Surgical management of high output enterocutaneous fistulae: a 24-year experience. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(3):309-16. DOI: 10.1097/00075197-200405000-00011
28. Xeropotamos N, Nastos D, Nousias V, Katsanos KH, Christodoulou D, Tsianos EV, et al. Octreotide plus total parenteral nutrition in patients with external digestive tract fistulas—an evaluation of our experience. *Ann Gastroenterol* 2005;18(4):427-33.
29. Yanar F, Yanar H. Nutritional support in patients with gastrointestinal fistula. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2011;37(3):227. DOI: 10.1007/s00068-011-0105-6
30. Makhdoom ZA, Komar MJ, Still CD. Nutrition and enterocutaneous fistulas. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(3):195-204. DOI: 10.1097/00004836-200010000-00003
31. Dudrick SJ, Panait L. Metabolic consequences of patients with gastrointestinal fistulas. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2011;37(3):215-25. DOI: 10.1007/s00068-011-0102-9
32. 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. DOI: 10.1177/0148607115621863
33. Teubner A, Morrison K, Ravishankar HR, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. Fistuloclysis can successfully replace parenteral feeding in the nutritional support of patients with enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2004;91(5):625-31. DOI: 10.1002/bjs.4520
34. Wu Y, Ren J, Wang G, Zhou B, Ding C, Gu G, et al. Fistuloclysis improves liver function and nutritional status in patients with high-output upper enteric fistula. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:941514. DOI: 10.1155/2014/941514
35. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334(4):246-54. DOI: 10.1056/NEJM199601253340408
36. Gayral F, Campion JP, Regimbeau JM, Blumberg J, Maisonneuve P, Topart P, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann Surg*. 2009;250(6):872-7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b2489f
37. Sancho JJ, di Costanzo J, Nubiola P, Larrad A, Beguiristain A, Roqueta F, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 1995;82(5):638-41. DOI: 10.1002/bjs.1800820521
38. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Flores-Ramírez LA, Avalos-Huante R, Magos-Vázquez FJ, Ramírez-Barba EJ. Tratamiento de fistulas enterocutáneas con o sin octreótida y nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 1996;11(4):226-9.
39. Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Dervenis C, Konstadoulakis MM. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can J Gastroenterol* 2004;18(5):303-6. DOI: 10.1155/2004/901570
40. Torres AJ, Landa JL, Moreno-Azcoita M, Argüello JM, Silecchia G, Castro J, et al. Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas: a multicenter trial. *Arch Surg* 1992;127(1):97-100. DOI: 10.1001/arch-surg.1992.01420010115018
41. Oakley JR, Steiger E, Lavery IC, Fazio VW. Catastrophic enterocutaneous fistulae; the role of home hyperalimentation. *Cleve Clin Q* 1979;46(4):133-6.
42. Evans JP, Steinhart AH, Cohen Z, McLeod RS. Home total parenteral nutrition: an alternative to early surgery for complicated inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg* 2003;7(4):562-6.
43. Hollington P, Mawdsley J, Lim W, Gabe SM, Forbes A, Windsor AJ. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2004;91(12):1646-51.
44. Winkler MF, DiMaria-Ghalili RA, Guenter P, Resnick HE, Robinson L, Lyman B, et al. Characteristics of a cohort of home parenteral nutrition patients at the time of enrollment in the sustain registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(8):1140-9. DOI: 10.1177/0148607115586575
45. Wang MY, Wu MH, Hsieh DY, Lin LJ, Lee PH, Chen WJ, et al. Home parenteral nutrition support in adults: experience of a medical center in Asia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31(4):306-10. DOI: 10.1177/0148607107031004306
46. Brandt CF, Hvistendahl M, Naimi RM, Tribler S, Staun M, Brøbech P, 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. DOI: 10.1177/0148607116655449
47. Elia M, Stratton RJ, Holden C, Meadows N, Micklewright A, Russell C, et al. Home artificial nutritional support: the value of the British Artificial Nutrition Survey. *Clin Nutr*. 2001;20(suppl 1):61. DOI: 10.1054/clnu.2001.0404
48. Hallum NS, Tan LB, Baxter JP, McKee RF. Home parenteral nutrition: outcome and seven year prospective follow up in a nationwide adult population. *e-SPEN J* 2012;7:e30-4.



Crítica de Libros

101 ALIMENTOS SALUDABLES PARA TENER EN TU CASA

Daniel A. de Luis Román.

Ediciones de la Universidad de Valladolid, 2020,
209 páginas

El prof. De Luis, además de ser un referente nacional e internacional en el campo del Metabolismo y la Nutrición, se embarcó desde hace unos años en divulgar el conocimiento nutricional. "Nutrición para todos los públicos" podía ser el lema de su aventura. Bajo el auspicio de la Universidad de Valladolid, que publica esta obra, da continuidad a la tarea que comenzó con su obra anterior (*21 consejos nutricionales para vivir sanos*), de la que ya dimos rendida cuenta en su momento en la revista *Nutrición Hospitalaria*.

Por grupos de alimentos (verduras, legumbres, carnes y embutidos, pescados, frutas, frutos secos, lácteos, bebidas y otros alimentos), y siguiendo el orden alfabético dentro de cada grupo (desde la acelga hasta la sal), repasa las características nutricionales de cada uno de ellos de una forma sencilla, que culmina con una recomendación de empleo en determinadas situaciones clínicas (p. ej. para el ajo: "por sus beneficios cardiovasculares, al disminuir el colesterol malo y las cifras de tensión arterial). En un momento en el que se habla mucho de los alimentos y de la alimentación, muchas veces con mensajes poco claros cuando no contradictorios o, con frecuencia incluso alarmantes, disponer de un texto sencillo y fiable es un privilegio tanto para los que debemos dar un consejo nutricional como para las personas que los requieren. El texto se acompaña de un anexo en el que proporcionan los valores nutricionales de cada uno de los alimentos: valor calórico, contenido en macronutrientes, en vitaminas y minerales por cada 100 gramos de alimento en crudo. Termina con un brevíssimo ejemplo de lo que constituiría un menú equilibrado.

¿Por qué 101 alimentos? La respuesta ha de darla sin duda el autor, pero me voy a permitir la licencia de pensar de que

en su ánimo está que alimentarse bien no es solo tomar un número de alimentos saludables, sino hacerlos de una forma adecuada y combinada, y en el entorno cultural de comida compartida, de mesa en común. Ahora que las circunstancias obligan a una cierta distancia física entre las personas, ¡cómo añoramos compartir la mesa!

El profesor De Luis usa un vocabulario asequible y sencillo y, como buena licencia literaria, le ha puesto un "apellido" a cada alimento. Así, mientras los berros son las verduras de los riachuelos, el bacalao es el pescado de Castilla y León o la frambuesa es el antioxidante de nuestros bosques.

Aunque el autor no lo diga, junto a ese afán divulgador (el bien es difusivo de suyo), los beneficios destinados con la venta del libro se destinan a fines benéficos (ONG dedicadas a prevenir la desnutrición infantil). No solo hace cultura, hace el bien.

Solo me queda animarles a que comprén el libro, lo lean, lo disfruten, ¡y lo lleven a la práctica!

José Manuel Moreno Villares
 Director de Nutrición Hospitalaria
 Director Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

